

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

С.Г. Макарова, И.И. Балаболкин, А.П. Фисенко

**ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Москва
2021

УДК 616.39-056.43-02-07-084-053.2

ББК 57.334.13-21-2-3-4-8

М15

Рецензенты:

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергии и иммунопатологии кожи ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Памтура Александр Николаевич, д.м.н., руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии НИКИ педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Макарова С.Г.

М15 Пищевая аллергия у детей и подростков : [монография] / С.Г. Макарова, И.И. Балаболкин, А.П. Фисенко. — М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2021. — 288 с. — (Информационные материалы).

ISBN 978-5-6044834-5-9

В монографии представлены все аспекты пищевой аллергии у детей и подростков. Приводится классификация, современный взгляд на патогенез, данные о распространённости пищевой аллергии. Подробно описаны основные пищевые аллергены с учётом перекрёстного реагирования. Отдельные разделы посвящены роли кишечного барьера и кишечной микробиоты. Приводятся современные подходы к аллергодиагностике пищевой аллергии. Раздел, посвящённый клиническим проявлениям, содержит подробное описание всех форм пищевой аллергии у детей, в том числе в возрастном аспекте, и включает большое количество данных, полученных за многие годы работы аллергологов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В главе, посвящённой лечению, помимо фармакотерапии, подробно обсуждаются все тонкости назначения диеты детям с пищевой аллергией разного возраста, а также проблемы, возникающие на фоне длительной диетотерапии. Подробно рассмотрены вопросы профилактики пищевой аллергии, а также возможности её прогнозирования. Книга предназначена для широкого профессионального круга читателей — врачей-педиатров, диетологов, аллергологов-иммунологов, а также учащихся учреждений высшего медицинского образования.

УДК 616.39-056.43-02-07-084-053.2

ББК 57.334.13-21-2-3-4-8

ISBN 978-5-6044834-5-9



9 785604 483459

© Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П., 2021

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2021

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Главные редакторы

Макарова С. Г., д.м.н., руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

Балаболкин И. И., д.м.н., член-корреспондент РАН, главный специалист методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Фисенко А. П., д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Авторы

Балаболкин И. И., д.м.н., член-корреспондент РАН, главный специалист методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Галимова А. А., врач-аллерголог, младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Гордеева И. Г., врач-педиатр, младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Емельяшенков Е. Е., врач-педиатр, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Ерешко О. А., к.м.н., врач-аллерголог, младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Макарова С. Г., д.м.н., руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова

Приходченко Н. Г., д.м.н., доцент, Институт педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Пронина И. Ю., младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии, врач-диетолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Фисенко А. П., д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Шуматова Т. А., д.м.н., профессор, Институт педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Ясаков Д. С., к.м.н., младший научный сотрудник Центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Характеристика и классификация пищевой аллергии (Балаболкин И.И.)	9
Глава 2. Распространённость пищевой аллергии у детей и подростков (Балаболкин И.И.)	13
Глава 3. Пищевые аллергены (Балаболкин И.И.)	23
Глава 4. Перекрёстная пищевая сенсibilизация и пищевая аллергия (Ерешко О.А.)	36
Глава 5. Патогенез пищевой аллергии (Балаболкин И.И.)	45
Глава 6. Барьерная функция кишечника и пищевая аллергия у детей (Макарова С.Г.)	53
Глава 7. Кишечная микробиота и пищевая аллергия (Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Галимова А.А.)	63
Глава 8. Аллергодиагностика пищевой аллергии (Макарова С.Г., Ерешко О.А.)	81
Глава 9. Клинические проявления пищевой аллергии у детей (Балаболкин И.И., Макарова С.Г., Ясаков Д.С.)	88
9.1. Атопический дерматит как проявление пищевой аллергии (Балаболкин И.И.)	88
9.2. Гастроинтестинальная пищевая аллергия (Балаболкин И.И.)	94
9.3. Респираторные проявления пищевой аллергии у детей (Балаболкин И.И.)	103
9.4. Крапивница и отёк Квинке (Балаболкин И.И.)	106
9.5. Пищевая анафилаксия (Балаболкин И.И.)	111
9.6. Возрастные особенности пищевой аллергии у детей (Макарова С.Г.)	115
9.7. Пищевая аллергия и вегетарианство (Ясаков Д.С.)	141
Глава 10. Лечение пищевой аллергии	146
10.1. Диетотерапия пищевой аллергии в различные возрастные периоды (Макарова С.Г.)	146

10.2. Проблемы, связанные с длительным соблюдением элиминационных диет (Макарова С.Г., Емельяшников Е.Е.)	175
10.3. Формирование пищевой толерантности (Макарова С.Г., Галимова А.А.)	190
10.4. Фармакотерапия (Балаболкин И.И.)	206
Глава 11. Профилактика пищевой аллергии у детей и подростков.	225
11.1. Прогнозирование развития пищевой аллергии (Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А.)	225
11.2. Первичная профилактика пищевой аллергии и аллергических заболеваний (Макарова С.Г.)	232
11.3. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии (Макарова С.Г., Фисенко А.П.)	241
11.4. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике атопии и диетотерапии пищевой аллергии (Макарова С.Г., Гордеева И.Г.)	260
11.5. Возможности коррекции микробиоты в первичной и вторичной профилактике пищевой аллергии (Макарова С.Г., Пронина И.Ю.)	272

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБКМ — аллергия к белкам коровьего молока
АК — арахидоновая кислота
АР — аллергический ринит
АтД — атопический дерматит
БА — бронхиальная астма
БК — болезнь Крона
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ВМК — витаминно-минеральные комплексы
ГД — герпетиформный дерматит
ГКС — глюкокортикостероиды
ДГК — докозагексаеновая кислота
ДЦ ПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты
ИЛ — интерлейкин
МА — молекулярная аллергодиагностика
ОАС — оральный аллергический синдром
ПА — пищевая аллергия
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ЭоЭ — эозинофильный эзофагит
ЭПК — эйкозапентаеновая кислота
ЯК — язвенный колит
1,25(OH)₂D — метаболит витамина D 1,25 дигидроксихолекальциферол
25(OH)D — метаболит витамина D 25-гидроксихолекальциферол
AAP — Американская академия педиатрии
Act d 8 — аллерген киви
Ara h 8 — аллерген арахиса, гомолог Bet v 1
ARA — арахидоновая кислота
Art v 4 — аллерген полыни
β-лактоглобулин — белок молочной сыворотки
Bet v 1–Bet v 8 — аллергены пыльцы берёзы
Bet v 1 — аллерген пыльцы берёзы
Bet v 2 — профилин
Bet v 6 — изофлавоноид редуктаза
Bet v 7 — циклофилин
Bet v 8 — пектин метилэстераза

- Bos d 4–Bos d 8 — аллергены белка коровьего молока
- Bos d 4 — альфа-лактальбумин
 - Bos d 5 — бета-лактоглобулин
 - Bos d 6 — бычий сывороточный альбумин
 - Bos d 7 — бычий иммуноглобулин
 - Bos d 8 — казеин
- Can d 1 — аллерген собаки
- Car b 1 — аллерген пыльцы граба
- Cor a, Cor a 8, Cor a 2 — аллергены лесного ореха (орешника)
- CRD — компонент-разделённая диагностика
- Dau c 1–Dau c 4 — аллергены моркови
- EAACI — The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии)
- ECP — эозинофильный катионный протеин
- EDN — эозинофильный нейротоксин
- EPO — пероксидаза эозинофилов
- Equ d 3 — аллерген лошади
- ESPGHAN — The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов)
- Fel d 2 — аллерген сывороточного альбумина кошки
- FPIES — food protein-induced enterocolitis syndrome (энтероколит, индуцированный пищевыми белками)
- FOS — фруктоолигосахариды
- Сур с 1 — парвальбумин, аллерген рыб
- Gal d 1–10 — аллергены куриного яйца
- Gal d 1 — овомукоид
 - Gal d 10 — альдолаза куриного мяса
 - Gal d 2 — овальбумин
 - Gal d 3 — кональбумин
 - Gal d 4 — лизоцим
 - Gal d 5 — ливетин
 - Gal d 8α — изоформа куриного парвальбумина
 - Gal d 9 — енолаза куриного мяса
 - Gal d m2 — альдолаза
 - Gal d m3 — енолаза
 - Gal d 5 — аллерген куриного желтка

- GALT — gut-associated lymphoid tissue (ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань)
- Gly m 4 — аллерген сои
- GOS — галактоолигосахариды
- Hel a 2 — аллерген подсолнечника
- IFN γ — интерферон- γ
- IL — интерлейкин
- Jug r 1 — аллерген грецкого ореха
- LTB4 — лейкотриен B4
- LTB5 — лейкотриен B5
- Mal d 1 — аллерген яблока
- Ole e 2 — аллерген оливы
- PG — простагландин
- Phi p 12 — аллерген тимофеевки
- PR — патоген-связанные белки
- PRR — распознающие антиген рецепторы
- Pru av 1 — аллерген черешни
- Pru p 1, 3 и 4 — аллерген персика
- Pyr c 1 — аллерген груши
- SCORAD — шкала тяжести атопического дерматита
- sIgA — секреторный иммуноглобулин A
- sIgE — специфический иммуноглобулин E
- SNPs — single nucleotide polymorphisms (однонуклеотидный полиморфизм гена)
- TGF- β — трансформирующий фактор роста бета
- TNF- α — фактор некроза опухоли альфа
- TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин
- TXA2 — тромбоксан A2
- WAO — World Allergy Organization — Всемирная аллергологическая организация
- ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа
- ω -3 ПНЖК — омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

ГЛАВА 1.

ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Пищевая аллергия (ПА) не имеет однозначного определения как патологического феномена, этим термином большинство аллергологов и клинических иммунологов обозначает иммуноопосредуемый ответ на пищевой продукт [1]. К такому суждению в рамках международного сотрудничества пришли эксперты ведущих организаций (Американская академия аллергии, астмы и иммунологии, Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии, Всемирная организация аллергии), ими был разработан согласительный документ — международный консенсус по пищевой аллергии (International Consensus ON-ICON: Food Allergy), целью которого было повышение уровня знаний врачей о современных подходах к диагностике и терапии ПА у детей и взрослых. Эксперты национального Института аллергии и инфекционных заболеваний США рассматривают ПА как неблагоприятные реакции, возникновение которых связано со специфическим ответом организма на пищевые продукты. В зависимости от лежащих в её основе иммунопатологических механизмов развития выделяют несколько типов ПА: IgE-опосредованную, не-IgE-опосредованную, или клеточно-опосредованную, а также смешанную форму иммунных реакций [1–4] (табл. 1).

IgE-опосредованная ПА характеризуется острым началом её проявлений, возникающих в интервале от нескольких минут до двух часов в виде кожных (крапивница, ангиоотёк, обострение АгД), гастроинтестинальных (тошнота, рвота, диарея) и (или) респираторных симптомов. К этой форме ПА относится также ОАС, возникающий после употребления сырых фруктов и овощей у пациентов, страдающих поллинозом.

Наиболее тяжёлое проявление IgE-опосредованной ПА — анафилаксия. В ряде случаев анафилаксия может возникать при сочетании приёма пищи и физической нагрузки, которая обозначается как пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.

Не-IgE-опосредованные реакции чаще имеют отсроченное начало и продолжительные по времени симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде проктоколита, энтероколита или энтеропатии. Энтероколит, индуцированный белками коровьего молока, был отмечен у 0,34% младенцев на первом году жизни [7]. Реакции этой группы со стороны других органов могут протекать в виде герпетиформного дерматита,

Таблица 1. Классификация пищевой аллергии в зависимости от клинико-патогенетических механизмов развития

Орган-мишень	IgE-опосредованный тип	Смешанный тип	Не-IgE-опосредованный тип
Желудочно-кишечный тракт	Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность Оральный аллергический синдром	Эозинофильный эзофагит, гастроэнтероколит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами Проктоколит, индуцированный пищевыми протеинами Энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами Целиакия
Кожа	Крапивница Отек Квинке	Атопический дерматит (АтД)	Герпетиформный дерматит
Респираторный тракт	Аллергический ринит	Бронхиальная астма	Лёгочный гемосидероз, индуцированный пищей (синдром Гейнера)
Системная реакция	Анафилаксия	—	—

лёгочного гемосидероза. Как видно из представленной выше классификации, в эту группу реакций на пищу иногда относят и целиакию.

Смешанный тип ПА включает участие IgE-опосредованных и клеточно-опосредованных реакций в развитии заболеваний с хронически рецидивирующим течением, таких как эозинофильная патология различных отделов желудочно-кишечного тракта: эозинофильный гастроэнтероколит и эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). Эозинофильные гастроинтестинальные болезни характеризуются развитием плотной эозинофильной инфильтрации различных слоёв желудочно-кишечного тракта; эту группу заболеваний чаще всего вызывают коровье молоко, реже рис, овсяная крупа, фрукты или овощи [5, 6].

Классификация пищевой аллергии, разработанная в Японии, более полно отражает клинические проявления, механизмы её развития и особенности течения разных форм [2] (табл. 2).

Предложена классификация гастроинтестинальной формы ПА [10] (табл. 3).

В 2014 году Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии была предложена классификация проявлений ПА с учётом клинических особенностей, не имеющая принципиальных отличий от приведённых выше [11]. Эта классификация легла в основу отечественных клинических рекомендаций по ведению детей с пищевой аллергией [12].

Таблица 2. Классификация пищевой аллергии с характеристикой особенностей клинических проявлений разных форм

Клинический тип	Возрастная группа	Основные продукты	Развитие толерантности (ремиссия)	Вероятность развития анафилаксии	Механизм развития ПА
Гастроинтестинальная аллергия новорождённых и детей раннего возраста	Новорождённые дети раннего возраста	Коровье молоко (сухое молоко для младенцев), соя, рис	+	±	В основном не-IgE-опосредованный тип
АтД, ассоциированный с ПА	Дети раннего возраста	Яйца, коровье молоко, пшеница, соя и др.	+ во многих случаях	+	В основном IgE-опосредованный тип
Немедленный тип (крапивница, анафилаксия)	Дети раннего возраста	У младенцев и детей: яйца, коровье молоко, пшеница, гречиха, рыба У школьников и взрослых: ракообразные, креветки, моллюски, пшеница, фрукты, гречка, арахис	Яйца, коровье молоко, пшеница, соя	++	IgE-опосредованный тип
Пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Дети школьного возраста, взрослые	Пшеница, креветки, кальмары	±	+++	IgE-опосредованный тип
Оральный аллергический синдром	Дети, взрослые	Фрукты, овощи	±	+	—

Неблагоприятные реакции на пищу, реализуемые без участия иммунных механизмов, не считаются ПА. Возможны токсические реакции (например, скумброидоз — отравление скумбротоксином), а также неблагоприятные реакции, обусловленные фармакологическим действием некоторых активных соединений в пищевых продуктах (гистамина в вине, тирамина в сыре, кофеина и теобромона в кофе и чае) [3]. Термин «пищевая гиперчувствительность» используется для обозначения любой неблагоприятной реакции на пищу, связанной с индивидуальной повышенной чувствительностью к определённым компонентам пищи или их непереносимостью [8]. Неиммунные реакции пищевой гиперчувствительности включают различные нарушения, связанные с непереноси-

Таблица 3. Классификация гастроинтестинальной пищевой аллергии

IgE-опосредованная ПА	Смешанная (не-IgE/IgE-опосредованная ПА)	Не-IgE-опосредованная ПА
Гастроинтестинальная реакция гиперчувствительности немедленного типа	Аллергический эозинофильный эзофагит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами
	Аллергический эозинофильный гастрит	Аллергическая энтеропатия
Оральный аллергический синдром	Аллергический эозинофильный энтероколит	Аллергический проктоколит

мостью лактозы или недостаточностью ферментов в результате нарушения функционирования поджелудочной железы или печени. Под маской ПА могут протекать и реакции на различные искусственные добавки к пище, о чём пойдёт речь в разделе, посвящённом пищевым аллергенам.

ЛИТЕРАТУРА

- Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:906–920.
- Urisu A, Ebisawa M, Mykoyama T, et al. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int.* 2011;60:221–236.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *Allergy Clin. Immunol.* 2010;126(6):S1–S58.
- Sampson H, Aceves S, Bock A, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134:1016–1025.
- Motala C. Gastrointestinal syndromes in food allergy. *Curr. Allergy Clin. Immunol.* 2008;21:76–79.
- Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679–692.
- Katz Y, Goldberg M, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cows' milk. *J. Allergy Clin Immunol.* 2011;127:647–653.
- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813–824.
- Cochrane S, Beyer K, Clausen M, et al. Factor influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy.* 2009;64:1246–1255.
- Lee B, Aw M, Chiang W, et al. Academy of Medicine, Singapore. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: management of food allergy. *Singapore Med J.* 2010;51:599–607.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025.
- Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Пищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf

ГЛАВА 2.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В развитии аллергической патологии у детей существенное значение имеет ПА. Клинические признаки пищевой сенсибилизации часто являются первыми проявлениями атопии в детском возрасте, а в дальнейшем ПА нередко выступает как причина возникновения тяжёлых клинических форм аллергии. По данным ВОЗ, среди детей в возрасте до 3 лет частота ПА составляет 8%. В общей популяции ПА встречается в 2–4% случаев, у детей — в несколько раз чаще, чем у взрослых. Распространённость ПА в целом у детей составляет 5–6% [1], при этом частота выявления аллергии к коровьему молоку составляет 2,5%, к куриному яйцу — 1,3%, арахису — 0,8%, орехам — 0,2%, рыбе — 0,1%, к морепродуктам — 0,1% [2].

Существует связь между возникшей сенсибилизацией к пищевым продуктам в младенческом возрасте и последующим развитием АтД, атопической БА, аллергического риноконъюнктивита. Присоединение ПА усугубляет течение патологических процессов в пищеварительном тракте и других органах. Возникнув рано в жизни ребёнка, ПА может быть предиктором атопических болезней в более поздние периоды детства. Частота выявления ПА среди детей с АтД составляет 35–37%, при этом тяжесть АтД напрямую связывают с наличием ПА у больных [3].

В США, Великобритании, Австралии в настоящее время до 10% младенцев страдает ПА [4, 5]. В выполненном в Финляндии исследовании в виде проспективного наблюдения за детьми с рождения до 6 лет было установлено, что частота клинических симптомов ПА в течение первых 3 лет наблюдения увеличилась с 19% до 27%. В Великобритании по данным проспективного наблюдения за 969 детьми раннего возраста, родившимися в 2000–2001 гг., симптомы ПА выявлены у 14,2% обследованных в возрасте 3 мес, 9,1% — в 6 мес и 7,2% — в 12 мес. При этом в возрасте 1 года по результатам провокационных проб ПА установлена у 3,2%, а позитивные кожные прик-тесты к пищевым аллергенам (яйцо, арахис, молоко, рыба, кунжутное семя) отмечены у 2,2% детей [6].

Различия в данных о частоте ПА по результатам разных исследований связаны с национальными отличиями, а также во многом зависят от критериев диагностики ПА — только на основании анамнестических данных или медицинских документов, или с оценкой сенсибилизации

по данным кожных проб, или на основании уровня специфических IgE, или на основании проведения провокационных проб.

В Дании при исследовании 486 детей с использованием комплекса диагностических мероприятий, включавших кожное тестирование с аллергенами, провокационные тесты, оценку уровня специфических IgE, было выявлено наличие ПА у 2,3% детей в возрасте до 3 лет. Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами для данной когорты детей были: куриное яйцо, коровье молоко и арахис. В то же время гиперчувствительность к аллергенам рыбы, сои, фруктов и овощей, верифицированная постановкой кожных проб с аллергенами, в большинстве случаев не подтверждалась провокационными тестами [7].

Изучение распространённости ПА у 798 детей 6 лет в Великобритании подтвердило важность проведения кожного тестирования для этих целей в рамках популяционных исследований. Постановка прик-тестов позволила выявить сенсibilизацию к пищевым аллергенам у 2% детей, не имевших в анамнезе симптомов ПА. Клинические проявления ПА были отмечены у 11,8% детей, а по данным кожного аллeрготестирования у 3,6% из них была выявлена сенсibilизация как минимум к одному аллeргену (преимущественно к белкам арахиса, рыбы, яйца) [8].

Распространённость нежелательных явлений, связанных с употреблением пищевых продуктов у детей 6 лет по результатам одномоментного исследования 656 детей в Таиланде составила 6,3%. Проведение кожного тестирования с пищевыми аллeргенами и провокационных тестов подтвердило наличие сенсibilизации у 0,5% обследованных детей. И если по результатам исследований в европейских странах актуальными аллeргенами для детей раннего возраста являлись молоко и яйцо, то для детей в возрасте 3–6 лет в Таиланде — морепродукты [9].

Распространённость ПА, подтверждённая провокационными пробами у детей до 1 года, в Гонконге составила 3,8% [10].

Отмечено уменьшение распространённости ПА с увеличением высоты расположения местности над уровнем моря. Показатель распространённости ПА у детей в низменной зоне составляет $121,6 \pm 5,6$, в низкогорье — $58,6 \pm 4,1$, в среднегорье — 32,3 на 1000 обследованных детей. Распространённость аллeргических болезней кожи у детей на территориях с геохимическими аномалиями и в биогеохимических провинциях Кыргызстана составляет 56,6% и увеличивается по мере возрастания степени загрязнения окружающей среды химическими соединениями, у 90% детей с АтД выявлена сенсibilизация к коровьему молоку и к другим пищевым продуктам [11].

В ходе крупного когортного исследования родители 35% обследуемых 3 263 детей в возрасте до 2 лет в Норвегии указывали на признаки ПА у ребёнка [12]. Более двух третей всех случаев нежелательных реакций были связаны с употреблением фруктов, молока и овощей, реже симптомы ассоциировались с аллергенами яйца, рыбы, орехов и сельдерея. У большинства детей длительность реакции не превышала 6 мес с момента её проявления, затем формировалась толерантность. Второй этап данной программы исследований заключался в наблюдении до 2,5 лет за детьми с клиническими признаками ПА к аллергенам белка коровьего молока и/или куриного яйца, а также в их обследовании с использованием кожных алергопроб и плацебоконтролируемых тестов ($n=2721$). Было установлено, что большинство нежелательных реакций, связанных с употреблением молока, имеют IgE-независимый механизм, и только треть клинических случаев подтверждена результатами дополнительного обследования (1,1%). Напротив, в случаях аллергии к белку яйца нарушения толерантности сохранялись, у них была истинная ПА, обусловленная IgE-зависимыми и IgE-независимыми иммунными механизмами [13].

При проведении алергологического обследования 961 ребёнку в возрасте до 4 лет в Финляндии с определением sIgE к пищевым аллергенам ПА была диагностирована у 18% из них, у 17% была подтверждена аллергия к белкам коровьего молока, яиц, злаков и у 9% детей — к другим пищевым продуктам, что свидетельствует о большой распространённости ПА в Финляндии [14].

В Италии анафилаксия встречается с частотой 3,7 случая на 100 000 детей, при этом главной причиной становится ПА (55–77% случаев) [15]. Выявленный рост распространённости аллергических реакций на пищевые продукты связывается с изменением качества потребляемых в пищу продуктов, добавлением различных синтетических добавок [16]. Отмечено влияние географических факторов на структуру причинно-значимой сенсibilизации при ПА в разных странах [17].

Распространённость ПА у детей в Республике Дагестан при эпидемиологическом исследовании с применением унифицированной методики достигает 71 на 1 000 детского населения; частота в детской популяции кожных проявлений ПА составила $58 \pm 2,2$, гастроинтестинальных — $5,9 \pm 0,77$, респираторных — $5,0 \pm 0,71$, сочетанной кожно-гастроинтестинальной аллергии — $3,7 \pm 0,61$, сочетанной кожно-респираторной аллергии — $3,37 \pm 0,51$ [18].

В Ленинграде у 15,1% детей в возрасте от 4 мес до 3 лет имела ПА [19]. В Красноярске у детей до 2 лет аллергические реакции на пище-

вые продукты обнаружены у 42,3%, их число падает к 5 годам до 13,5%, к 7 годам — до 4,7%. С возрастом существенно снизилась частота сенсibilизации и аллергических реакций на продукты, к которым в прошлом возникали аллергические реакции [20].

Исследование частоты аллергических реакций на отдельные пищевые продукты показало, что у детей в возрасте от 1 года до 5 лет яйцо вызывает их в 1,6–2,6%, коровье молоко — в 1,1–2,2%, орехи — в 0,5%, рыба и морепродукты — в 0,2% случаев. Отмечено, что сенсibilизация к арахису у детей возросла от 1,1% до 3,3% [21].

Распространённость сенсibilизации к рыбе и морепродуктам регистрируется у 14% детей с ПА в возрасте до 3 лет, 36% детей в возрасте 4–6 лет и 38% детей старше 10 лет [22].

Распространённость верифицированной ПА к рыбе у детей 7–10 лет в Томской области составила 0,32%; у городских детей — 0,32%, у сельских — 0,31%. По данным проведённого авторами исследования, у детей, проживающих в данном регионе, рыба — один из ведущих триггеров ПА, который приводит к развитию тяжёлых клинических проявлений аллергии, в том числе жизнеугрожающих состояний [23].

Наиболее часто аллергия к рыбе встречается в регионах, где этот продукт употребляется часто: в Финляндии 3% детей до 3-летнего возраста имеют аллергические реакции на рыбу, в Юго-Восточной Азии — 2,29%.

Аллергические реакции на рыбу или морепродукты в анамнезе обнаруживаются у 60,6% детей с атопией, при этом у 92% пациентов данные анамнеза совпадают с положительными результатами кожных проб, а у 67% — с высокими титрами специфических IgE-антител [24].

В проведённом метаанализе получены следующие показатели распространённости ПА у детей до 16 лет в США и Евросоюзе [25] (табл. 4).

Коровье молоко становится наиболее частой причиной возникновения аллергических реакций у детей в европейских странах. Распространённость аллергии на коровье молоко в странах Евросоюза колеблется в пределах от 1,9 до 4,9% [26] при хорошем прогнозе для такой ПА в виде приобретения толерантности к белкам коровьего молока до 3 лет. Значительной была распространённость в Евросоюзе у детей аллергии к яйцам, арахису, орехам. В США у детей наибольшей была распространённость аллергии к коровьему молоку, яйцам и арахису. В США распространённость ПА на арахис за период 1997–2008 гг. у детей увеличилась почти втрое (с 0,4 до 1,4%). В Китае заболеваемость детей ПА с 2003 по 2009 г. повысилась вдвое и составила 8%, в Австралии за 1994–2005 гг. также достоверно возросла частота пищевой анафилак-

Таблица 4. Распространённость пищевой аллергии у детей до 16 лет в США и Евросоюзе

Пищевой аллерген	Распространённость пищевой аллергии, %	
	США	Евросоюз
Молоко	2,5	0,5–2
Яйца	1,5	0,5–2
Арахис	1,4	0–1,5
Орехи	1,1	0–7,3
Пшеница	0,4	0,5
Соя	0,4	0–0,7
Рыба	0,1	0–0,5
Моллюски	0,1	0–0,5
Кунжут	0,1	0,1–0,9
Фрукты/овощи	—	0,1–4,3

сии [25], в основном она возникала у детей младше 4 лет и была обусловлена потреблением орехов и арахиса.

Аллергия к арахису является наиболее тяжёлой в США, Великобритании и Австралии. Распространённость аллергии к арахису в этих странах высока и составляет 1–3%. Авторы придерживаются мнения, что причиной этой аллергии становится раннее употребление орехов в детском возрасте [27].

Следует отметить также результаты недавно проведённого панъевропейского исследования EuroPrevall, в котором использовался строгий протокол диагностики пищевой аллергии. В исследовании была оценена встречаемость аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), к белкам куриного яйца в детской популяции в 9 европейских центрах из различных климатических и культурных регионов для получения первых надёжных международных данных о распространённости ранних проявлений ПА. В когорту новорождённых по всей Европе было включено 12 049 детей (51,4% мальчиков), из которых 9 336 (77,5%) находились под наблюдением до 2-летнего возраста. Исследование EuroPrevall показало, что частота АБКМ в Европе в первые два года жизни составляет <1% (в диапазоне от 0% до 1,3%), при этом у большинства детей были IgE-ассоциированные АБКМ.

Общая частота подтверждённой АБКМ составила 0,54% (с поправкой на 0,74%) в Европе в первые два года жизни, при этом у большинства детей обнаружались сывороточные антитела sIgE к коровьему

молоку [28]. Из всех детей с АБКМ не-IgE-опосредованная форма была отмечена у 23,6%. Согласно результатам исследования, две трети детей с установленной АБКМ развили толерантность в течение одного года после постановки диагноза. Толерантность к БКМ развилась у 69% детей (22 ребёнка), включая всех детей с не-IgE-опосредованной формой АБКМ (100%) и 57% детей с IgE-опосредованной формой.

В данной когорте 84% детей с подтверждённой АБКМ реагировали на двойную слепую плацебо контролируемую пробу кожными, 20% респираторными и 18% желудочно-кишечными симптомами.

Из общего числа включённых в исследование детей (12 049 детей) частота аллергии на куриное яйцо к возрасту 2 лет составила 0,84% (95% ДИ 0,67–1,03) [29]. Показатели в отдельных странах варьировались от 0,11% в Греции до 1,95% в Великобритании. В странах Средиземноморья (Испания, Италия и Греция) и Восточной Европы (Литва, Польша) встречаемость аллергии на куриное яйцо была ниже, чем в странах Северо-Запада.

Подавляющее большинство детей с аллергией на куриные яйца были сенсibilизированы к ним, что было отражено либо положительным результатом кожных проб (64%), либо выявлением специфического IgE к куриному яйцу (79,1%).

В данной когорте симптомы при положительном провокационном тесте были в основном немедленного типа и возникали в течение 2 часов после введения максимальной переносимой дозы. К ним относятся, прежде всего, кожные проявления, такие как крапивница (54,7%), покраснение (33,7%), ангионевротический отёк (10,5%) и обострение АТД (18,7%). У значительной части детей наблюдались желудочно-кишечные симптомы (в основном рвота — 34,9%), за которыми следовали симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей (10,5% и 10,5%). Отсроченные реакции (>2 ч после провокационной пробы) наблюдались только в 20% всех положительных контрольных тестов: крапивница и обострение АТД. У двух детей диагноз выставлен без выполнения провокационной пробы, на основании тяжёлых анафилактических реакций в анамнезе после употребления куриного яйца. Через 1 год проведено повторное обследование всех детей с подтверждённой аллергией на куриные яйца, 24 из 49 детей, прошедших повторную оценку (49%), стали толерантными к куриным яйцам.

Отдельная часть исследования — изучение частоты ПА среди школьников [30] в возрасте 6–10 лет проводилось в восьми европейских странах. Всего в этом наблюдении приняли участие 6 105 детей

школьного возраста (57,8% из 10 563 детей, набранных при рождении). У 982 из 6069 детей (16,2%), прошедших опрос (онлайн-анкета), родители сообщили о побочных реакциях после приёма пищи.

В общей сложности 223 из 2 188 детей (10,2% [9,0–11,5]) имели положительный (≥ 3 мм) SPT к одному или нескольким «основным продуктам питания». Наиболее часто у детей 6–10 лет отмечалась ПА и сенсibilизация к арахису (5,6%) и фундуку (5,2%).

Способствовать развитию ПА могут как средовые, так и генетические факторы. К факторам, повышающим риск развития ПА у ребёнка, относят искусственное вскармливание с рождения [31]. Это объясняют содержащимися в грудном молоке факторами роста, цитокинами, способствующими индукции иммунного ответа в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и уменьшением всасывания пищевых антигенов [32–34]. Также фактором, повышающим риск развития аллергии у ребёнка, считают родоразрешение путём кесарева сечения [35].

Более частому возникновению ПА может способствовать избыточное и нерациональное питание, частое употребление острых специй, солений, маринадов, а также применение в пищевой промышленности красителей, консервантов, веществ, добавляемых для улучшения вкуса и запаха продуктов, использования в сельском хозяйстве химических удобрений, ядохимикатов, антибиотиков в лечении домашних животных [34].

Существует мнение о дефиците витамина D как одной из причин роста распространённости аллергических заболеваний, и в том числе ПА [36]. Полагают, что витамин D может влиять на продукцию кератиноцитами при АтД противомикробных пептидов (дефензинов и кателицидинов); снижение их уровня у таких больных коррелирует с повышением риска bcrf ПА [37].

Определённую опасность представляют лекарственные препараты и косметические средства, которые в составе могут содержать пищевые аллергены в виде вспомогательных соединений (наполнителей). К потенциальным аллергенным веществам синтетического или природного происхождения, которые следует указывать в инструкции к лекарственному препарату или на его этикетке, относятся: лизоцим, казеин, лактоза, альбумин, соя, компоненты зёрен пшеницы, кукурузный крахмал [38]. Фактором риска возникновения ПА у детей раннего возраста является недостаточность барьерной функции желудочно-кишечного тракта, прежде всего тонкой кишки, проявляемая высокой проницаемостью слизистой оболочки для антигенов, сниженная активность протеолитических ферментов и кислото- и муцинообразующей функции, недостаточный синтез sIgA, неполное усвоение макромолекул внутри клеток, свой-

ственные физиологической незрелости желудочно-кишечного тракта у ребёнка раннего возраста [39].

Исследователи продолжают изучать вклад генетических факторов в развитие ПА. Учёные [40–43] указывают на значение полиморфизма генов и влияние окружающей среды в виде быстрых наследственных эпигеномных изменений в ответ на воздействие экологических факторов, чем и объясняется рост распространённости ПА и других атопических заболеваний. У монозиготных близнецов риск наследуемой аллергии на арахис в 10 раз выше, чем в общей популяции [42].

Мутации генов белка филагтрина, ассоциированные с дефектом эпидермального барьера, способствуют трансэпидермальной потере воды, развитию сухости кожных покровов (ксероза), повышению абсорбции аллергенов через кожу, развитию сенсибилизации к пищевым аллергенам. Установлено, что у детей с IgE-опосредованным АД и пищевой сенсибилизацией мутации гена филагтрина являются сильным предиктором развития в последующем БА [44]. Кроме того, у детей с АД и развившейся БА наиболее высок риск развития системной аллергической реакции на белки коровьего молока и арахиса. Идентифицирован специфический ген, отвечающий за развитие ЭоЭ [45].

Таким образом, несмотря на различия в результатах исследований, выполненных в разных странах и по разным протоколам, очевидно, что ПА остаётся важной проблемой в аллергологии и педиатрии и требует значительного внимания со стороны врачей и системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mullins RJ. Pediatric food allergy trends in community-based specialist allergy practice, 1995–2006. *Med. J. Aust.*, 2007;186(12):618–621.
2. Volcheck GW. *Clinical allergy: Diagnosis and management*, Mayo Foundation for medical education and research. Abington: Humana Press, 2009.
3. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(5):1016–1025.
4. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. USA prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010;125(6):1322–1326.
5. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. *Allergology International*, 2012;61(2):231–243.
6. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 117(5):1118–1124.
7. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16(7):567–573.

8. Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(5):356–363.
9. Santadusit S, Athhapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(8):27–32.
10. Chen J, Yan H, et al. The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China. *Ped. Allergy Immunol.*, 2011;22(4):356–360.
11. Иманалиева Ч.А. Атопический дерматит у детей Кыргызстана: Автореф. дис. докт. мед. наук. — Бишкек, 1999. — 43 с.
12. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy.* 2001;56:393–402.
13. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy.* 2001;56:403–411.
14. Pyrhonen K, Nayha S, Kaila M. Occurrence of parent-reported food hypersensitivities and food allergies among children aged 1–4 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(4):328–338.
15. Tozzi AE, Armenio L, Bernardini R, et al. Pediatric allergy and immunology in Italy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22(3):267–276.
16. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 3–10.
17. Du Toit G, Santos A, Roberts G, et al. The diagnosis of IgE-mediated food allergy in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009;20(4):309–319.
18. Алискандиев А.М. Пищевая аллергия у детей в различных климатических зонах республики Дагестана: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1998. — 37 с.
19. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. — Л.: Медицина, 1986. — 298 с.
20. Рапопорт Ж.Ж., Ногаллер А.М. Аллергия к пищевым продуктам. — Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1990. — 256 с.
21. Dutau G. Epidemiologie des allergies alimentaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.* 2003;43:501–506.
22. Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Филянская Е.Г. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков // Российский педиатрический журнал, 2008. — № 3. — С. 14–19.
23. Федорова О.С., Огородова Л.М., Федотова М.М., Петровский Ф.И., Евдокимова Т.А., Балашова И.И. Исследование распространённости аллергии к рыбе в Томской области // Российский аллергологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 39–44.
24. Геппе Н.А., Субботина О.А., Примак Е.А. Аллергические реакции на рыбу и морепродукты. В кн.: Пищевая аллергия у детей / Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. — М.: Династия, 2010. — 190 с.
25. Lack G. Update on the risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(5):1187–1197.
26. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016–1025.
27. K Luyt D, Vaughan D, Oyewole E. Ethnic differences in prevalence of cashew nut, pistachio nut and almond allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):651–654.
28. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015;70(8):963–972. DOI: 10.1111/all.12630.

29. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*. 2016;71(3): 350–357. DOI: 10.1111/all.12801.
30. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, et al. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries—The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy*. 2020;75(9):2294–2308. DOI: 10.1111/all.14290.
31. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. — М.: Практическая медицина, 2010. — 528 с.
32. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Рошаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. — Л.: Медицина, 1997. — 119 с.
33. Host A, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008;19:1–4.
34. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей // *Аллергология*, 1991. — № 1. — С. 43–47.
35. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016–1025.
36. Giannetti A, Bernardini L, Cangemi J, et al. Role of Vitamin D in Prevention of Food Allergy in Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:447. DOI: 10.3389/fped.2020.00447. PMID: 33014916; PMCID: PMC7461773.
37. Benetti C, Piacentini G, Capristo C, et al. Microorganism-induced exacerbations in atopic dermatitis: a possible preventive role for vitamin D? *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):19–25.
38. Audicana Berasategui MT, Barasona Villarejo MJ, et al. Potential hypersensitivity due to the food or food additive content of medicinal products in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(7):496–506.
39. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни: Дис. докт. мед. наук. — Владивосток, 2020. — 189 с.
40. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011;22:155–160.
41. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1187–1197.
42. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1):53–56.
43. Vickery BP, Scurlock AM, Jones SM, Burks AW. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(3):576–584.
44. Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1333–1336.
45. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3–20.

ГЛАВА 3. ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Аллерген представляет собой антигенную молекулу, которая принимает участие в развитии иммунной реакции, результатом которой является аллергия. Практически любой пищевой продукт способен вызвать аллергическую реакцию. В то же время более 90% случаев ПА вызываются 8–10 основными высокоаллергенными продуктами, к которым относят: арахис, орехи, яйца, коровье молоко, рыбу, ракообразные моллюски, пшеницу, сою [1].

Аллергенные свойства пищевых белков определяются водорастворимыми гликопротеинами молекулярной массой 10–70 кД, устойчивыми к воздействию высоких температур, кислот, протеаз и высоким содержанием аллергена в пище, линейностью эпитопов [2].

Каждый аллерген пищевого происхождения состоит из белковых молекул, в разной степени ответственных за сенсибилизацию организма пациентов. Иммунная система обладает способностью распознавать часть молекулы антигена, называемой эпитопом и представляющей собой место связывания с sIgE-антителами. Часть эпитопов разрушается при термической обработке продукта и под действием пищеварительных соков. В процессе приготовления пищи может меняться потенциал аллергенности любого пищевого продукта из-за наступающих изменений структуры белка аллергена (конформации эпитопов). Так, нагревание косточковых и некоторых овощей может приводить к снижению их аллергенной активности. Линейные эпитопы аллергенов в большинстве устойчивы к нагреванию и к перевариванию ферментами в желудочно-кишечном тракте. Поэтому более высокий риск возникновения выраженных проявлений аллергии отмечается у пациентов с сенсибилизацией к термостабильным и устойчивым к пищеварению эпитопам пищевых аллергенов.

За последние годы описаны многие пищевые аллергены животного и растительного происхождения, обладающие способностью сохранять линейную последовательность, рассматриваемые, как паналлергены [3, 4]. К паналлергенам относят профиллины, патоген-связанные белки (PR), неспецифические липид-транспортные протеины (LTP), белки запаса семян, а также парвальбумины и тропомиозин. Указанные белковые молекулы являются наиболее важной причиной IgE-опосредованной перекрестной реактивности [4].

При проведении специфической аллергодиагностики существенное значение имеет определение молекул, вступающих во взаимодействие с sIgE и получение их в чистом виде, при этом выделяются основные аллергены (мажорные, или главные), встречающиеся в популяции более чем у 50% исследуемых лиц, и минорные (малые) компоненты тестируемых аллергенов. Проведение молекулярной компонентной аллергодиагностики помогает осуществить диагностику истинной аллергии и дифференцировать её от перекрёстной реактивности.

Большинство родственных в антигенном отношении растений имеют общие главные белки аллергенов, которые могут быть тождественными по аминокислотному составу. Наличие структурного сходства главных белков обуславливает развитие перекрёстных аллергических реакций.

Название аллергена имеет в основе латинское обозначение его источника. Так обозначение аллергена Ara h 1 соответствует названию главного аллергена арахиса (*Arachis hypogaea*), другие компоненты аллергена арахиса обозначаются номерами: 1, 2, 3 и так далее (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 и т. п.).

ПА чаще вызывается наиболее распространёнными в данном регионе продуктами питания, в связи с этим ведущие пищевые аллергены могут отличаться для разных географических местностей.

Значение продуктов животного происхождения в развитии пищевой аллергии

Коровье молоко. В коровьем молоке идентифицировано более 40 белков. Наиболее важные в клиническом отношении аллергены коровьего молока — казеины, β -лактоглобулин и α -лактоглобулин. Бычий сывороточный аллерген является главным аллергеном говядины, в коровьем молоке он выявляется в небольшом количестве (5% от общего количества белков в коровьем молоке). Аллергенной активностью обладают также альбумин и лактоферрин; сенсibilизация к ним выявляется у 25–50% больных с аллергией к белкам коровьего молока. У большинства пациентов с аллергией на молоко (75%) выявляется множественная сенсibilизация к нескольким его белкам, при этом высокий уровень антител может использоваться как предиктивный признак положительной провокационной пробы [5]. При транзиторной пищевой аллергии у детей на коровье молоко продукция sIgE осуществляется главным образом к конформационным эпитопам, а сенсibilизация к разным линейным эпитопам может являться маркером пожизненного сохранения ПА на коровье молоко [6, 7]. У детей с транзиторной IgE-опосредованной ПА

на коровье молоко был выявлен более низкий уровень sIgE к конформационным IgE-связывающим эпитопам, разрушающимся при термической обработке.

Более чем у 90% детей с аллергией к коровьему молоку развиваются перекрёстные аллергические реакции к козьему и овечьему молоку. У больных с аллергией к белкам коровьего молока бычий сывороточный альбумин — причина перекрёстных реакций на говядину и телятину [8].

Сенсибилизация к белкам коровьего молока играет ведущую роль в развитии ПА у детей раннего возраста [9, 10]. Аллергия к белкам коровьего молока выявляется у 76,9% обследованных детей с пищевой аллергией [11].

Куриное яйцо. Аллергия на куриное яйцо отмечается у 2,5% детей раннего возраста и диагностируется у 45,4% детей, обследуемых по поводу пищевой аллергии [11], при этом особенно часто она диагностируется у детей со среднетяжёлым и тяжёлым АтД и аллергией к белкам коровьего молока [12]. Основные аллергены куриного яйца: овомукоид — Gal d 1, овальбумин — Gal d 2, кональбумин — Gal d 3, лизоцим — Gal d 4, ливетин — Gal d 5. Особое клиническое значение имеет овомукоид, поскольку он обладает устойчивостью к нагреванию и обуславливает реакции на яйцо как в сыром, так и в термически обработанном виде. Считают, что около 70% детей к 16 годам перерастают аллергию на яйца. Уровень sIgE >50 КЕ/мл на яичный белок рассматривают как маркер персистирующего течения аллергии на яйцо и более тяжёлого её течения [5].

Аллергические реакции на куриное яйцо проявляются в основном кожной, гастроинтестинальной и респираторной аллергией. Аллергия на яйцо считается одной из распространённых причин анафилаксии и нередкой причиной обострений аллергических болезней.

Рыба. Морепродукты (рыба, ракообразные, моллюски) — одни из частых причин возникновения ПА и особенно анафилактических реакций на их употребление [12]. К ракообразным относятся крабы, креветки, раки, омары, а к моллюскообразным — кальмары, улитки, мидии, устрицы. Морепродукты бывают причиной как IgE-опосредованных аллергических реакций, так и неблагоприятных реакций неиммунного происхождения, чьё возникновение часто связано с воздействием контаминирующих компонентов, таких как токсины, биогенные амины, которые могут вызвать развитие симптомов, сходных с истинными IgE-опосредованными аллергическими реакциями [13]. Так, отравления токсинами морских водорослей, которыми питается рыба, моллюски и ракообразные, и которые могут вызывать PSP (paralytic shellfish

poisoning) и DSP (diarrhetic shellfish poisoning) в виде тяжёлых системных неиммунологических реакций, иногда ошибочно относят к аллергическим реакциям на рыбу и морепродукты. Также известен гистаминовый шок после употребления рыбы семейства скумбриевых при неправильном хранении. Скумброидоз — это отравление скумбротоксином/гистамином рыб, связанное с повышенной продукцией его бактериями в недостаточно охлаждённой рыбе.

Многие виды морской рыбы (морской окунь, красный окунь, барракуда, угорь) причастны к сигуатере — отравлению ядом рифовых рыб, обладающим токсическим действием на нервную, сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт.

О развившейся сенсibilизации к рыбе в целом судят по выявлению sIgE к главным парвальбуминам трески (*Gadus morhua*) — Gad с 1. Выявляется сильная перекрёстная реактивность между парвальбуминами разных видов рыб, что обуславливает реакции на любую рыбу. Однако известны единичные случаи избирательной аллергии на отдельные виды рыб. Проявления аллергии на рыбу могут развиваться при контакте с ней или даже во время вдыхания паров при её приготовлении [14].

Главный аллерген **моллюсков** — тропомиозин, который ответственен за развитие перекрёстной реактивности между ракообразными и моллюсками, а также клещами домашней пыли и насекомыми. В исследовании, проведённом в США, сообщалось, что специфические IgE-антитела к распространённому пищевому аллергену, креветке, могут быть обнаружены у людей, никогда данный продукт не употреблявших, — предположительно из-за тропомиозина [15].

Аллергенность моллюсков может проявляться симптомами различной степени выраженности: от небольшого отёка губ и слизистой оболочки рта, схожего с оральным аллергическим синдромом при аллергии на употребление фруктов и овощей, до развития анафилаксии, которая может угрожать жизни пациентов. Аллергия на моллюски и ракообразные, возникнув, может сохраняться всю жизнь в виде симптомов кожной и респираторной аллергии.

Аллергические реакции на морепродукты могут быть причиной развития крапивницы, орального аллергического синдрома или угрожающей жизни больного анафилаксии.

Мясо животных реже, чем рыбы, вызывает развитие ПА. Так, если к рыбе возникновение ПА было отмечено у 36,5%, то к мясу — у 9,6% детей с ПА [10]. Отдельного внимания требует аллергия на говядину, поскольку она встречается у части детей с аллергией на коровье

молоко. Говядина содержит бычий сывороточный альбумин и гамма-глобулин, которые также являются термолабильными фракциями коровьего молока. В говядине могут содержаться уникальные термолабильные фракции, объясняющие различные клинические реакции на сырую (при контакте) и приготовленную говядину у некоторых пациентов, страдающих аллергией на коровье молоко [16].

Значение продуктов растительного происхождения в развитии пищевой аллергии у детей

Развитие сенсibilизации к пищевым продуктам растительного происхождения — частая причина возникновения ПА у детей. У детей с ПА причинная значимость сенсibilизации к овощам, фруктам, злакам и ягодам была подтверждена, соответственно, у 38,5%, 28,8%, 27,8% и 7,7% пациентов [11]. Зёрна злаковых растений (пшеница, рожь, ячмень, кукуруза, овёс, рис) обладают значительной аллергенной активностью и могут индуцировать развитие аллергических реакций на содержащиеся в них белки.

Пшеница. Белки пшеницы можно разделить на группы:

- альбумины (водорастворимые);
- глобулины (солерастворимые, не растворимые в воде);
- глютен (водо- и солерастворимые белки пшеницы).

Глютен подразделяют на глиадины (28–42% — основной проламиновый белок в пшенице, растворимый в 70–90% спирте) и глютелины (42–62,5% — основные глютелиновые белки в пшенице, растворимые в слабых кислотных или щелочных растворах). Пшеничная мука содержит от 7 до 12% белков глютена по массе. Проламины злаков не имеют других известных функций, кроме функции белков запаса. Они состоят из гетерогенной смеси белков с молекулярной массой 30–90 кДа [17]. Аллергия на глютен (глиадин) выявляется более чем у половины пациентов с аллергией на протеин пшеницы.

В настоящее время выделены и хорошо описаны более 20 аллергенных белков пшеницы, часть из которых присутствует и в зёрнах, и в пыльце [18, 19]. Tri a 19 (омега-5 глиадин), Tri a LMW Glu, Tri a a/TI (ингибитор альфа-амилазы/трипсина) являются мажорными аллергенами пшеницы [20–22]. Наличие IgE к омега-5-глиадину (Tri a 19) и Tri a 26 связывают с риском развития IgE-опосредованной реакции и возникновения анафилаксии на пшеницу, индуцированной физической нагрузкой; такая пищевая анафилаксия особенно распространена среди подростков [23].

В результате термической обработки при приготовлении пищи из пшеницы (хлеб, макаронные изделия, печенье, детское питание на основе зер-

новых), значительно снижается IgE-связывающая способность основных растворимых растительных протеинов пшеницы. Желудочное пищеварение в последующем способствует дальнейшей инактивации некоторых термостабильных белков, обладающих аллергенной активностью. Аллергические реакции, обусловленные сенсibilизацией к белкам злаков, обнаруживаются у 68,94% детей с ПА и проявляются в 98,3% АтД, в 6,12% — БА, в 13,32% — сочетанием АтД и БА, в 52,3% — гастроинтестинальными симптомами [24].

Острая IgE-опосредуемая реакция на пшеницу чаще наблюдается у детей раннего возраста, страдающих АтД. У детей школьного возраста сенсibilизация к белкам пшеницы не зависит от вдыхания пыльцы пшеницы. Считается, что приём зерновых продуктов может способствовать развитию толерантности подобно тому, как это происходит при оральной иммунотерапии.

У сенсibilизированных к аллергенам пшеницы пациентов возможно развитие различных аллергических реакций: анафилаксии или абдоминальной колики, кожной сыпи, БА и АР (чаще после экспозиции с сырой мукой — так называемая астма пекарей). Известны случаи аллергии к гидролизованым протеинам пшеницы, входящим в состав пищи, а также некоторых косметических средств (мыло, шампунь).

В зависимости от пути воздействия аллергена различают 4 типа IgE-опосредованной ПА на пшеницу:

- классическая, сопровождающаяся вовлечением кожи, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей;
- анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой;
- профессиональная БА (астма пекарей) и АР;
- контактная крапивница [25].

Употребление **других злаков (гречихи, риса, ячменя, овса)** несколько реже сопровождается развитием ПА. В то же время у 50–75% детей с аллергодерматозами обнаруживаются повышение уровней sIgE к компонентам гречихи 9 KDa, 14 KDa и 31 KDa в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии сенсibilизации к аллергенам гречневой крупы [26].

Рис довольно редко вызывает ПА. Однако у некоторых больных описано повышение уровня sIgE на рис, сопровождавшееся возникновением клинических симптомов [26]. Описан случай анафилаксии через 30 минут после приёма детского питания, содержащего ячмень, каштан и рис [27]. Имеются сообщения о редких случаях возникновения анафилаксии на употребление овсяной крупы и реакций на дерматоло-

гические средства на основе овса, которые обычно используются для лечения АтД [28].

Соя. Соя широко используется в пищевой промышленности. Ранее соевые смеси активно использовались для вскармливания детей раннего возраста, в том числе при аллергии на белки коровьего молока, но в последующем выяснилось, что при этом достаточно часто развивается сенсibilизация к соевому белку. Так, у 20–25% детей раннего возраста соевые смеси явились причиной обострения АтД и у ряда детей — причиной обострения ЭоЭ [12]. Возникновение IgE-опосредованных реакций (крапивницы и анафилаксии) было отмечено в 15% случаев [1]. Аллергия на белки сои выявляется у 0,4% детей, но у половины из них к 7 годам развилась толерантность к ним. Аллергия на сою возникала при применении соевого молока для вскармливания в основном детей до 1 года. Полагают также, что аллергия на сою может быть приобретённой вторично из-за перекрёстной реактивности между аллергеном пыльцы берёзы Bet v1 и гомологичным главным белком сои — Gly m 4. Главный белок сои Gly m 4 считают ответственным за возникновение тяжёлого ОАС или системной аллергической реакции на белки сои у больных поллинозом, вызванным сенсibilизацией к аллергенам пыльцы берёзы. Соя нередко выступает как скрытый аллерген, поскольку широко используется при производстве различных продуктов и может содержаться в мясных полуфабрикатах, колбасах, кондитерских изделиях, а также в лекарственных средствах в качестве наполнителя.

Арахис и орехи. Арахис и орехи (миндаль, бразильский орех, кешью, грецкие орехи, фисташки) являются одной из частых причин анафилаксии. Белки орехов термостабильны, их аллергенность не уменьшается при кулинарной обработке. Сенсibilизация к арахису увеличивается с возрастом. Только 20% детей в школьном возрасте становятся толерантными к арахису. В арахисе обнаружены 13 аллергенов. Наиболее активным аллергеном является аллерген Ara h 2, определяющийся у 90% больных с аллергией на арахис. Этот аллерген способен вызывать тяжёлые IgE-опосредованные аллергические реакции, проявляемые ОАС, респираторным синдромом и в виде анафилаксии.

Сенсibilизация к главному аллергену грецкого ореха Jug r 1 выявляется у 40% детей, проживающих в Корее [27]. Этот аллерген перекрёстно реагирует с другими видами орехов. Описано развитие генерализованной крапивницы на кокосовый орех у ребёнка. При обследовании у него были выявлены положительные кожные пробы с коммерческим кокосовым молоком (волдырь 20×18 мм) и свежим кокосовым молоком

(волдырь 14×12 мм) [29]. Измерение уровня sIgE к Jug r 1 может быть использовано для прогнозирования тяжести реакций на грецкий орех для тех пациентов, у которых отмечались клинические реакции на него в анамнезе, или был выявлен положительный клинический анамнез [30]. Так, есть данные, что у детей с анафилаксией уровень специфических IgE к Jug r 1 в среднем составляет 12,9 ISU/L, а при ангиоотёках и крапивнице — 5,8 ISU/L и 6,4 ISU/L [30]. Также известно, что пациенты с гиперчувствительностью к белкам хранения орехов часто развивают тяжёлые системные реакции [31–33].

Фрукты и овощи как растительные аллергены

В настоящее время общепризнано положение о том, что развитие ПА к овощам и фруктам может быть следствием первичной сенсibilизации к их аллергенам, но чаще встречается как проявление перекрёстной пищевой аллергии у больных с поллинозом. Так, от 47 до 70% больных поллинозом имеют перекрёстную ПА к фруктам, овощам, орехам, пищевым злакам и семенам различной степени тяжести: от локальных проявлений в виде ОАС до анафилаксии [34]. 70% пациентов с аллергией на пыльцу берёзы страдают аллергией на фрукты и/или овощи. ОАС обусловлен молекулярным сходством главного аллергена пыльцы берёзы Bet v 1 и яблока Mal d 1 с родственными молекулами других фруктов и овощей.

Имеют значение и физико-химические свойства пищевых аллергенов, вовлекаемых в сенсibilизацию организма. Стабильность протеаз — ключевой фактор для индуцирования сенсibilизации оральным путём и последующего возникновения симптомов и системных аллергических реакций. Лабильные пищевые аллергены, не резистентные к пищеварительному гидролизу, не смогут вызвать прямую сенсibilизацию оральным путём, но они могут вызывать развитие симптомов аллергии на слизистой полости рта после проглатывания. В этих случаях первичная сенсibilизация происходит через респираторный тракт к гомологичным протеинам, присутствующим в ингалируемом воздухе. ПА у таких пациентов развивается позднее как следствие перекрёстной реактивности, что обозначается термином синдром «пыльца-пища» (pollen-food syndrome) [35].

Аллергены **яблока** (аллерген Mal d 1) и **персика** (аллерген Pru p 1, 3 и 4) достаточно часто являются причиной реакций у больных с аллергией на пыльцу берёзы вследствие наличия перекрёстной реактивности. На западе Средиземноморья аллергия к фруктам вызывается моносен-

сенсибилизацией к липидтранспортному протеину или профилину, а также может возникать сенсибилизация к обоим этим аллергенам. Сенсибилизированные к профилину больные страдают одновременно несколькими проявлениями аллергии (поллиноз, аллергия на фрукты семейства розоцветных и др.). Потребление яблока обычно сопровождается только развитием орофарингеальных симптомов, поскольку основные аллергены его быстро разрушаются в желудочно-кишечном тракте [3].

Бананы. Аллергия на бананы проявляется обычно умеренно выраженными IgE-опосредованными аллергическими реакциями со стороны ротовой полости. Возникновение их чаще связано с первоначальными проявлениями сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, имеющим антигенное сходство с другими белками.

Возможно развитие системных аллергических реакций на банан, связанное с образованием специфических IgE-антител к термостабильным липидтранспортным протеинам и белкам запаса. Сенсибилизация к этим белкам в основном происходит через желудочно-кишечный тракт [36].

Киви. Аллергия на киви считается сравнительно редкой формой ПА. IgE-опосредованные аллергические реакции на киви часто ассоциируются с поллинозом, обусловленным сенсибилизацией к пыльце берёзы и трав. В настоящее время идентифицировано 13 аллергенов зелёного киви (от Act d 1 до Act d 13). Аллерген киви Act d 8 рассматривается как гомолог главного аллергена пыльцы берёзы Bet v 1. Профилин Act d 9 выявлен у полисенсибилизированных больных, тогда как компонент актинидин (Act d 1) обнаружен у моносенсибилизированных пациентов [37]. Клинические проявления аллергии на киви у отдельных больных могут быть тяжёлыми.

Морковь. Морковь часто становится причиной развития ПА в Европейском регионе. Большинство больных с аллергией на морковь сенсибилизированы также к Bet v 1 берёзы, имеющему перекрёстную реактивность с главным аллергеном моркови [38]. Аллергия на морковь выявляется в основном у пациентов с сопутствующей аллергией на пыльцу берёзы или полыни.

Картофель и томат содержат различные гликированные аллергены — Sola t 1 и Sola t 2 в картофеле и Lys e 2 в томате, которые способны связываться со специфическими IgE и вызывать развитие клинических проявлений аллергии к данным аллергенам [39–41]. Может иметь значение перекрёстная реактивность специфических IgE к томату с пыльцой берёзы. Сравнительно редко возникает аллергия на картофель [39]. В отдельных случаях возможно возникновение тяжёлой аллергической

реакции у детей, страдающих АтД и ПА в виде анафилаксии и синдрома энтероколита, инициированных употреблением картофеля [39].

Среди детей с уровнем sIgE к картофелю >2 КЕ/мл чаще встречаются больные с тяжёлой формой АтД [40]. У 74% детей с положительным результатом кожных проб с сырым картофелем обнаружены sIgE к пататину (Sola t 1) [41].

Обычно сенсibilизация в детском возрасте возникает к группе родственных плодов и фруктов: к цитрусовым (апельсинам, мандаринам, лимонам, грейпфрутам и др.), ягодам (землянике, клубнике, смородине и др.). Это связано с общностью антигенов в родственных растениях. В то же время видовая специфичность антигенов может сохраняться, в связи с чем у многих больных может наблюдаться переносимость только апельсинов или слив, только земляники и клубники [42]. На частоту развития аллергии к тем или иным продуктам могут оказывать влияние краевые особенности, обусловленные влиянием климатогеографических факторов и экологической ситуацией. К продуктам, которые часто вызывают аллергию, относят также мёд, шоколад.

Пищевые добавки. Для придания пищевым продуктам определённых свойств и/или для сохранения их качества специально используют природные или искусственные вещества и их соединения, обозначаемые как пищевые добавки. Пищевые добавки могут участвовать в развитии IgE-опосредованных и не-IgE-опосредованных реакций.

В Евросоюзе применяется система цифрового кодирования пищевых добавок с литерой «Е», предусматривающая присвоение каждой пищевой добавке цифрового 3- или 4-значного номера:

- E100–E182 — красители;
- E200 — консерванты;
- E300 — антиокислители (антиоксиданты);
- E400 — стабилизаторы консистенции;
- E450 — эмульгаторы;
- E500 — регуляторы кислотности и разрыхлители;
- E600 — усилители вкуса и аромата;
- E700–E800 — запасные индексы;
- E900 — глазирующие агенты, улучшающие вкус хлеба;
- E1000 — эмульгаторы.

Наиболее аллергенными считаются следующие пищевые добавки: сульфиты и их производные, нитриты, бензойная кислота и её производные, антиоксиданты (бутилгидроанизол, бутилгидрокситолуол), красители (тартразин, оранжево-жёлтый, азорубин, амарант, красная

кошениль, эритрозин, бриллиантовый чёрный), ароматизаторы и усилители вкуса (глутаматы) [43, 44].

При проведении диагностики ПА всегда возникает вопрос о возможном наличии в пищевом продукте скрытых аллергенов, которые попадают в организм животных с кормом (например, антибиотиков), эти скрытые аллергены нуждаются в выявлении, но решение этой проблемы в целом затруднено из-за невозможности исследований в этом направлении [45].

Актуальной остаётся проблема безопасности использования в питании генетически модифицированных пищевых продуктов и исследования их роли в развитии ПА. Аллергенность генетически модифицированных продуктов может увеличиться или уменьшиться за счёт изменения последовательности аминокислот, однако эта проблема до сих пор не решена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sampson H, Aceves S, Bock A, et al. Food allergy: a practice parameter update. 2014. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016–1025.
2. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, et al. Food allergy: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006;96,2:1–68.
3. Florin-Dan Propescu. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015;5:31–50.
4. Согласительный документ WAO–ARIA–GA²LEN по молекулярной аллергодиагностике // Российский аллергологический журнал. — 2013.
5. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2010;40(10):1561–1570.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста. Практические рекомендации. — М., 2014. — 47 с.
7. Nowak-Wegrzyn A, Bloom K, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(2):342–347.
8. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Пищулина Л.А., Васильева А.В. Значение белков коровьего молока в развитии IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей // Российский аллергологический журнал. — 2019. — № 16. — С. 38–44.
9. Fiocchi A, Schünemann H, Brozek A, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1119–1128.
10. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2008. — 61 с.
11. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. — Л.: Медицина, 1986. — 272 с.
12. Burks A, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:906–920.

13. Sharp M, Lopata A. Fish allergy: In Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013.
14. Urisu A, Ebisawa M, et al. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int.* 2011; 60(2):221–236.
15. Fernandes J, Reshef A, Patton L, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to the major shrimp allergen, tropomyosin, in unexposed Orthodox Jews. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(7):956–61.
16. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(3):293–300. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70045-9.
17. Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, et al. Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27(10):1120–9
18. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list. Available from: <http://www.allergen.org/List.htm> 2007
19. Weichel M, Vergoossen NJ, Bonomi S, et al. Screening the allergenic repertoires of wheat and maize with sera from double-blind, placebo-controlled food challenge positive patients. *Allergy.* 2006;61(1):1–135.
20. Matsuo H, Morita E, Tatham AS, et al. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12135–40.
21. Battais F, Pineau F, Popineau Y, et al. Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(7):962–70.
22. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7(2):152–5.
23. Matsuo H, Kohno K, Niihara H, Morita E. Specific IgE determination to epitope peptides of {omega}-5 Gliadin and High molecular weight glutenin subunit Is a useful tool for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Immunol.* 2005;175(12):8116–22.
24. Субботина О.А. Аллергические реакции к белкам злаков: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1991. — 19 с.
25. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10(1):13–16.
26. Jeon YH, Oh SJ, Yang HJ, Lee SY, et al. Identification of major rice allergen and their clinical significance in children. *Korean J. Pediatr.* 2011;54(10):414–421.
27. Lee S-Y. IgE-mediated food allergy in Korean children: focused on plant food allergy. *Asia Pac Allergy.* 2013;3(1):15–22.
28. Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, et al. Risk of allergy to food proteins in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:15–22.
29. Manso L, Pastor C, Perez-Gordo M, et al. Cross-reactivity between coconut and lentil related to a 7S globulin and an 11S globulin. *Allergy.* 2010;65:1487–1488.
30. Lee J, Jeong K, Jeon SA, Lee S. Component resolved diagnosis of walnut allergy in young children: Jug r 1 as a major walnut allergen. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019. DOI: 10.12932/AP-161118-0443.
31. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):393–9.
32. Rouge P, Thibau F, Bourrier T, et al. Clinical significance of allergen cross-reactivity of cashew nuts. *Revue Francaise d'allergologie.* 2011;51(1):31–5.
33. Анафилактические реакции у пациентов с сенсibilизацией к белкам хранения могут возникать даже на малые дозы аллергена. В кн.: Анафилаксия у детей / Пампура А.Н., Есакова Н.В. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2020. — 368 с.

34. Литовкина А.О., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Перекрёстная пищевая аллергия к PR-10-белкам-гомологам Bet v 1 больных, сенсibilизированных к пыльце берёзы // Российский аллергологический журнал. — 2018. — № 6. — С. 18–25.
35. Fernández-Rivas M., Benito C, González-Mancebo E., et al. Allergies to fruits and vegetables. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008;19(8):675–681.
36. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Nasser M. Evaluation of Banana Hypersensitivity Among a Group of Atopic Egyptian Children: Relation to Parental/Self Reports. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:150–154.
37. Bublin M. Kiwifruit allergies. *Adv. Food Nutr Res.* 2013;68:321–340.
38. Ballmer-Weber BK, Hansen K, Sastre J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy.* 2012;67(6):758–766.
39. Monti G, Viola S, Tarasco V, et al. A case of severe allergic reaction to cooked potato. *Acta Paediatr.* 2011;100(11):236–238.
40. Конюкова Н.Г., Пампура А.Н., Хавкин А.И., Окунева Т.С. Особенности клинических манифестаций аллергических заболеваний у детей с сенсibilизацией к картофелю // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 4. — С. 55–60.
41. Asero R. Tomato allergy: clinical features and usefulness of current routinely available diagnostic methods. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013;23(1):37–42.
42. Рапопорт Ж.Ж., Ногаллер А.М. Аллергия к пищевым продуктам. — Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1990. — 256 с.
43. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Роль скрытых аллергенов в клинической аллергологии. Пределы дозволенного в научных дискуссиях // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 68–72.
44. Пампура А.Н., Погомий Н.Н. Роль пищевых добавок в развитии аллергических реакций у детей // *Лечащий врач.* — 2003. — № 4. — С. 45–47.
45. Pfaar O, Demoly P, Gerth R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper *Allergy.* 2014;69(7):854–867.

ГЛАВА 4.

ПЕРЕКРЁСТНАЯ ПИЩЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Значительная распространённость и широкий спектр клинических проявлений поллиноза у детей и подростков [1–4] объясняет повышенный интерес исследователей к вопросам развития перекрёстных аллергических реакций между аллергенами пыльцы и пищевыми продуктами растительного происхождения [5, 6]. Феномен перекрёстной реактивности между аллергенами данных групп обусловлен присутствием в разных частях и органах растений белков, имеющих сходство аминокислотной последовательности и пространственной конфигурации молекул. Употребление гомологичных растительных аллергенов при наличии первичной сенсibilизации организма к аэроаллергенам ведет к развитию IgE-опосредованных аллергических реакций, лежащих в основе патогенетических механизмов перекрёстной ПА [7]. Яркий пример перекрёстной реактивности — оральная аллергическая реакция гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей, уже сенсibilизированных к пыльце (другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой / Pollen food allergy syndrome, или контактная крапивница oroфарингеальной области / Contact urticaria of the oropharyngeal sites [3]) [8]. Ведущими проявлениями ОАС являются зуд и жжение слизистой оболочки рта, обусловленные ангиоотёком губ, языка, мягкого нёба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недлительны. Спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 минут. Причинные аллергены являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако до 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции вплоть до анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей) [3, 8].

Растительные продукты, как триггер для развития аллергических реакций, приобретают с каждым годом всё большую значимость. По некоторым данным, 40–60% больных поллинозом страдают от проявлений ОАС, связанных с приёмом в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [4, 9, 10]. Однако ввиду климатогеографических и экологических

особенностей отдельных регионов имеются различия в этиологическом спектре поллинозов, а также в качественном составе пищевых продуктов, вызывающих проявления ОАС. Поскольку наиболее значимой причиной пыльцевой аллергии в средней полосе России, как и в Центральной и Северной Европе, является пыльца берёзы, клинические проявления ОАС у пациентов данной местности наиболее часто развиваются после употребления в пищу грецкого ореха, фундука, а также фруктов семейства *Rosaceae*, так называемых косточковых — яблок, груш, абрикосов, персиков, вишни, черешни и т. д. [3, 8, 11, 12]. Несмотря на то, что в южных районах лидирующую позицию по сенсibilизации занимает пыльца злаков и сорных трав, самой частой причиной ОАС по-прежнему остаются растительные продукты семейства *Rosaceae* [1, 3].

Согласно позиции ЕААСI, в ближайшие годы ожидается повышение распространённости аллергических заболеваний, вызванных сенсibilизацией к аэроаллергенам. Такая тенденция обусловлена изменением не только в сенсibilизирующих структурах, но и в пищевых предпочтениях (ежегодное пополнение пищевого рациона экзотическими фруктами и овощами, длительная транспортировка и хранение продуктов), влекущих за собой возникновение новых, пока не описанных перекрёстных реакций [3].

Внедрение в практику врачей-аллергологов молекулярной алергодиагностики (МА) значительно расширило знания о возникновении перекрёстных реакций [13]. Так, наиболее частое сочетание ОАС с сенсibilизацией к пыльце берёзы объясняется присутствием в экстракте пыльцы берёзы группы пыльцевых аллергенов — мажорного аллергенного белка (Bet v1), а также минорных аллергенных молекул: Bet v 2 (профилин), Bet v 6 (изофлавоноид редуктаза) и др. [14].

Специфические IgE к Bet v 1 выявляются более чем у 95% пациентов, чувствительных к пыльце берёзы. Данный аллерген принадлежит к белковому семейству PR-10, представители которого могут быть найдены во многих растительных продуктах и являются доминантными при пищевых аллергических реакциях, ассоциированных с пыльцой [15]. У детей, проживающих в средней полосе России, которые имеют поллиноз и перекрёстную пищевую аллергию, обусловленные гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства Берёзовые, сенсibilизация к главному компоненту пыльцы берёзы Bet v 1 встречается в 100% случаев [16] (рис. 1).

Перекрёстная реактивность Bet v 1 обусловлена высокой гомологией аминокислотной последовательности у растений различных таксоно-

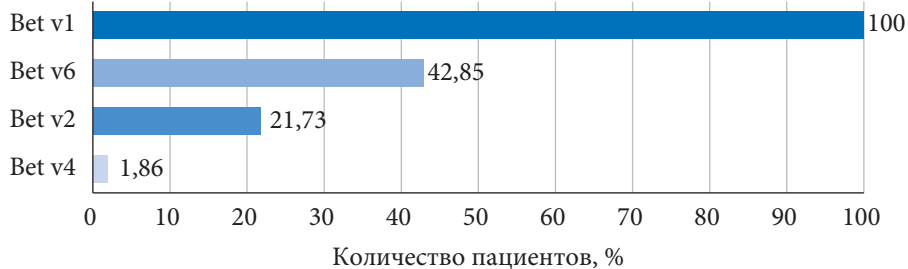


Рис. 1. Частота сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы берёзы по данным молекулярной аллергодиагностики

мических групп. Bet v 1 гомологичные аллергены широко представлены в пыльце деревьев порядка Букоцветные (семейства Берёзовые, Ореховые и Буковые: например, Cor b 1 — аллерген пыльцы граба, Cor a 1 — аллерген орешника и др.). Высокое содержание гомологов Bet v 1 отмечено в плодах растений семейства Розоцветные (например, в яблоке, Mal d 1; груше, Pyr c 1; персике, Pru p 1; черешне, Pru av 1); Бобовые (например, в сое, Gly m 4; арахисе, Ara h 8); Зонтичные (в сельдерее, Api g 1.01) и др. [15, 17, 18].

Исследователи отмечают, что у пациентов, имеющих специфические IgE к Bet v 1, отмечались аллергические реакции на растения и плоды, содержащие белки — гомологи Bet v 1, без предварительного контакта с ними. Напротив, употребление таких продуктов в пищу, за исключением лесного ореха (Cor a 1) и моркови (Dau c 1), не приводило к формированию сенсibilизации к пыльце берёзы [19–22].

Антитела к минорным аллергенам — Bet v 2 (профилин), Bet v 6 (изофлавоон редуктаза), Bet v 7 (циклофилин), Bet v 8 (пектин метилэстераза) определяются у 10–32% пациентов, реагирующих на пыльцу берёзы. Структурный белок Bet v 2 (профилин) обладает высокой степенью гомологии с аллергенами пыльцы многих растений, например, полыни (Art v 4), тимофеевки (Phi p 12), оливы (Ole e 2), подсолнечника (Hel a 2), а также с аллергенами пищевых продуктов растительного происхождения: лесной орех (Cor a 2), морковь (Dau c 4), яблоко (Mal d 1), персик (Pru p 1) и др. Перекрёстные реакции между компонентными аллергенами берёзы (Bet v 1, Bet v 2 или Bet v 4) и структурно связанными с ними аллергенами экзотических фруктов (киви, личи) могут стать причиной тяжёлых аллергических реакций уже после первого употребления продукта [17, 18].

В научной литературе описаны случаи развития у пациентов ОАС на яблоко без предшествующего анамнеза аллергии к пыльце деревьев. При обследовании у таких пациентов отмечалась сенсibilизация к компоненту Mal d 3. Данное утверждение подтверждается результатами исследования, проведённого в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, согласно которому у 59,63% обследованных развитие аллергических реакций на продукты растительного происхождения (яблоко, персик, морковь, картофель и др.) возникали до 1 года, клинически проявлялись обострениями АтД, предшествуя симптомам поллиноза [16].

В исследовании В. Cudowska и соавт. было показано, что у детей, имеющих специфические IgE к Mal d 3, без сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев, чаще развивались тяжёлые системные реакции [23].

Компонент пыльцы берёзы Bet v 1 и его гомологи являются термолabileными аллергенами и не вызывают развития ОАС при употреблении продуктов, подвергшихся термической обработке. Тем не менее, у некоторых пациентов всё же отмечают обострения аллергических заболеваний (например, atopический дерматит), обусловленные Т-клеточным механизмом аллергической реакции [24–26].

Отдельный интерес для клиницистов представляют перекрёстные реакции и явление косенсibilизации у пациентов с гиперчувствительностью к продуктам животного происхождения.

Одной из наиболее частых причин ПА у детей раннего возраста является коровье молоко [27]. Основные аллергенные белки коровьего молока делятся на два класса: казеины ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β , κ) и белки молочной сыворотки (α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин и др.). У большинства детей с тяжёлым течением atopического дерматита отмечается косенсibilизация — одновременная сенсibilизация к казеину, α -лактоальбумину и β -лактоглобулину [28]. Кроме того, протеины коровьего молока имеют высокую гомологию аминокислотной последовательности (>80%) с протеинами молока коз и овец, что обуславливает клинически значимую перекрёстную реактивность (>90%) между данными видами продуктов. Низкая перекрёстная реактивность БКМ (<5%) была отмечена в отношении молока ослиц и верблюдиц [29]. За исключением β -лактоглобулина, все белки, содержащиеся в коровьем молоке, также присутствуют в женском грудном молоке [30, 31].

Второй по значимости пищевой аллерген у детей — куриное яйцо. Овомукоид, овальбумин, кональбумин и лизоцим являются основными

аллергенами яичного белка. В качестве основного аллергена яичного желтка выступает альфа-ливетин [32]. Российскими исследователями было отмечено, что у детей с АтД наблюдается значимый уровень косенсибилизации (41%) между аллергенами куриного яйца и коровьего молока [33]. В клинической практике часто встречаются перекрёстные реакции между куриными и перепелиными яйцами. Также перекрёстная реактивность описана между куриным яичным белком и яичным белком гуся, утки и индейки [34].

Менее редкой по сравнению с коровьим молоком и куриным яйцом считается сенсibilизация к мясу [33]. Наиболее часто перекрёстные реакции отмечаются на говядину у пациентов, имеющих первичную сенсibilизацию к коровьему молоку. По мнению P. Restani и соавт., перекрёстная реактивность может быть обусловлена сенсibilизацией к бычьему сывороточному альбумину (Bos d 6). В то же время sIgE к Bos d 6 выявляются у 60% пациентов с аллергией к БКМ, при этом клинические реакции на говядину зафиксированы лишь у 10% из них [35]. По данным A. Martelli и соавт., при клинически значимой сенсibilизации к аллергенам говядины в 90% случаев отмечается аллергия к коровьему молоку. Однако проведение длительной термической обработки мясных продуктов (например, консервы) снижает вероятность развития аллергической реакции до 2–5% [36]. Сенсibilизация к Bos d 6 и другим сывороточным альбуминам может возникать вследствие перорального употребления продукта или ингаляционного воздействия аллергена. Так, бычий сывороточный альбумин (Bos d 6), аллергены собаки (Can d 3), кошки (Fel d 2), лошади (Equ d 3) могут сенсibilизировать ингаляционно и/или при употреблении в пищу коровьего молока или говядины.

Механизм возникновения перекрёстной реактивности имеет возрастные отличия. Перекрёстные реакции к мясу курицы у детей чаще обусловлены первичной сенсibilизацией к куриному яйцу, а у взрослых — гиперчувствительностью к перу птицы [37]. В научной литературе описаны перекрёстные реакции «кошка–свинина», «птица–яйцо», «рыба–курица», синдром красного мяса/ α -Gal синдром [38].

Синдром «кошка–свинина» (cat-pork syndrome) возникает у пациентов, имеющих первичную сенсibilизацию к сывороточному альбумину кошки (Fel d 2) и употребляющих в пищу продукты, содержащие свиной сывороточный альбумин (Sus s 1) [39]. Следует отметить, что развитие данного синдрома происходит лишь у 1–5% пациентов, имеющих sIgE к аллергенам кошки [40]. По результатам исследования C. Hilger

и соавт., среди пациентов с гиперчувствительностью к перхоти кошки у 23% отмечается сенсibilизация к компоненту Fel d 2, при этом только у половины из них выявляются sIgE к Sus s 1 [41]. Клинически симптомы могут появиться во время употребления пищи в виде зуда в ротовой полости, или развиться через 30–45 минут, в виде колик и спастических болей в животе. Также возможно развитие крапивницы и анафилаксии. Проявления возникают не постоянно и чаще обусловлены употреблением недостаточно термически обработанного мяса [42].

Манифестация синдрома «птица–яйцо» (bird-egg syndrome) обусловлена первичной сенсibilизацией к альфа-ливетину (сывороточный альбумин цыплёнка, являющийся мажорным аллергеном куриного желтка Gal d5) и возникает в результате его перекрёстной реактивности с мясом курицы, а также аллергенами пера и перхоти домашней птицы [37].

В основе развития синдрома «рыба–курица» лежит сенсibilизация к α -изоформе куриного парвальбумина Gal d 8, обладающего перекрёстной реактивностью с аллергенами рыбы. Парвальбумин Gal d 8 был обнаружен в ножках и крыльях курицы, в том числе термически обработанных, но не выявлялся в куриных грудках, что может обуславливать возникновение разных аллергических реакций при употреблении крыльев/ног и грудок у пациентов, сенсibilизированных к мясу курицы [42].

Помимо парвальбумина, формирование перекрёстных реакций может быть обусловлено такими аллергенами рыб, как альдолаза и енолаза (Gal d m2 и Gal d m3). Высокая степень гомологии данных протеинов была выявлена у лосося, трески и тунца. В научной литературе имеются сведения о том, что сенсibilизация к Gad m2 и Gad m3 является подтверждением истинной аллергии на рыбу. Кроме того, Gal d m2 и Gal d m3 обладают перекрёстной реактивностью с енолазой и альдолазой куриного мяса (Gal d 9 и Gal d 10) и также участвуют в развитии синдрома «рыба–курица» [42].

Синдром красного мяса (red meat syndrome), или α -Gal синдром развивается после употребления красного мяса или мясных субпродуктов пациентами, имеющими sIgE к олигосахариду (компонент гликопротеинов млекопитающих), сенсibilизация к которому развивается вследствие укуса ряда клещей [43–45]. Аллергические реакции, как правило, носят отсроченный характер (3–6 часов) и клинически проявляются в виде ангиоотёка, крапивницы, гастроинтестинальных симптомов, анафилаксии [44].

Таким образом, риск возникновения перекрёстных аллергических реакций в значительной степени зависит от наличия сенсibilизации

к конкретным аллергенам. Знания врачей-аллергологов о возможных вариантах перекрёстной реактивности определяют грамотный подход не только в диагностике перекрёстной ПА, но и при составлении элиминационных диет, что снижает антигенную нагрузку и уменьшает риск развития тяжёлых аллергических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему // Фарматека. — 2013. — № 1. — С. 49–56.
2. Литовская А.О., Феденко Е.С., Елисютина О.Г. Перекрёстная пищевая аллергия к PR-10-белкам-гомологам Bet v1 у больных, сенсибилизированных к пыльце берёзы // Российский аллергологический журнал. — 2018. — № 15(6). — С. 18–25.
3. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70(9):1079–1090.
4. Worm M, Jappe U, Kleine-Tebbe J, et al. Food allergies resulting from immunological cross-reactivity with inhalant allergens. *Allergo J Int*. 2014;23(1):1–16.
5. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2013. — № 3. — С. 36–46.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Болезни детского возраста от А до Я. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — 159 с.
7. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf.
8. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015;26(2):78–88.
9. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799–815.
10. Tsumagari S, Mori S, Ishizu H, et al. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous immunotherapy using birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. *Arerugi*. 2018;67(3):211–218.
11. Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019; 74(7):1237–1248.
12. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В. и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области // Российский аллергологический журнал. — 2010. — № 1. — С. 17–25.
13. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
14. Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol. Biol*. 2009;509:107–122.
15. Breiteneder H, Mills C. Structural bioinformatics approaches to understand cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(7):628–32.
16. Ерешко О.А. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе и перекрёстной пищевой аллергии у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. — М., 2020. — 138 с.

17. Breiteneder H. Protein families: implications for allergen nomenclature, standardisation and specific immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess.* 2009;96:249–54.
18. Scheurer S, Wangorsch A, Nerkamp J, et al. Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4) and celery (Api g 4) with birch pollen profilin Bet v 2. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;756(1–2):315–325.
19. Moneo I, Gomez M, Sanchez-Monge R, et al. Lack of crossreaction with Bet v 1 in patients sensitized to Dau c 1, a carrot allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(1):71–75.
20. Ballmer-Weber BK, Wüthrich B, Wangorsch A, et al. Carrot allergy: Double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:301–307.
21. Moreno-Ancillo A, Gil-Andrados AC, Dominguez-Noche C, Cosmes PM, Pineda F. Occupational asthma due to carrot in a cook. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(5):288–290.
22. Flinterman AE, Akkerdaas JH, den Hartog Jager CF, et al. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *Journal of Allergy & Clinical Immunology.* 2008;121:423–428.
23. Cudowska B, Kaczmarek M, Restani P. Lipid transfer protein in diagnosis of birch-apple syndrome in children. *Immunobiology.* 2008;213:89–96.
24. Bohle B, Zwolfer B, Heratizadeh A, et al. Cooking birch pollen related food: divergent consequences for IgE- and T-cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:242–249.
25. Reekers R, Busche M, Wittmann M, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:466–472.
26. Breuer K, Wulf A, Constien A, et al. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy.* 2004;59:988–994.
27. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2016;27(23):1–250.
28. Балаболкин И.И., Беяева Е.В., Ксензова Л.Д. и др. Клинико-патогенетические особенности поллинозов у подростков и эффективность аллергенспецифической иммунотерапии // *Педиатрия.* — 2015. — № 94(4). — С. 18–24.
29. Restani P, Beretta B, Fiocchi A. et al. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6S1):11–15.
30. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):222–224.
31. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, et al. Cow's milk allergic children-Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatric Allergy and Immunology.* 2018;29(2):194–199.
32. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:124–130.
33. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь сенсibilизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста // *Российский аллергологический журнал.* — 2008. — № 5. — С. 19–24.
34. Mine Y, Yang M. Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem.* 2008;56:4874–4900.

35. Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395:47–56.
36. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:38–43.
37. Hemmer W, Klug C, Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int.* 2016;25:68–75.
38. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Meat allergy and allergens. *Mol Immunol.* 2018;100:107–112.
39. Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:923–925.
40. Hilger C, van Hage M, Kuehn A. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:64.
41. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy.* 1997;52:179–187.
42. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat — a new clinical syndrome. *Allergy.* 2016;71:1772–1781.
43. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T. Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int.* 2016;25:55–62.
44. Wong XL, Sebaratnam DF. Mammalian meat allergy. *Int J Dermatol.* 2018;57:1433–1436.
45. Apostolovic D, Tran TA, Starkhammar M, et al. The red meat allergy syndrome in Sweden. *Allergo J Int.* 2016;25:49–54.

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕЗ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Значение генетических факторов

ПА по механизмам развития может быть отнесена к мультифакториальным патологическим состояниям, возникновение которых связано с взаимодействием генетических и средовых факторов. Наследственное предрасположение к атопическим заболеваниям способствует более раннему возникновению ПА, полиморфизм клинических проявлений которой обусловлен участием в её формировании многих генов.

Отягощённый по аллергическим заболеваниям анамнез выявляется у 89,9% детей с ПА [1] и чаще отмечается по линии матери, чем по линии отца. При отягощёнии аллергическими реакциями и заболеваниями по линии обоих родителей клинические проявления ПА возникали раньше (на первых месяцах жизни) и были более выраженными [2].

Проявления ПА (АтД, острая крапивница, анафилаксия и др.) в большинстве являются атопическими. Атопия определяется как врождённая склонность к IgE-опосредованным реакциям на экзогенные аллергены, выявляемая с помощью кожных проб и серологических тестов. У детей первых лет жизни с отягощённым по аллергии семейным анамнезом риск возникновения ПА возрастает почти в 10 раз по сравнению со сверстниками, не имеющими в семье аллергических болезней [2].

По механизму развития ассоциированные с атопией болезни являются IgE-опосредованными, что находит подтверждение в выявлении высоких уровней общего и специфических IgE к различным экзогенным, и в том числе пищевым, аллергенам [3]. Влияние генов, определяющих предрасположение к атопическим заболеваниям, бывает различным. Оно может влиять на формирование атопии в целом или на синтез специфических IgE-антител к различным аллергенам. Ген, кодирующий бета-цепь высокоаффинного рецептора для IgE (FcεR1), расположен в хромосоме 11q12–13. Подтверждено наличие связи между уровнями специфических IgE к пищевым аллергенам и частотой развития АтД у младенцев [4]. Область 5q23–31 содержит несколько генов, контролирующих аллергическое воспаление и участвующих в его развитии. В этой области картированы гены, кодирующие синтез IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13, а также глюкокортикоидный рецептор и β2-адренергический рецептор [5].

Детям с атопическими заболеваниями свойственна поливалентная сенсibilизация, маркер которой — HLA-антиген В 12. Общий мар-

кер предрасположенности к атопии (HLA-антиген В 12) связан с более ранним началом заболевания; манифестация клинических проявлений атопии, вызванных клещевой, пыльцевой и пищевой сенсibilизацией, у детей с фенотипом В 12 отмечается на 2–2,5 года раньше, а риск развития у них заболевания в 2,5 раза выше, чем у детей с другим HLA-фенотипом [6]. У детей с ПА повышается встречаемость таких антигенов, как B27, Bw35, Bw41 [7]. Микробная экспозиция может защищать от атопической сенсibilизации [8]. Этот эффект осуществляется через Toll-рецепторы, распознающие микробные продукты, и в последующем происходит активация врождённого и адаптивного иммунного ответа [9]. Редкие мутации гена TLR2 снижают функцию TLR2-рецептора и могут увеличить риск возникновения атопии [10]. Подробно роль микробного фактора в формировании пищевой толерантности или сенсibilизации рассмотрена в соответствующей главе.

Полагают, что гены врождённого иммунного ответа вносят вклад в патогенез БА и экземы у детей и что эти заболевания имеют различные генетические детерминанты [11]. Важным фактором риска ПА считают дефект гена филаггрина [12–14].

Иммунологические основы пищевой аллергии

ПА возникает в результате иммунного ответа на пищевые белки, проникающие в организм путём проглатывания, вдыхания или через кожу.

Гастроинтестинальная сенсibilизация к пищевым аллергенам — основной механизм среди патофизиологических механизмов развития ПА. Сенсibilизация к основным пищевым аллергенам развивается обычно в первые годы жизни ребёнка, к ингаляционным аллергенам она возникает в более поздние сроки.

Большая распространённость ПА у детей обусловлена функциональной незрелостью иммунной системы и органов пищеварительного тракта. В желудочно-кишечном тракте новорождённых меньше продуцируется IgA, CD8 Т-клеток, при этом локальный гуморальный иммунитет компенсируется за счёт секреторного IgA грудного молока. Приём пищи повышает продукцию локального IgA в желудочно-кишечном тракте в виде sIgA, способствующего связыванию белков, которое приводит к уменьшению всасывания пищевых антигенов [15, 16]. В желудке ребёнка меньше вырабатывается желудочного сока и соляной кислоты, снижается уровень активности пищеварительных ферментов и продукция слизи [17], что создает условия для активного проникновения макромолекул с антигенными свойствами

во внутреннюю среду организма и может способствовать развитию сенсibilизации к пищевым аллергенам.

При гастроинтестинальной сенсibilизации ПА формируется в младенческом возрасте, имеет выраженные начальные реакции, в большинстве случаев исчезающие по мере взросления.

Другой путь сенсibilизации при ПА осуществляется через перекрёстную реактивность с ингаляционными аллергенами и характеризуется возникновением синдрома «пыльца–пища» (food-pollen syndrome). При этом пути сенсibilизации источником её считается вдыхание пыльцевых аллергенов, а не проникновение гомологичных белков фруктов или овощей через рот.

У пациентов с аллергией на пыльцу берёзы может развиваться аллергическая реакция по немедленному типу на фрукты и овощи в дополнение к проявлениям поллиноза.

Синдром «берёза–фрукты–овощи» чаще характеризуется возникновением орофарингеальных симптомов, но у отдельных больных могут развиваться более выраженные IgE-опосредованные реакции в виде крапивницы, БА, анафилаксии. Подобного рода реакции возникают в основном у детей старшего возраста.

Кожа — другой потенциальный путь сенсibilизации (эпикутанная сенсibilизация). В настоящее время получены доказательства возможного достижения оральной толерантности при оральном приёме пищевых аллергенов, в то время как эпикутанная экспозиция пищевых белков вызывает сенсibilизацию к аллергенам [18]. Рандомизированные клинические исследования последних лет показали, что введение антигенов молока, яиц, арахиса и разнообразной пищи в первый год жизни сопровождалось достоверным уменьшением в последующем у детей распространённости аллергических заболеваний, что объясняют индукцией оральной толерантности [19, 20].

Нарушение барьерной функции кожи при АтД способствует увеличению абсорбции белковых антигенов с поверхности кожи. Подобный процесс может возникнуть уже на ранней стадии заболевания, когда у ребёнка наблюдается только эритема кожи и отсутствует повышение уровня IgE. В связи с этим АтД является значимым фактором риска развития сенсibilизации к пищевым антигенам и в последующем — ПА [21].

Индукция Th2-иммунного ответа при эпикутанной сенсibilизации включает захват белковых антигенов с поверхности кожи дендритными клетками и активацию дендритных и наивных Т-клеток с последующей индукцией Th2-воспаления. Развитие Th2-иммунного ответа на специфические антигены пищи имеет две фазы: начальную сенсibilизацию

и эффекторный ответ [22]. В слизистой оболочке кишечника обнаруживаются также плазмацитоидные дендритные клетки, обладающие способностью продуцировать высокий уровень интерферона (IFN γ) и активировать FoxP3 и IL-10 [23]. В зависимости от восприятия сигнала происходит активация Th1-или Th2-иммунного ответа. Дендритные клетки 1-го типа продуцируют IL-12 и переключают клетки в сторону Th1-дифференцировки, дендритные клетки 2-го типа синтезируют IL-13 для активации Th2-хелперов. В последующем частично расщеплённые пищевые аллергены дендритные клетки презентуют МНС II молекулам наивных Т-клеток; затем они мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы [23]. Наивные Т- и М-клетки локализованы преимущественно в пейеровых бляшках.

При развитии толерантности продуцируемые IL-10 и TGF β индуцируют увеличение Treg-клеток и способствуют снижению количества Th2-клеток. Treg тормозят пролиферацию Th2-клеток путём продукции противовоспалительных цитокинов типа IL-10 и TGF β [23].

Функционирование иммунологического барьера желудочно-кишечного тракта направлено на снижение антигенности пищевого продукта и развитие оральной иммунологической толерантности путём уменьшения пролиферации антиген-специфических Th2-лимфоцитов, активации Treg-клеток и снижения продукции аллергенспецифических IgE-антител в ответ на попадание белковых молекул и пептидов, сохранивших свои иммуногенные эпитопы после пищеварения.

В случаях, когда толерантность в силу воздействия средовых и генетических факторов не развивается, плазмацитоидные дендритные клетки после поляризации Th2-иммунного ответа начинают стимулировать выработку sIgE к пищевым аллергенам, что приводит к развитию сенсibilизации организма и последующему развитию эффекторной фазы аллергического воспаления. Повышение уровня общего и sIgE-антител в сыворотке крови — важный диагностический критерий IgE-опосредованной ПА.

Острое аллергическое воспаление кожи, вызванное пищевой сенсibilизацией, ассоциируется с поляризацией дифференцировки наивных Т-клеток в сторону Th2-лимфоцитов и гиперпродукции ими IL-4, IL-5 и IL-13. Секретируемый IL-4 индуцирует синтез В-лимфоцитами специфических IgE-антител, которые связываются с высокоаффинными рецепторами IgE (Fc ϵ R1) на поверхности тучных клеток и базофилов. Повышение активности врождённых лимфоидных клеток (ILC2) сопровождается увеличением продукции ими IL-4, IL-5 и IL-13 как за счёт повышения ими активности TH2-лимфоцитов, так и увеличения продукции указанных цитокинов самими врождёнными лимфоидными

клетками. ILC2 продуцируют IL-9, который обладает способностью активировать тучные клетки и индуцирует их хемотаксис [24].

При повторной экспозиции с причинно-значимым пищевым аллергеном происходит активация тучных клеток и базофилов с последующей их дегрануляцией и высвобождением вазоактивных аминов (гистамина), липидных медиаторов типа лейкотриенов (C4, E4 и D4), простагландинов, цитокинов, хемокинов, вызывающих привлечение эозинофилов, Th2-клеток, что приводит к воспалению и повреждению тканей [25].

Снижение барьерной функции эпидермиса способствует повышению чувствительности кожи к воздействию механических, физико-химических и микробиологических триггеров, индуцирующих и поддерживающих воспаление кожного покрова за счёт активации синтеза и экскреции кератиноцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Синтезируемые Th2-лимфоцитами ILC2 цитокины IL-4 и IL-13 стимулируют выработку кератиноцитами тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), к которому наиболее чувствительны дендритные и тучные клетки, базофилы, эозинофилы и NKT-клетки. TSLP повышает функциональную активность миелоидных дендритных клеток, стимулирующих дифференцировку Th2-лимфоцитов и их привлечение в кожу за счёт повышения синтеза хемокинов. Вызывая поляризацию Th2-иммунного ответа, IL-4, IL-13 и TNF α тем самым способствуют развитию эпикутанной сенсibilизации к экзогенным аллергенам [25, 26].

Развитию сенсibilизации при атопической экземе способствуют следующие факторы [18]:

- нарушение функции гена филаггрина;
- зуд кожи;
- протеазы антигенов;
- увеличение pH кожи;
- эозинофил-производный нейротоксин;
- IL-33;
- гистамин;
- нуклеиновые кислоты дефенсинов или гистонов;
- IL1 α ;
- кофермент А;
- мочевая кислота;
- стафилококковые суперантигены;
- лизофосфатидилхолин;
- TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин — белок, относящийся к семейству цитокинов.

Развитию ПА может способствовать и нарушение баланса между Th2 и Treg за счёт снижения популяции Treg вследствие развития дисбиотических изменений в коже и кишечном тракте [27].

Активация НКТ-клеток тимусным стромальным лимфопоэтином и IL-33 с высвобождением ими в свою очередь IL-4, IL-5 и IL-13 способствует развитию аллергического воспаления в коже.

Эозинофилы участвуют в развитии IgE-опосредуемой ПА, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и способствуют поддержанию аллергического воспаления. У больных АД обнаруживается эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ECP). Т-лимфоциты обладают способностью посредством продукции IL-3, IL-5, GM-CSF способствовать инфлюксу эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим действием, что может способствовать более тяжёлому течению аллергического воспаления.

Патогенез не-IgE-опосредованной ПА отличается. Выделяют три основные клинические формы не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА. К ним относят индуцированные пищевыми белками синдромы энтероколита, проктоколита и энтеропатии [15,28].

В патогенезе синдрома энтероколита, вызванного пищевыми протеинами, наибольшее значение имеют стимуляция Т-клеток и TNF α при отсутствии экспрессии TNF β . В результате развившегося воспаления повышается проницаемость слизистой оболочки кишечника, возникает перераспределение жидкости и развиваются такие симптомы, как рвота, диарея, гипотензия, при этом у больных при аллергологическом обследовании не выявляют специфических IgE (sIgE).

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — сравнительно редкое антиген-опосредованное воспалительное заболевание с возникновением определённых клинических гастроинтестинальных симптомов и патоморфологических признаков интраэпителиальной инфильтрации эозинофилами в пищеводе [29–31]. Хроническое воспаление при ЭоЭ способствует утолщению слизистой оболочки, подслизистой и мышечной оболочки собственной пластинки, вызывая в последующем развитие фиброза с накоплением коллагена в слизистой оболочке и базальной мембране, а также накоплением продуктов дегрануляции эозинофилов [31]. В пищеводе больных ЭоЭ определяют повышение количества цитокинов Th2-типа, IL5 и IL-13 [28].

Псевдоаллергические реакции на пищу могут наблюдаться при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Вследствие нарушения всасывания пищевых протеинов в слизистой оболочке кишечника и широкой доступ-

ности тучных клеток для экзогенных либераторов гистамина, содержащихся в шоколаде, рыбе, пищевых добавках и других продуктах, которые при дегрануляции высвобождают содержащиеся к ним медиаторы аллергии, могут возникать реакции, сходные с ПА, но разные по развитию. В случае возникающих псевдоаллергических реакций аллергологическое обследование с определением sIgE и постановкой кожного тестирования с пищевыми аллергенами даёт отрицательные результаты. В то же время перечисленные продукты, а также некоторые пищевые добавки могут выступать и как истинные аллергены. В частности показано, что краситель аннато, используемый для придания жёлтого цвета некоторым сырам, может быть причиной развития IgE-опосредуемой аллергической реакции [15].

С возрастом гиперчувствительность детей к пищевым продуктам может снижаться. Более продолжительное время сохраняется IgE-опосредованная ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стасий Е.Д. Этиологическая структура, клинико-патогенетические варианты и терапия пищевой аллергии у детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1997. — 41 с.
2. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Рошаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. — Л.: Медицина, 1977. — 119 с.
3. Пищевая аллергия у детей / Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. — М.: Династия, 2010. — 190 с.
4. Hill DJ, Hosking CS, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin. Exp. Allergy*. 2008;38:161–168.
5. Cookson WO. Genetic aspects of atopic allergy. in: 30 years with IgE. Copenhagen. Munksgaarg. International Publishers. Norre Sogate. 1998;13–18.
6. Яздовский В.В., Балаболкин И.И. HLA-маркеры полиаллергии при atopических заболеваниях у детей // *Иммунология*. — 2001. № 1. — С. 36–38.
7. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией. Красноярск: Изд-во Крас. ун-та, 1990. — 256 с.
8. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002;347:869–877.
9. Akira S, Takeda K, et al. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol*. 2001;2(8):675–680.
10. Kormann MS, Ferstl R, Depner M, et al. Rare TLR2 mutations reduce TLR2 receptor function and can increase atopy risk. *Allergy*. 2009;64(4):636–642.
11. Sharma S, Poon A, Himes BE, et al. Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2012;23(4):315–323.
12. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Значение филагтрина в развитии atopического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. — 2011. — № 5. — С. 26–30.
13. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000;106(5):192–200.

14. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:1331–1336.
15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;12(6):1–58.
16. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr. Opinion Gastroenterol.* 2010;26:554–563.
17. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1331–1336.
18. Matsumoto K, Saito H. Eczematous sensitization, a novel pathway for allergic sensitization, can occur in an early stage of eczema. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):865–866.
19. Spergel J. Delay food introduction to prevent food allergy? It doesn't work. *Medscape.* 2015.
20. Du Toit G, Roberts G, Sayre P, et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803–813.
21. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014; 134:345–350.
22. Gomez E, Mayorga C, Gomez F, et al. Food allergy: management diagnosis and treatment strategies. *Immunotherapy.* 2013;5:755–768.
23. Kim JS, Sampson H. Food allergy. A glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr. Opinion Gastroenterol.* 2012;28:99–103.
24. Kim BS. Innate lymphoid cells in the skin. *J. Investig. Dermatol.,* 2015;35:673–678.
25. Калюжин О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска развития атопического дерматита: от патофизиологии к лечению // *Рос. аллергологический журнал.* — 2017. Т.14. — № 4–5. — С. 108–118.
26. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J. Allergy Clin Immunol.* 2012;130:845–852.
27. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567–1575.
28. Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2013;1:317–322.
29. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2015. — № 114. — С. 52–59.
30. Doherty TA, Baum R, Newbury RO, et al. Group 2 innate lymphocytes (ILC2) are enriched in active eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(3):792–794.
31. Dellon ES, Gonsalves N, et al. ACG clinical guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Amer. J. Gastroenterol.* 2013;108:679–692.

ГЛАВА 6. БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ

Гастроинтестинальная система выполняет важную барьерную функцию, защищая внутреннюю среду организма от воздействия патогенных факторов, таких как бактерии, вирусы и простейшие, а также от избыточного поступления макромолекул различного, в том числе и пищевого, происхождения [1–3].

Выделяют целый ряд защитных факторов, контролирующих поступление макромолекул во внутреннюю среду. К неиммунным факторам относятся ферменты и секреты гастроинтестинального тракта: соляная кислота, пепсин, лизоцим, пропердин; панкреатические ферменты, муцин слизистой оболочки; печёночный барьер, а также нормальная перистальтика кишечника. Локальную иммунную защиту обеспечивают такие факторы, как секреторный IgA, иммуноглобулины других классов (G, M, E) и клеточный иммунитет. Нормальная кишечная микрофлора — это неспецифический фактор защиты, и исследования последних лет указывают на её весьма значительную роль в формировании местного и общего иммунного ответа [2–4], а также в осуществлении барьерной функции кишечника [5, 6]. Взаимосвязь аллергии и микробного окружения легла в основу гигиенической гипотезы аллергии, которую David Strachan впервые сформулировал в основополагающей публикации в 1989 году как объяснение кажущегося парадоксальным явления — связи между размером семьи и/или гигиеной и предрасположенностью к аллергическим заболеваниям [7]. На уровне современных данных иммунологическая основа гигиенической теории — это особенности баланса Th1- и Th2-типа иммунного ответа. Несмотря на то, что в последнее время исследования в области пищевой аллергии в основном сконцентрированы на механизмах иммунного ответа, вопросы состоятельности кишечного барьера у больных с пищевой аллергией не теряют своей актуальности.

Известно, что в небольших количествах макромолекулы в норме проникают через кишечный барьер. Наибольшее значение этот феномен приобретает в периоде новорождённости, когда проницаемость кишечника для молекул иммуноглобулинов молока матери имеет физиологическое значение. В норме основным механизмом переноса макромолекул из полости кишки в клетки эпителия и далее в кровь и лимфу является

эндоцитоз, в процессе которого бо́льшая часть макромолекул расщепляется. Иная закономерность возникает при таком механизме переноса белка через участки кишки, содержащие пейеровы бляшки, в которых находятся специализированные М-клетки. При переносе белка через М-клетки происходит выработка местного гуморального иммунного ответа — секреторных IgА-антител и формирование системной иммунологической толерантности. У человека и других млекопитающих в ранний постнатальный период ещё не в полной мере функционируют механизмы, ответственные за расщепление белка, поэтому он может всасываться в интактной форме в значительных количествах [8–11]. Биологический смысл этого феномена заключается в обеспечении пассивного иммунитета организма новорождённого. Он обеспечивается как за счёт антител, относящихся к классу иммуноглобулинов G, способных проходить через плацентарный барьер и создающих высокий уровень в кровяном русле плода, так и за счёт повышенной проницаемости эпителия кишки для гамма-глобулинов в неонатальном периоде. В частности, хорошо известно, что таким путём поступают белки молозива и антитела матери [12, 13].

В экспериментальных исследованиях было доказано, что на апикальной мембране энтероцитов в незрелой кишке имеется рецептор, который соединяется с Fc-фрагментом молекулы IgG [14]. Полагают, что соединение рецептора с иммуноглобулином влечёт за собой инвагинацию мембраны и поступление иммунного белка в энтероцит путём пиноцитоза. При этом в клетку могут поступать и другие макромолекулы. Однако молекула иммуноглобулина тесно связана с мембраной через рецептор, тогда как другие макромолекулы находятся в растворённом состоянии. Образовавшиеся фагосомы перемещаются в супрануклеарную область, где к ним присоединяются первичные лизосомы и образуются большие вакуоли — фаголизосомы. В них под действием лизосомальных гидролаз часть молекул дезинтегрируется, но иммуноглобулины при этом защищены связью с рецептором. В неизменённом виде белковые молекулы путём экзоцитоза на латеральной мембране поступают в межклеточное пространство, а затем в кровь и лимфу, где от молекулы иммуноглобулинов отщепляется рецептор, и абсорбированные из кишки материнские иммуноглобулины присутствуют в крови новорождённого в свободном состоянии [15]. Такой селективный транспорт для иммуноглобулинов отмечается в тощей кишке млекопитающих на всём протяжении периода созревания кишечника. После завершения созревания абсорбция интактных макромолекул практически прекращается.

У человека перенос антител через кишечник в периоде новорождённости играет значительно меньшую роль, тем не менее, в литературе имеются данные о всасывании у детей иммуноглобулинов материнского молока [16]. Предполагается, что у здоровых детей существенное количество нерасщеплённого белка может абсорбироваться до 19-месячного возраста [17], что, видимо, также играет роль для формирования толерантности иммунологической системы к длительно повторяющемуся антигенному воздействию.

Однако перенос белковых антигенов в обход лимфоидной ткани пейеровых бляшек, например, по расширенным межклеточным пространствам, может стать предрасполагающим фактором для развития аллергической гиперчувствительности к пищевым белкам.

Всасывание нерасщеплённого белка может быть зафиксировано с помощью высокочувствительных методов, что отражено в серии работ по проницаемости кишечного барьера, в том числе и в различные возрастные периоды [18–24]. Наиболее физиологичный и безопасный маркер для оценки проницаемости кишечного барьера для макромолекул — α -лактальбумин грудного молока [25, 26]. J. Jakobsson и соавт. [25] с использованием данного маркера установили, что кишечная проницаемость выше у недоношенных детей, чем у доношенных, при этом отмечено её снижение с увеличением постнатального возраста. В работе Mikael [27] показано постепенное снижение всасывания таких маркеров, как α -лактальбумин женского молока и β -лактоглобулин коровьего молока у здоровых недоношенных детей 32–36 недели гестации на протяжении первых месяцев жизни. Вместе с тем, в последующих исследованиях отмечено, что срок гестации не влияет на частоту развития пищевой аллергии у детей в дальнейшем [28]. Однако воздействие такого патогенного фактора, как гипербилирубинемия новорождённых, приводит к повышенной проницаемости кишечника и увеличивает риск развития аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) [29].

Анализ проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей с различной патологией, проведённый А. В. Дмитриевым с соавт. [30], показал достоверно повышенный уровень всасывания α -лактальбумина женского молока только у детей с генерализованными гнойно-воспалительными заболеваниями. Эта закономерность имеет стойкий характер и сохраняется при повторном тестировании. Сравнение проницаемости кишечного барьера при различных типах вскармливания показало, что в сопоставимых возрастных группах у детей, находящихся на искусственном вскармливании более 2 недель, всасывание

α -лактальбумина, оценённое непосредственно после кормления, оказалось в 2,1 раза ниже, чем у детей, получающих грудное вскармливание. Возможно, что такой кажущийся парадоксальный результат объясняется более ранним закрытием транспортных каналов для макромолекул у детей, не получающих грудного молока.

Дальнейшее формирование пищевой аллергии или пищевой переносимости зависит от иммунологических процессов, определяющих оральную толерантность к пищевым аллергенам. Оральная толерантность — это активный иммунологический процесс, обусловленный различными иммунологическими механизмами. Она зависит, с одной стороны, от генетических факторов, с другой — от особенностей воздействия антигена — возраста, дозы и продолжительности воздействия, характера (антигенной структуры и композиции), а также от морфофункциональной состоятельности эпителиального барьера, что отражается локальным цитокиновым профилем и экспрессией костимулирующих молекул на антигенпредставляющих клетках [31].

Повышенная кишечная проницаемость у больных с ПА может являться как причинным фактором, так и следствием аллергического воспаления кишки. Имеющаяся несостоятельность кишечного барьера может приводить к множественной сенсибилизации, а также способствует развитию неиммунных реакций пищевой гиперчувствительности. Показано, что у больных экземой и пищевой аллергией наблюдается повышенная кишечная проницаемость для макромолекул по сравнению со здоровыми [15, 32–38]. При обследовании детей с аллергией к белкам коровьего молока была обнаружена прямая корреляция между выраженностью симптомов аллергии и проницаемостью желудочно-кишечного тракта. В эксперименте показано положительное влияние диетического фактора. Так, повышение в рационе квоты легкоусвояемого белка снижало проницаемость кишечного барьера [39].

Таким образом, весь комплекс факторов кишечного барьера предохраняет от избыточного поступления пищевых аллергенов во внутреннюю среду организма. На рис. 2 схематически представлена патогенетическая роль нарушения компонентов кишечного барьера в развитии ПА.

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России совместно с лабораторией биохимии и физиологии пищеварения Института питания РАМН (ныне ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; руководитель лаборатории — д.б.н., профессор В. К. Мазо), были проведены исследования по оценке проницаемости кишечника для α -лактальбумина женского молока у новорождённых детей и детей первого года жизни с пищевой

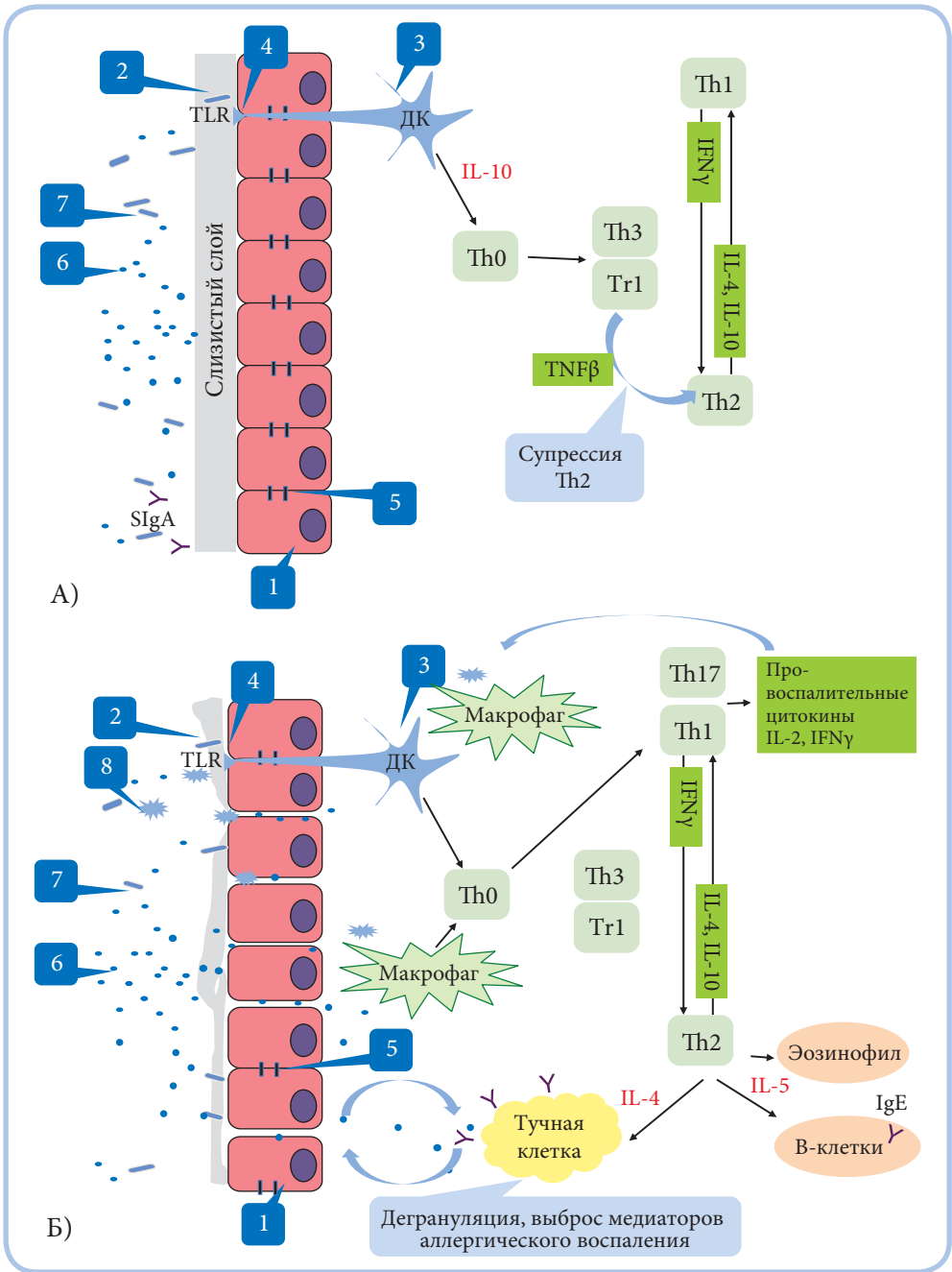


Рис. 2. Состояние кишечного барьера в норме (А) и у детей с дисбиозом кишечника и пищевой аллергией (Б)

Примечание: 1 — энтероцит; 2 — слой пристеночной слизи; 3 — дендритная клетка; 4 — Toll-like рецептор дендритной клетки; 5 — «плотные контакты»; 6 — макромолекулы пищевого происхождения; 7 — симбиотные бактерии; 8 — представители «условно-патогенной» группы бактерий.

аллергией и без неё [26, 39, 40]. Было установлено, что на первом месяце жизни кишечный барьер ребёнка характеризуется повышенной проницаемостью, что согласуется с общепринятым мнением. Однако к концу периода новорождённости у большинства детей (68,4%) происходило снижение проницаемости кишечника в среднем в 3 раза, что отражает созревание кишечного барьера. При этом динамика снижения проницаемости кишечного барьера не зависела от срока гестации и от характера вскармливания ребёнка (рис. 3, 4), что согласуется с данными J. J. Liem et al. [28].

У детей с перинатальной патологией отмечалась задержка формирования кишечного барьера (по сравнению с группой условно здоровых новорождённых), наиболее выраженная — у детей с начальными аллергическими проявлениями (рис. 5). У младенцев с сочетанием перинатальной патологии и аллергии был отмечен наибольший процент случаев (60%) парадоксального роста проницаемости кишечника на протяжении первого месяца жизни. Выявленная сильная корреляционная связь между всасыванием α -лактальбумина и протеолитической активностью фекалий у детей с парадоксальной инверсией проницаемости свидетельствует о том, что преобладание протеолитических штаммов в составе микрофлоры кишечника в первые дни жизни может являться одним из факторов, приводящим к задержке формирования кишечного барьера [40]. В дальнейшем на протяжении первого года жизни у детей с кожно-гастроинтестинальной формой пищевой аллергии не отмечалось

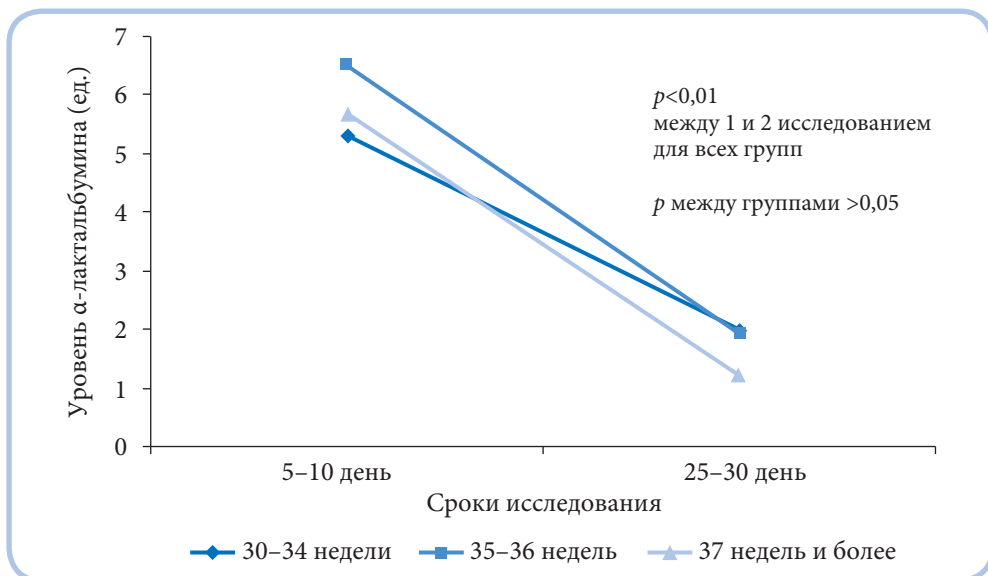


Рис. 3. Всасывание α -лактальбумина у детей первого месяца жизни с различным сроком гестации [39, 40]

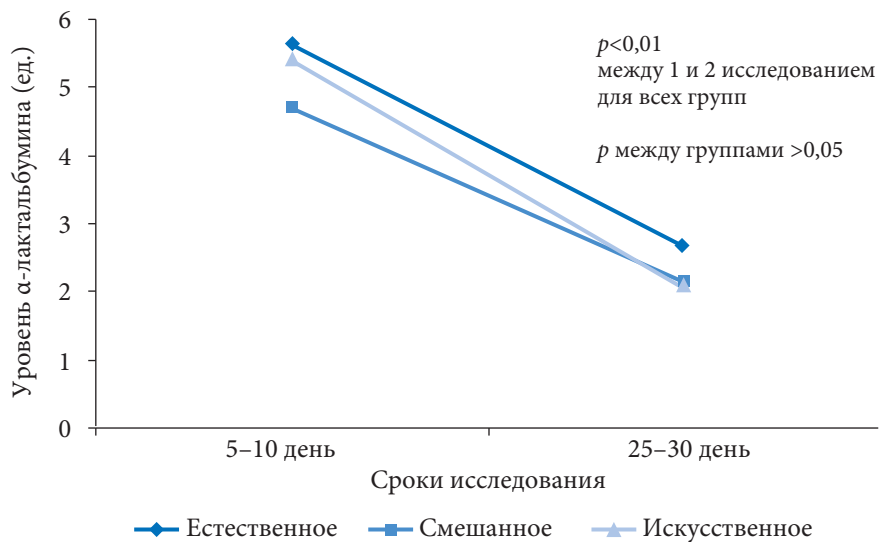


Рис. 4. Всасывание α -лактальбумина у детей первого месяца жизни на фоне различного характера вскармливания [39, 40]

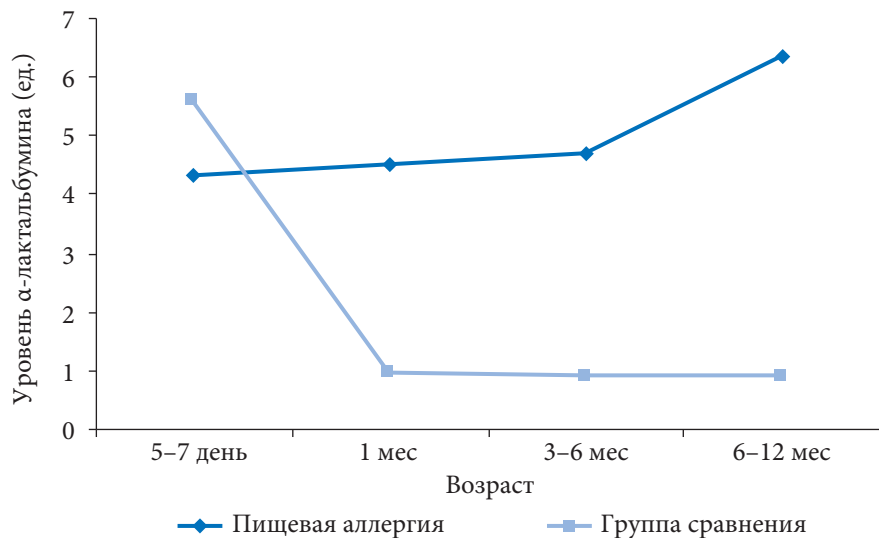


Рис. 5. Проницаемость кишечного барьера для α -лактальбумина на первом году жизни у детей с пищевой аллергией и детей группы сравнения [40]

снижения проницаемости кишечного барьера, а напротив, происходило её нарастание (рис. 5), которое коррелировало с уровнем общего IgE. По-видимому, повышенная проницаемость кишечного барьера, выявляющаяся у детей с пищевой аллергией, в большей мере носит вторичный

характер и обусловлена аллергическим воспалением кишки. С другой стороны, повышенная проницаемость (обусловленная наследственными, инфекционными и другими причинами) может способствовать развитию сенсибилизации к новым энтерально поступающим аллергенам.

Характерными морфологическими изменениями тонкой кишки при пищевой аллергии являются иммунологические проявления, выражающиеся в увеличении содержания межэпителиальных Т-лимфоцитов с образованием ими скоплений в составе эпителиального пласта, что было выявлено у 66,7% детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией. Субгипотрофические и гипотрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки отмечались у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии в 45,8% в возрасте 1–3 лет и 33,3% — в возрасте 3–14 лет и чаще встречались при кожно-гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, а повышенная инфильтрация межэпителиальными лимфоцитами — при сочетанной форме пищевой аллергии с участием респираторной системы. С возрастом отмечалась положительная динамика таких морфометрических показателей, как толщина слизистой тонкой кишки и высота ворсинок, которая может расцениваться как отражение морфофункционального созревания тощей кишки, несмотря на наличие хронических проявлений пищевой аллергии [40, 41].

Таким образом, литературные данные и проведенные нами исследования состояния кишечного барьера у детей с пищевой аллергией свидетельствуют о его несостоятельности, наиболее выраженной у детей с гастроинтестинальными нарушениями, а также в период обострения аллергического заболевания. Всё это можно считать важным теоретическим основанием для назначения детям раннего возраста с пищевой аллергией специализированных продуктов, приготовленных на основе высокогидролизированных белков или смесей на основе аминокислот, полностью лишённых антигенных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vighi G, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Frati F. Allergy and the gastrointestinal system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(1):3–6.
2. Nowak-Wegrzyn A, Szajewska H. & Lack G. Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;(14):241–257. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.187.
3. Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):276–282. DOI: 10.1016/j.anai.2018.12.012.
4. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2020;18:5. DOI: 10.1186/s12948-020-00120-x.

5. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 2018;73:2314–2327. DOI: 10.1111/all.13634.
6. Nance CL, Deniskin R, Diaz VC, et al. The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children (Basel)*. 2020;7(6):50. DOI: 10.3390/children7060050.
7. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br. Med. J.* 1989;299:1259–1260.
8. Балаболкин И.И., Мазо В.К., Никитина И.П., Саменкова Н.Ф. Всасывание белковых антигенов в желудочно-кишечном тракте при пищевой аллергии у детей // Педиатрия. — 1988. — № 5. — С. 52–54.
9. Морозов И.А., Лысков Ю.А., Питран Б.В., Хвыля С.И. Всасывание и секреция в тонкой кишке (субмикроскопические аспекты). — М.: Медицина, 1988. — 220 с.
10. Ширина Л.И., Мазо В.К. Иммунологические последствия поступления пищевых белковых антигенов во внутреннюю среду организма // Вопросы питания. — 1989. — № 2. — С. 11–17.
11. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Зорин С.Н., Шатерников В.А. Расщепление и всасывание в пищеварительном тракте взрослых крыс двух пищевых антигенов при их совместном введении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1983. — Т. 96. — № 7. — С. 77–79.
12. Николаевская В.Р., Черников М.П. Изучение переваривания белков молока в желудке в раннем возрасте // Вопросы питания. — 1976. — № 4. — С. 33–36.
13. Уголев А.М. Физиология всасывания. — Л., 1977. — 667 с.
14. Jones EA, Waldmann TA. The mechanism of intestinal uptake and transcellular transport of Ig G in the neonate rat. *J. Clin. Invest.* 1972;51:2916–2927.
15. Walker WA, Isselbacher KJ. Uptake and transport of macromolecules by the intestinal. Possible role in the clinical disorders. *Gastroenterol.* 1974;67(3):531–550.
16. Rothberg RM. Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first week of life of premature infants. *J. Pediatr.* 1969;75:391–399.
17. Matthews DM, Laster L. Absorption of protein digestion products: a review. *Gut.* 1965; 65:411–426.
18. Мазо В.К. Протеолиз белковых антигенов и всасывание экзогенных высокомолекулярных соединений в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1986. — 45 с.
19. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Зорин С.Н., Шатерников В.А. Расщепление и всасывание в пищеварительном тракте взрослых крыс двух пищевых антигенов при их совместном введении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1983. — Т. 96. — № 7. — С. 77–79.
20. Мазо В.К., Саженкова Н.Ф., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Количественная оценка всасывания нерасщепленных белковых макромолекул и их крупных фрагментов из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма // Вопросы питания. — 1987. — № 4. — С. 43–48.
21. Мазо В.К., Морозов И.А., Ширина Л.И. Всасывание белковых макромолекул в желудочно-кишечном тракте взрослых млекопитающих // Успехи физиологических наук. — 1989. — Т. 206. — № 3. — С. 65–85.
22. Walker WA. Absorption of protein fragments in developing intestine. Role in immunologic allergic reactions. *Pediatrics.* 1985;75(1):167–171.
23. Walker WA. Allergen absorption in the intestine. Implication on to food allergy in infants. *J. Allergy Clin. Imm.* 1986;78(78):1003–1009.
24. Walker WA. Pathophysiology of intestinal uptake and absorption of antigen in food allergy. *Ann. Allergy.* 1987;59(5):7–16.

25. Jakobsson J. Gut absorption of macromolecules: a short communication. In «Food allergy» ed. by Schmidt E. N.Y. 1988:243–244.
26. Стаченкова С.В., Гмошинский И.В., Боровик Т.Э. и др. Диагностическое значение метода иммуноферментного тестирования проницаемости кишечного барьера для α -лактальбумина // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 45–48.
27. Mikael OO, Savilantl E, Sarnesto A. Human α -lactalbumin and β -lactoglobulin absorption in premature infants. *Pediatric Res.* 1994;35(3):344–347.
28. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, Becker AB. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):651–4.
29. Raimondi F, Indrigo F, Crivaro V, et al. Neonatal hyperbilirubinemia increases intestinal protein permeability and the prevalence of cow's milk protein intolerance. *Acta Paediatr.* 2008;97(6):3–751.
30. Дмитриев А.В., Гмошинский И.В., Мазо В.К., Дмитриева Н.В. Проницаемость барьера желудочно-кишечного тракта для α -лактальбумина женского молока у детей раннего возраста: возрастные, алиментарные и клинические корреляции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 5. — С. 30–33.
31. Mayer L, Sperber K, Chan L, et al. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy.* 2001; 56(67):12–15.
32. Dannanes A, Inghanas M, Johansson GO, Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium chromoglycate. *Clin. Allergy.* 1979;9:263–265.
33. Jackson PG., Lessof MN., Baker WR. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet.* 1981;1:1285–1286.
34. Perdue M. Intestinal permeability. *Gut.* 1988;29(7):1016–1018.
35. Pike MG, Hedde RJ, Boulton P. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 1986;86(2):101–104.
36. Wuthrich B. Food allergy: definition, diagnosis, epidemiology, clinical aspects. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1996;126:770–776.
37. Relnhard MC. Macromolecular absorption of food antigens in health and disease. *Ann. Allergy.* 1984;53:6(2):597–600.
38. Dannanes A., Inghanas M., Johansson GO., Foucard T. Intestinal uptake of ovalbumin in malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium chromoglycate. *Clin. Allergy.* 1979;(9):263–265.
39. Гмошинский И.В. Проницаемость кишечного барьера для макромолекул при некоторых патологических состояниях и воздействии алиментарных факторов (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1997. — 40 с.
40. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Дис. докт. мед. наук. — М., 2008. — 369 с.
41. Балаболкин И.И., Карсыбекова Л.М., Гершман Г.Б. и др. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у детей с пищевой аллергией // Педиатрия. — 1991. — № 1. — С. 38–42.

ГЛАВА 7.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Микробиота кишечника в значительной степени определяет здоровье человека. Важно отметить, что исследования роли кишечной микробиоты у детей с аллергическими заболеваниями велись в нашей стране ещё в 80-е годы прошлого столетия. Так, монография И. Б. Куваевой и К. С. Ладодо «Микробиологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция» обобщила результаты совместных исследований, проведённых в Институте педиатрии и Институте питания Академии медицинских наук СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей и Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи) [1], которые раскрывали взаимосвязи между микробиоценозом кишечника, питанием и аллергическими проявлениями у ребёнка. Гигиеническая гипотеза аллергии, изложенная D. Strachan в 1989 году, послужила триггером для целой волны исследований, посвящённых влиянию микробиоты желудочно-кишечного тракта на иммунный ответ и роли бактерий в формировании аллергических заболеваний. Известно, что воздействие на ребёнка микробного фактора начинается задолго до рождения, и определённые особенности формирования иммунного ответа и микробиоценоза кишечника дети имеют ещё до рождения [2, 3].

Определения

Микробиота (или микробиоценоз) — экологическое сообщество комменсальных симбиотических и патогенных микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши макроорганизма.

Микробиом — термин, возникший с развитием генетических методов исследования микробиоты, подразумевает совокупность всех генов микробиоты, их «коллективный геном».

Микробиотоп (от микро..., био... и греч. *topos* — место) — местообитание в макроорганизме сообществ микроорганизмов, находящихся в биологическом равновесии. Микробиотоп (в отличие от биотопа) — временная единица, продукт воздействия сил экосистемы, легко разрушается под воздействием живых организмов или внешних факторов.

В последние годы в представлениях об микробиоценозах различных экологических ниш человека произошли значительные изменения, связанные с внедрением новых молекулярно-генетических методов исследования, которые позволили идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию и ранее не изученные [4–6].

Для исследования микробной популяции, населяющей тело человека, используется метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов 16S РНК. Этот ген присутствует в геноме всех бактерий, но отсутствует у эукариот и вирусов. 16S РНК гены содержат видоспецифические участки, которые и используют для видовой идентификации бактерий [4].

Применение молекулярно-генетических методов исследования микробиоты и запущенный в 2008 году глобальный проект «Микробиом человека» (HMP) позволили сформировать новые представления о микробиоценозе человека. Было обнаружено, что известным ранее микроорганизмам принадлежат не более 24% полученных последовательностей 16S РНК, а остальные бактерии ранее не были идентифицированы. Расшифрованы ещё не все гены микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человека, но уже очевидно, что более 99% генетического материала, который можно получить с тела здорового человека, принадлежит бактериям [5, 6].

На основании анализа микробиома было обнаружено, что кишечный микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно различается. Однако эти различия касаются в основном видового состава и штаммов, а на уровне типов бактерий сохраняются определённые закономерности. Так, стало ясно, что более 90% бактерий, населяющих кишечник, относятся к двум типам: Bacteroidetes и Firmicutes, с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [4, 5, 7].

Вариации микробиоты у каждого индивида на видовом уровне происходят непрерывно, но типовой состав её относительно стабилен. Была высказана идея о наличии так называемых энтеротипов [8], однако дальнейшие исследования показали, что всё индивидуальное разнообразие микробиоценозов кишечника человека не укладывается в идею энтеротипов, а два «энтеротипа» явно были связаны с характером питания: длительное (или постоянное) употребление пищи, богатой белком и животными жирами, ассоциируется с превалированием Bacteroides, а диета, богатая углеводами, — с Prevotella [9].

Влияние различных факторов среды, таких, как болезни и питание, вызывают те или иные колебания в соотношении микроорганизмов, что

определяет относительную лабильность микробиоты на фоне её индивидуальной стабильности [4, 7, 9].

Многочисленные функции кишечного микробиоценоза можно условно разделить на 4 большие группы: защитная, иммунная, метаболическая и генетическая.

Защитная функция хорошо изучена и заключается в обеспечении колонизационной резистентности по отношению к патогенной микрофлоре. Микробный антагонизм реализуется как посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, так и за счёт выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактерицинов и других веществ, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [10].

Иммунная функция кишечного микробиоценоза не менее значима для человека и также хорошо изучена. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как «ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань» (GALT — gut-associated lymphoid tissue), которая сегодня рассматривается как самый большой «иммунный орган» человека, содержащий приблизительно 80% В-лимфоцитов всей иммунной системы человека. Между колониями микроорганизмов и иммуннокомпетентными клетками кишечной стенки имеется тесное и постоянное взаимодействие, которое и определяет влияние микробиоценоза на формирование иммунного ответа как на уровне местного (активация продукции IgA, фагоцитарная активность), так и системного иммунитета [10, 11].

Метаболическая функция микробиоты заключается в её участии во всех видах обмена веществ, включая энергетический обмен, обмен основных пищевых веществ — белков, жиров и углеводов, и обмен микронутриентов. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функцию [10, 12]. Ферментные системы микроорганизмов полностью встроены в метаболические процессы человека и микробиота кишечника по роли в поддержании гомеостаза не уступает любому другому жизненно важному органу человека, причём, в отличие от других органов человека, это лабильная система, меняющаяся в ответ на различные воздействия. Микроорганизмы обеспечивают синтез многих микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты, при этом одна только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Микробный синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микробиоты на функции внутренних органов и ЦНС [13–15], в том числе на уровне гормонального ответа, что позволило сформировать представление о **кишеч-**

ной микробиоте как о «виртуальном эндокринном органе» [16]. Влияние биологически активных веществ со свойствами нейромедиаторов, которые вырабатывают бактерии, распространяется далеко за пределы ЖКТ. Так, микробиота кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также связывают со способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров [16]. Микробиота кишки не только участвует в метаболизме человека, но и регулирует его, влияя на *метагеном* человека через регуляцию экспрессии генов [15], в том числе генов, ответственных за регуляцию аппетита гипоталамусом, генов сигнальных молекул в тонкой кишке, влияющих на метаболизм, а также генов, задействованных в липогенезе и метаболизме глюкозы, регуляции обмена адипоцитов и накоплении жировой ткани [15, 17, 18]. Так, резистентность в отношении алиментарного ожирения у некоторых людей также может определяться особенностями взаимодействия в системе «питание–микробиота–метаболизм» [19]. В результате в настоящее время сформировано представление о том, что **микробиоценоз управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме** [20].

Генетическая функция кишечной микробиоты. Микробиоту можно назвать своего рода «генетическим банком», при этом обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму хозяина и делающие её «своей» для иммунной системы. В свою очередь, микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [3].

Формирование кишечного микробиоценоза у ребёнка и его взаимодействие с иммунной системой на разных этапах онтогенеза

Кишечник ребёнка колонизируется микроорганизмами околоплодных вод ещё во время беременности [2]. Микробное программирование иммунной системы начинается внутриутробно, это главный фактор развития сбалансированной иммунной системы слизистой оболочки у новорождённых. Определённые виды бактерий совместно с их продуктами влияют на иммунный ответ на самых ранних этапах его формирования, на здоровье новорождённого, и это влияние имеет отдалённый эффект [21–23]. Начавшись антенатально, программирование продолжается во время и после рождения в зависимости от типа родоразрешения, перинатального

применения антибиотиков и типа вскармливания. В дополнение к этому, в системе этих сложных взаимодействий «мать–ребёнок» играют роль как генетические, так и экологические факторы [24].

Внутриутробная бактериальная колонизация

При помощи современных молекулярных методик стало ясно, что полость матки колонизирована самыми различными микроорганизмами [2, 25, 26]. Механизм передачи бактерий антенатально от матери к ребёнку до конца не расшифрован, но известно, что во время беременности и лактации увеличивается бактериальная транслокация из кишечника в кровоток матери, а оттуда в другие системы и органы [27]. Описаны несколько путей миграции бактерий из просвета кишечника матери через неповреждённый кишечный эпителий — через дендритные клетки [28, 29], бокаловидные клетки [30]. В дополнение к миграции живых бактерий, в системный кровоток попадают различные соединения бактериального происхождения, в частности полисахариды, способные индуцировать пул FOXP3+ Treg-клеток в слизистой оболочке кишечника, которые, в свою очередь, имеют решающее значение в реакции иммунной системы на пищевые антигены [31, 32].

Постнатальная колонизация кишечника

Поступление бактерий в желудочно-кишечный тракт ребёнка после рождения индуцирует иммунологические реакции, включающие расширение популяции внутриэпителиальных лимфоцитов с увеличением пролиферации клеток в криптах [11, 33]. В ворсинках кишки развивается выраженная реакция с индукцией многочисленных генов в энтероцитах и стимуляцией ангиогенеза [21, 22, 33]. Различные бактерии вызывают экспрессию генов, ответственных за иммунитет, что даёт определённые преимущества для бактерий, которые «участвовали» в первоначальном заселении кишечника. Поэтому естественное течение родов и грудное вскармливание дают младенцу преимущества, в число которых входит стимуляция иммунной системы и обеспечение нормальной кишечной микробиотой. Соответственно, в процессе постнатальной колонизации кишечника продолжается формирование симбиотических связей между микробиотой, эпителием и лимфоидной тканью [21, 34].

Таким образом, индивидуальная микробиота ребёнка постепенно формируется под воздействием как генетических, врождённых, так и средовых факторов. В дальнейшем, на протяжении первых лет жизни происходит совместная эволюция питания, кишечного микробиоценоза

и слизистой оболочки кишечника с ассоциированной с ней лимфоидной тканью (GALT) [35]. Несмотря на значительные колебания в ответ на внешние воздействия, разнообразие микробиоты ребёнка имеет линейную тенденцию развития. Для микробных сообществ первых месяцев жизни характерны гены, отвечающие за усвоение лактата, а после введения прикорма в микробиоме появляются гены, связанные с утилизацией углеводов, биосинтезом витаминов и деградацией ксенобиотиков, отмечается устойчивый рост *Bacteroides*, увеличение уровня короткоцепочечных жирных кислот в кале, и ближе к 3 годам формируется более стабильный состав, характерный для микробиоты взрослого [23].

Влияние различных факторов на постнатальную колонизацию кишечника

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз ребёнка на постнатальном этапе его формирования, относятся: перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание [21].

Рождение путём **кесарева сечения** и связанное с этим позднее прикладывание к груди приводит к тому, что постнатальное заселение кишечника ребёнка происходит не с родовых путей и кожи матери, а с участием бактерий с рук персонала и больничных штаммов. Это нарушает иммунные механизмы, направленные на обеспечение приоритетного заселения микроорганизмами материнского происхождения, и приводит к тому, что дети, рожденные путём кесарева сечения, имеют особенности микробиоты, которые сохраняются в достаточно отдалённом периоде наблюдения [36–38]. У детей после кесарева сечения отмечается более низкое содержание бифидобактерий в кишечнике [39, 40], а по данным молекулярно-генетического анализа — более низкое разнообразие микробной популяции со снижением представителей родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria* по сравнению с доношенными детьми после нормальных родов [37]. При этом снижение разнообразия микробиоты у этих детей сохраняется и в возрасте 4 месяца [37]. Результаты исследований по изучению отдельных представителей микробиоты (*Clostridium difficile*, *Escherichia* и *Shigella*) у детей этой группы несколько отличаются [37, 41], однако именно с нарушением постнатальной колонизации кишечника связывают более высокую частоту аллергических заболеваний у детей, рождённых с помощью кесарева сечения [40–42].

Назначение антибиотиков широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде крайне негативно влияет на процессы формирования кишечной микробиоты: биоценоз детей после антибиотикотерапии

отличается высоким содержанием Proteobacteria и низким содержанием популяций Actinobacteria [43, 44], уменьшается общее разнообразие микробиоты младенца, появляются антибиотикоустойчивые штаммы [45–47], а снижение микробного разнообразия сохраняется на протяжении последующих 2 лет жизни [48]. Интересно, что подобные отклонения в составе микробиоты отмечаются также у детей после кесарева сечения, если матери до родов получали антибиотикотерапию [49].

Грудное молоко обеспечивает энтеральное поступление непосредственно после рождения ребёнка не только идеального пищевого субстрата, но целого комплекса иммунных факторов. Влияние грудного вскармливания на формирование микробиоты ребёнка определяется наличием в грудном молоке набора иммунологически активных компонентов [50]. Высокое (до 1 г/л в зрелом молоке и значительно выше в молозиве) содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) обеспечивает пассивный иммунитет к патогенам. Помимо того, грудное молоко содержит антитела классов G, M и A, компоненты комплемента, лизоцим, лактоферрин, интерфероны и цитокины. Клеточный иммунный ответ представлен в грудном молоке В- и Т-лимфоцитами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами [21, 50].

Обнаружение бактерий в составе грудного молока в значительных количествах (от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл) и при значительном видовом разнообразии (около 600 видов) [21, 51, 52] позволило в последние годы сформулировать такое понятие как «**микробиом грудного молока**», а само грудное молоко назвать «живой тканью организма».

Различия состава микробиоценоза кишечника у детей, получающих естественное и искусственное вскармливание, показаны как с применением культуральных методов, так и на основании анализа 16S рРНК [53, 54]. На грудном вскармливании в биоценозе кишки преобладают Bacteroides, а при искусственном — Firmicutes и Verrucomicrobia. Во многом эти различия обусловлены наличием специфических олигосахаридов [21, 55], композиция которых не зависит от диеты матери и имеет значительные индивидуальные различия, при этом молоко женщин после преждевременных родов отличается более высоким содержанием олигосахаридов и особым их составом [56].

Бифидобактерии, которые на этапах формирования биоценоза заселяют кишечный тракт ребёнка на условиях конкуренции за пищевые субстраты, способны генетически адаптироваться к питательной среде — гликанам муцинового слоя и олигосахаридам грудного молока [55, 57, 58].

Галактоолигосахариды оказывают защитный эффект от патогенов как посредством модуляции микробиоты, так и за счёт прямого связывания

патогенов [59]. Прямое влияние олигосахаридов на иммунную функцию осуществляется посредством лектинов — белков и гликопротеинов, обладающих способностью к специфическому связыванию углеводов [59].

Сложные углеводы участвуют в процессах регулирования иммунной реактивности и иммунной толерантности, оказывая прямой иммуномодулирующий эффект, который реализуется через два механизма: с участием углеводных структур, которые связываются с распознающими антиген рецепторами (PRR) и могут влиять на иммунную регуляцию, и с участием короткоцепочечных жирных кислот, которые также способны связываться с рецепторами ассоциированной с кишечником иммунной ткани [60]. Специфические олигосахариды, такие как 3-сиалиллактоза (3'-sialyllactose 3'-SL), 6-сиалиллактоза (6'-sialyllactose 6'-SL), и лакто-N-тетраоза (lacto-N-tetrose, LNT) обнаруживаются не только в кишечнике детей, но и в системной циркуляции [59]. И за последние 20 лет накоплены убедительные доказательства их прямого влияния на иммунные клетки [59, 60].

Часть положительных эффектов олигосахаридов обусловлена их метаболитами: в первую очередь, короткоцепочечными жирными кислотами (фосфоенолпируват, пируват, которые далее метаболизируются с участием ацетил-КоА до ацетата, бутирата и др.) и АТФ [61]. Продуктами бактериального метаболизма являются и длинноцепочечные жирные кислоты, в том числе и омега-3 жирные кислоты, обладающие широким спектром биологических эффектов [62].

В недавнем исследовании с 421 парой «мать-дитя» изучался профиль грудного молока по 10 наиболее значимым олигосахаридам: такой показатель, как наличие пищевой сенсibilизации у ребёнка к возрасту 1 год, зависит от композиции олигосахаридов грудного молока его матери (в 3–4 месяца) [63]. Так, в молоке матерей, дети которых не имели сенсibilизации к пище, оказалось более высокое содержание следующих олигосахаридов: fucodisialyllacto-N-hexaose (FDNLNH), lacto-N-fucopentaose-II (LNFP II), lacto-N-neotetraose (LNnT), lacto-N-fucopentaose-I (LNFP I), sialyl-lacto-N-tetraose (LSTc), fucosyllacto-N-hexaose (FLNH) и, напротив, более низкое — lacto-N-hexaose (LNH), lacto-N-tetrose (LNT), 2'-fucosyllactose (2'FL), disialyllacto-N-hexaose (DSLNH) [63]. В систематическом анализе Alice M. Doherty, посвящённом взаимосвязям особенностей состава олигосахаридов грудного молока с развитием различных иммунных и инфекционных заболеваний у детей, только одно исследование показало, что LNFP III ассоциируется с увеличением риска аллергии к белкам коровьего молока у младенцев [64].

В дальнейшем на формирование микробиоты ребенка влияют не только генетические особенности, но и такие средовые факторы, как микробное окружение, заболевания, применение лекарственных препаратов, особенно антибактериальных, рацион (рис. 6). Считается, что к 2,5–4 годам ребенок формирует более или менее стабильный и разнообразный состав кишечного микробиоценоза [35, 61].

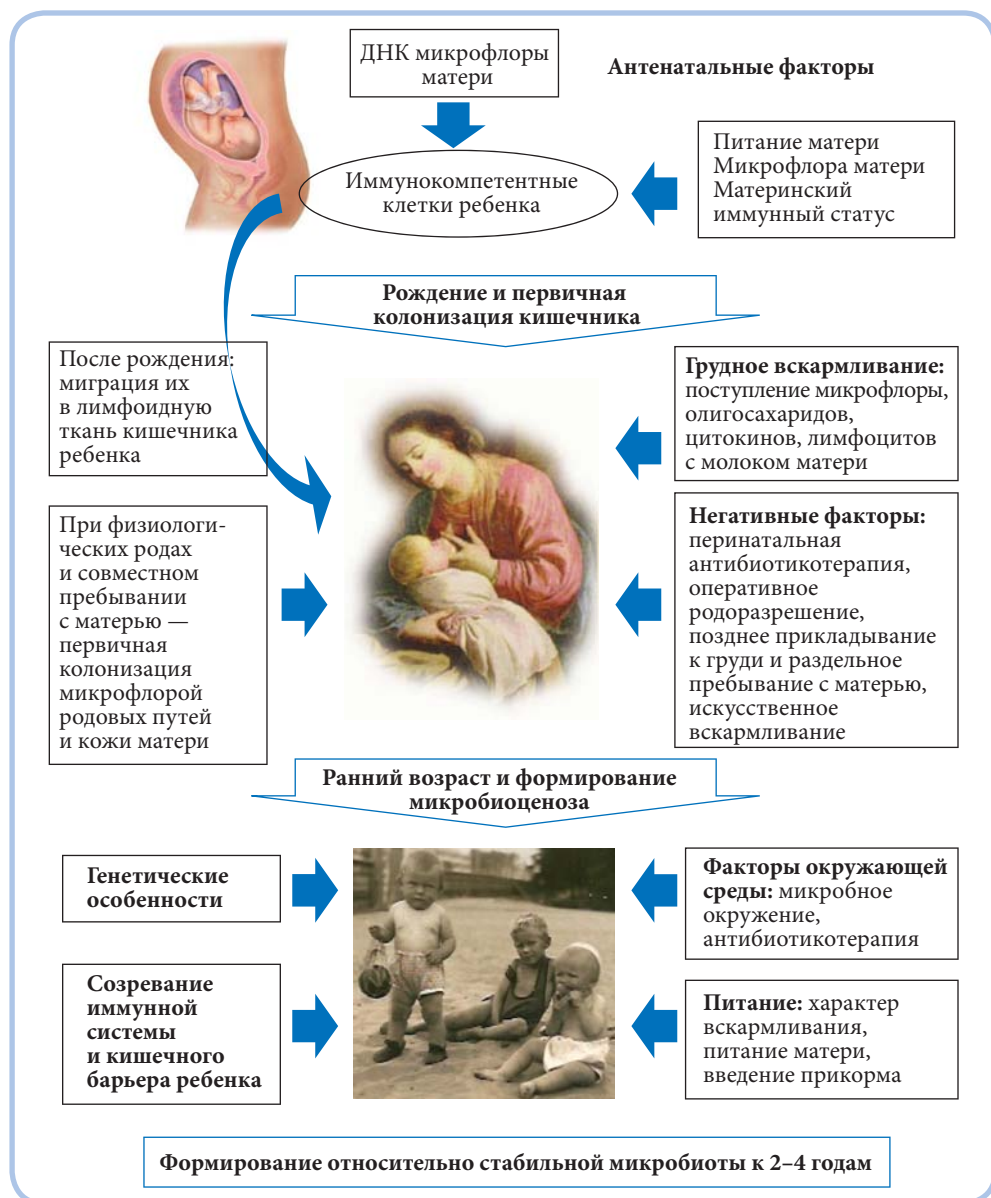


Рис. 6. Факторы, влияющие на этапы совместного созревания иммунной системы и микробиоты ребенка в онтогенезе [35]

Кишечная микробиота и оральная толерантность

Результаты, полученные в клинических и экспериментальных исследованиях, привели к пониманию важной роли кишечной микробиоты в индукции **пищевой (оральной) толерантности**.

Колонизация кишечника после рождения ребёнка, совпадающая по времени с началом энтерального поступления пищевых антигенов, запускает финальные стадии созревания иммунной системы с преимущественной активацией Th1-реакций для достижения необходимой устойчивости баланса Th1/Th2 [22, 34]. При этом в формировании толерантности к симбионтной микробиоте участвуют те же механизмы, что и в формировании толерантности к пищевым антигенам [22, 34].

Комплекс неспецифических и иммунных факторов в совокупности составляет кишечный барьер, определяющий строго дозированное поступление макромолекул во внутреннюю среду организма и адекватное формирование толерантности слизистой оболочки к нормальной микрофлоре и пищевым антигенам. Нарушение постнатальной колонизации кишечника приводит к изменению всего комплекса факторов — к нарушению формирования кишечного биоценоза и толерантности к пищевым антигенам [22, 35]. Так, доказано, что особенности состава кишечной микробиоты у детей, развивших аллергию, отмечаются задолго до появления клинической симптоматики [65]. Особенности иммунного ответа на бактериальные антигены у атопиков связаны с функциональными свойствами Toll-подобных рецепторов. Так, выявлена повышенная продукция TNF- α и IL-1 в мононуклеарных клетках пуповинной крови при активации TLR-2, TLR-4 и TLR-5 у новорождённых, у которых позже выявили аллергические заболевания [36].

Снижение количества и разнообразия микробиоты кишечника в раннем периоде её становления, особенно числа бифидобактерий, связано с повышенным риском развития атопии у детей первых 18 месяцев жизни [66]. В норме факторы кишечного барьера сбалансированы в направлении противовоспалительного иммунного ответа. При их активации, опосредованной аллергеном, эпителиальные клетки выделяют цитокины, включая TSLP, IL-33 и IL-25, которые «стимулируют» дендритные клетки и ILC2 в направлении активации Th2-клеток [67], а клетки Treg «перепрограммируют» Th2-клетки и ILC2s в направлении секреции IL-5 и IL-13 [68, 69], стимулируя индукцию аллергического ответа, включая В-клеточный ответ [70]. Аллергическое заболевание в этом контексте можно рассматривать как следствие вызванной окружающей средой дисрегуляции эпителиального слизистого барьера [22, 70, 71].

Особенности микробиоценоза кишечника у детей с аллергией

В настоящее время накоплено значительное количество результатов исследований, изучавших особенности раннего периода формирования микробиоты у детей, развивших и не развивших аллергию в дальнейшем. Показано, что для детей с аллергией было характерно: низкое общее разнообразие микробиоты в 1 мес ($p=0,004$), низкое разнообразие типов *Bacteroidetes* ($p=0,02$) и рода *Bacteroides* ($p=0,01$) в 1 мес, снижение общего количества и разнообразия *Proteobacteria* в 12 месяцев ($p=0,02$) [72]. В когортном исследовании М.В. Azad (Канада) показано, что низкое разнообразие микробиоты в 3 месяца ассоциировано с повышенным риском сенсibilизации к одному и более пищевым аллергенам к возрасту 1 года. При этом каждый квартиль снижения многообразия увеличивал риск сенсibilизации на 52% (OR: 0,45; 95% CI: 0,23–0,87) [73]. Ещё одним показателем, ассоциированным с сенсibilизацией, было соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae*, при этом каждый квартиль повышения этого индекса увеличивал риск сенсibilизации вдвое (OR 1,89, 1,03–3,47) [73].

Важно, что разнообразие микробиоты в возрасте 1 год уже не было ассоциировано с пищевой сенсibilизацией, в то время как соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* оставалось более высоким у сенсibilизированных детей. Также для них было характерно более низкое количество бактерий рода *Ruminococcaceae* [73].

Эти результаты согласуются с данными исследований Wang с соавт. и Abrahamsson с соавт., показавших, что низкое разнообразие микробиоты в возрасте 1 недели и 1 месяца сопряжено с повышенным риском развития АтД [72, 74]. Разнообразие кишечной микробиоты в возрасте 7 дней было значимо ниже у детей, к 12 месяцам имевшим проявления экземы. Не было различий при сравнении детей с отягощённым и неотягощённым наследственным анамнезом по аллергии [75]. Дети, у которых к 5 годам проявлялись симптомы аллергии, значимо реже имели в раннем возрасте в составе кишечной микробиоты такие бактерии, как *Lactobacillus* (*L.*) *rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis* и *C. difficile*. Дети, колонизированные несколькими видами бифидобактерий, росли в более многочисленных семьях [76].

В то же время в исследованиях Ling и соавт. и Nylund и соавт. было показано, что снижение разнообразия микробиоты в 5- и 6-месячном возрасте уже не ассоциировано с развитием АтД в дальнейшем [77–79].

Низкое содержание в микробиоте бактерий семейств Bacteroidaceae и Ruminococcaceae у детей с пищевой сенсibilизацией, выявленное в исследовании [73], согласуется с результатами других работ. Представители этих семейств участвуют в выработке и деградации муцина, важнейшего защитного фактора кишечного барьера [78]. Дефицит Bacteroidetes в раннем возрасте описан у детей, в дальнейшем развивших пищевую аллергию и атопический дерматит [72, 77, 79], и часто возникает у детей после кесарева сечения [80]. Особенности кишечного микробиома при ПА и пищевой сенсibilизации представлены в табл. 5.

Интересно, что прогноз формирования толерантности к пищевым белкам у детей, уже имеющих аллергию, также может быть завязан на ранние этапы формирования кишечной микробиоты. Так, в проспективном наблюдательном исследовании, в которое были включены 226 детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока, было проведено изучение кишечной микробиоты в 3 и 16 месяцев методом секвенирования 16S рРНК. Уровень специфических IgE к БКМ определялся в 6 и 12 месяцев и затем ежегодно до 8 лет. К возрасту 8 лет 128 (56,6%) из 226 детей сформировали толерантность к молочным белкам. Было показано, что для детей, сформировавших толерантность к БКМ к 8 годам, было характерно более высокое содержание в кишечной микробиоте на первом году жизни бактерий родов Clostridia и Firmicutes [81].

Таблица 5. Основные особенности кишечного микробиома при ПА и пищевой сенсibilизации [82]

Пищевая аллергия				
Авторы, число пациентов	Метод	Увеличение родов и видов	Снижение родов и видов	Показатели разнообразия
Björkstén и соавт. [83], n=62	1	Coliforms, S. Aureus	Lactobacilli, Bifidobacteria	—
Thompson-Chagoyan и соавт. [84], n=46	1	Lactobacilli	Bifidobacteria	Увеличение OTU
Thompson-Chagoyan и соавт. [85], n=46	1	C.coccoides, Atophium cluster	—	—
Nakayama и соавт. [86], n=11	2	Bacteroidetes, Proteobacteria, Klebsiella	Actinobacteria;	—
Ling и соавт. [87], n=34	2	Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria	Firmicutes, Clostridium	Снижение OTU
Berni Canani и соавт. [88], n=39	2	Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Enterobacteriaceae	Bifidobacteriaceae, Streptococcaceae	Увеличение OTU

Таблица 5. Продолжение

Пищевая аллергия				
Авторы, число пациентов	Метод	Увеличение родов и видов	Снижение родов и видов	Показатели разнообразия
Bunyavanich и соавт. [81], n=226	2	Bacteroidetes, Enterobacter		Увеличение OTU
Inoue и соавт. [89], n=4	2	Lachnospira, Veillonella, Suterella	Dorea, Akkermansia	—
Kourosh и соавт. [90], n=68	2	Oscillobacter valericigenes, Lachnocrostitidium bolteae, Faecalibacterium sp.	—	Увеличение OTU
Fazlollahi и соавт. [91], n=141	2	Lachnospiraceae, Streptococcaceae, Leuconostocaceae	—	—
Dong и соавт. [92], n=60	2	Lactobacillaceae	Bifidobacteriaceae, Ruminococcaceae	Снижение разнообразия
Berni Canani и соавт. [93], n=46	2	Bacteroides, Alistipes	—	—
Diaz и соавт. [94], n=46	2	Coriobacteriaceae	—	—
Пищевая сенсibilизация				
Azad и соавт. [73], n=12	2	—	Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae	Снижение OTU
Chen и соавт. [95], n=23	2	Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria	Veillonella	Снижение разнообразия

Примечание: 1 — культуральный метод; 2 — секвенирование фрагмента гена 16s рРНК; OTU (operational taxonomic unit) — используется как показатель разнообразия, особенно при анализе небольших наборов последовательностей данных маркерных генов 16S (для прокариот) [96]). Математически это прагматические прокси для микробных «видов» на разных таксономических уровнях. OTU относится к кластерам (некультивируемых или неизвестных) организмов, сгруппированных по сходству последовательности ДНК конкретного таксономического маркерного гена. До сих пор остаётся спорным, насколько хорошо этот широко используемый метод воспроизводит филогению или экологию настоящих микробных видов.

Не вызывает сомнений, что микробиоценоз человека вносит огромный вклад в здоровье человека, влияя на все процессы, происходящие в организме. Новые данные о микроорганизмах, населяющих различные экологические ниши человека, позволяют обсуждать их влияние на все виды обмена веществ, функционирование нервной и эндокринной систем, которые реализуются как непосредственно, так и через метаге-

ном человека. Созрело понимание того, что огромное значение имеет микробиота и для формирования иммунного ответа ребёнка и осуществления механизмов формирования пищевой толерантности [97]. Вопрос заключается лишь в том, насколько велики наши возможности влияния на формирование микробиологии человеческого тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. АМН СССР. — М.: Медицина, 1991. — 240 с.
2. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–1260.
3. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis». *Thorax*, 2000;5(1):52–59.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007;449(7164):804–810.
5. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207–214.
6. Methe BA, Nelson KE, Pop M, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215–221.
7. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488(7410):178–84.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;73:174–180.
9. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105–108.
10. Урсова Н.И. Основные физиологические функции нормальной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — Т. 1. — № 1. — С. 51–56.
11. Feng T, Elson CO. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol.* 2011;4:15–21.
12. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — Т. 1: Микрофлора человека и животных и её функции. — М.: ГРАНТЪ, 1998. — 288 с.
13. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr* 2007;137(1):259S–266S.
14. Kho ZY, & Lal SK. The Human Gut Microbiome — A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 2018;9:1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
15. Bäckhed F. Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 2):44–52.
16. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 201;28(8):1221–38.
17. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718–15723.
18. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328:228–231.
19. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010;104: 919–929.
20. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Medical Hypotheses.* 2010;74:634–638.

21. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 2017;66(4):515–522. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010
22. Duane R, Wesemann, Cathryn R, Nagler. The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity*. 2016;44:728–738. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.002
23. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4578–85.
24. Romano-Keeler J, Weitkamp J-H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(0):189–195. DOI: 10.1038/pr.2014.163.
25. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17(1):2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
26. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058
27. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119:724–32. [PubMed: 17332189]
28. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*. 2001;204:572–81. [PubMed: 11846220]
29. Lelouard H, Fallet M, de Bovis B, Méresse S, Gorvel JP. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*. 2012;142:592–601. [PubMed: 22155637]
30. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012;483:345–9. [PubMed: 22422267]
31. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:12204–9. [PubMed: 20566854]
32. Dingle BM, Liu Y, Fatheree NY, Min J, Rhoads JM, Tran DQ. FoxP3+ regulatory T cells attenuate experimental necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:82963. [PubMed: 24367573]
33. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15451–15455.
34. Weng M, Walker WA: The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4:203–214.
35. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е., Петровская М.И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13 (3). — С. 21–29.
36. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, et al. Mode of delivery — effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008;93:236–40.
37. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385–94.
38. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971–11975.
39. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis and sensitization during the first year of life. *Arch. Dis. in Childhood*. 2004;89:993–997.
40. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy*. 2005;35:1466–1472.

41. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:629–633.
42. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. pii: S0091-6749(15)01103-3.
43. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota FEMS Immunol Med Microbiol, 2009;56:80–87.
44. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012;56:5811–5820.
45. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*, 2014;165:23–29.
46. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*, 2015;3:27.
47. Hall MA, Cole CB, Smith SL, Fuller R, Rolles CJ. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990;65:185–8.
48. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;(1):56–66.
49. Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003;90:59–63.
50. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–35. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013.
51. Martin R, Langa S, Reviriego C, Jiminez E, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143:754–758.
52. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*, 2013;4:17–30.
53. Murgas Torrazza R, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011;31(1):29–34.
54. Heinig MJ. Host defense benefits of breastfeeding for the infant. Effect of breastfeeding duration and exclusivity. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:105–23.
55. Donovan SM, Wang M, Min L, et al. Host-Microbe Interactions in the Neonatal Intestine: Role of Human Milk Oligosaccharides. American Society for Nutrition. *Adv Nutr*, 2012;3:450–455.
56. Azad MB, Robertson B, Atakora F, et al. Human Milk Oligosaccharide Concentrations Are Associated with Multiple Fixed and Modifiable Maternal Characteristics, Environmental Factors, and Feeding Practices. *J Nutr*. 2018;148(11):1733–1742. DOI: 10.1093/jn/nxy175.
57. Turrone F, Milani C, van Sinderen D, Ventura M. Genetic strategies for mucin metabolism in *Bifidobacterium bifidum* PRL2010: an example of possible human-microbe co-evolution. *Gut Microbes*. 2011;2:183–9.
58. Sela DA, Chapman J, Adeuya A, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:18964–9.
59. Ayeche-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, et al. Diversity of Human Milk Oligosaccharides and Effects on Early Life Immune Development. *Front Pediatr*. 2018;6:239. DOI: 10.3389/fped.2018.00239.
60. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(2):42–51.

61. Freil R, Lauener RP, Cramer R & O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions — an update to the hygiene hypothesis? *Allergy*. 2012;67:451–461.
62. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*, 2012;10(11):2535–59.
63. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. *Allergy*. 2018;73(10):2070–2072, doi.org/10.1111/all.13476.
64. Doherty AM, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Human Milk Oligosaccharides and Associations With Immune-Mediated Disease and Infection in Childhood: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2018;6:91. DOI: 10.3389/fped.2018.00091.
65. Prescott SL, Noakes P, Chow BWY, et al. Presymptomatic differences in Toll-like receptor function in infants who have allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*, 2008;122(2):391–399.
66. Wang M, Kaelsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic disease. *All. Clin. Immunology*. 2008;12:129–134.
67. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, Gordon JL. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007;2:328–339.
68. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, et al. Regulatory T cell reprogramming toward a Th2-cell-like lineage impairs oral tolerance and promotes food allergy. *Immunity*. 2015;42:512–523.
69. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015. S0091-6749(15)01358-5.
70. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14:559–570.
71. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat. Med*. 2012;18:538–546.
72. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–40.
73. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. CHILD Study Investigators Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–43. DOI: 10.1111/cea.12487.
74. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin. Immunol*. 2008;121:129–34.
75. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Tang Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(7):674–681. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.
76. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher ME, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age *Clinical & Experimental Allergy*, 2009;39,518–526. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.
77. Nylund L, Satokari R, Nikkila J, et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol*. 2013;13:12.
78. McGuckin MA, Linden SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:265–78.
79. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:2546–54.
80. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2013;10:1136. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249

81. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. pii: S0091-6749(16)30268-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.041.
82. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Gut Microbiome as Target for Innovative Strategies Against Food Allergy. *Front. Immunol.* 2019;10:191. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00191
83. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:342–6.
84. Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy — a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:394–400. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00961.x
85. Thompson-Chagoyan OC, Fallani M, Maldonado J, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:325–32. DOI: 10.1159/000323893
86. Nakayama J, Kobayashi T, Tanaka S, et al. Aberrant structures of fecal bacterial community in allergic Infants profiled by 16S rRNA gene pyrosequencing. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011;63:397–406. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00872.x
87. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *App Environ Microbiol.* 2014;80:2546–54. DOI: 10.1128/AEM.00003-14
88. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented formula expands butyrate producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10:742–50. DOI: 10.1038/ismej.2015.151
89. Inoue R, Sawai T, Sawai C, et al. A preliminary study of gut dysbiosis in children with food allergy. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017; 81:2396–9. DOI: 10.1080/09168451.2017.1383849
90. Kourosh A, Luna RA, Balderas M, et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29:545–54. DOI: 10.1111/pai.12904
91. Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy.* 2018;73:1515–24. DOI: 10.1111/all.13389
92. Dong P, Feng JJ, Yan DY, Lyu YJ, Xu X. Early-life gut microbiome and cow's milk allergy—a prospective case — control 6-month follow-up study. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25:875–80. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.051
93. Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep.* 2018; 8:12500. DOI: 10.1038/s41598-018-30428-3
94. Díaz M, Guadamuro L, Espinosa-Martos I, et al. Microbiota and derived parameters in fecal samples of infants with non-IgE Cow's milk protein allergy under a restricted diet. *Nutrients* 2018;10:1481. DOI: 10.3390/nu10101481
95. Chen CC, Chen KJ, Kong MS, Chang HJ, Huang JL. Alterations in the gut microbiota of children with food sensitization in early life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:254–62. DOI: 10.1111/pai.12522
96. Sommer SA, Woudenberg LV, Lenz PH, Cepeda G, Goetze E. Vertical gradients in species richness and community composition across the twilight zone in the North Pacific Subtropical Gyre. *Molecular Ecology.* 2017;26(21):6136–6156. DOI: 10.1111/mec.14286. hdl:11336/53966. ISSN 1365-294X. PMID 28792641
97. Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2020;18:5. DOI: 10.1186/s12948-020-00120-x.

ГЛАВА 8. АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Общепринятая диагностика пищевой аллергии включает сбор жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование, определение уровня маркеров аллергического воспаления, а также иные вспомогательные методы выявления аллергической гиперчувствительности к пищевым продуктам [1].

При сборе жалоб и данных анамнеза помимо оценки характера и тяжести симптомов ПА (гиперемия кожи, зуд, отёк ротовой полости и др.) существенное значение имеет выявление причинно-значимого аллергена, указывающего на связь обострения с приёмом конкретного продукта. Развитие проявлений непосредственно после контакта с аллергеном подтверждает наличие сенсибилизации. Ранее существующее мнение о том, что появлению реакции предшествует период «накопления аллергена в организме» и развитие симптомов ПА возможно спустя несколько дней после употребления «предполагаемого» продукта, не нашло научного обоснования. При установлении причинных связей возникновения ПА необходимо учитывать возможность бытового контакта с пищевым аллергеном, воздействие ингаляционных аллергенов, а также наследственную отягощённость и наличие сопутствующей патологии, включая другие аллергические заболевания. Отдельное внимание уделяется развитию перекрёстной реактивности и косенсибилизации — наличию гиперчувствительности к негомологичным аллергенам [1, 2].

Физикальное обследование включает комплекс общепринятых медицинских диагностических методик: измерение роста и массы тела, проведение термометрии, пальпацию лимфатических узлов, осмотр слизистых оболочек и кожных покровов, оценку состояния дыхательной системы и органов пищеварения [1].

Кожное тестирование проводится для подтверждения аллергической гиперчувствительности у пациентов с IgE-опосредованной ПА с применением стандартизированных аллергенных экстрактов или с использованием нативных продуктов [3, 4]. Однако при проведении кожных тестов с коммерческими экстрактами высока частота ложноотрицательных реакций ввиду термоллабильности и быстрой деградации аллергенов в экстрактах. Диагностические системы, основанные на применении нативных аллергенов, зарекомендовали себя как высокочувствительные методы диагностики у пациентов с ПА [5].

Результаты кожного тестирования интерпретируют в соответствии с данными анамнеза и клиническими проявлениями заболевания. Результаты аллергообследования не являются абсолютным основанием для исключения продукта из рациона ребёнка [6, 7]. Противопоказаниями к проведению кожного тестирования являются: возраст до 6 месяцев, обострение аллергического заболевания, наличие в анамнезе анафилактических реакций, дерматографическая крапивница, приём β -блокаторов. Для исключения ложных результатов за 2 недели до кожного тестирования необходимо прекратить курсовой приём антигистаминных препаратов. Разовый приём антигистаминного препарата допустим не позднее 3 суток до проведения обследования. Применение антидепрессантов, системных и местных глюкокортикостероидов также может привести к получению ложных результатов тестирования [1].

Определение концентрации общего IgE и эозинофилов крови не считается необходимым, поскольку эти показатели не способствуют верификации специфических аллергенных триггеров заболевания [2].

Определение специфических антител класса IgE — метод аллергодиагностики IgE-опосредованной ПА. Он не имеет возрастных ограничений и может применяться у детей с рождения. Выявление уровней специфических IgE к тем или иным аллергенам свидетельствует только о наличии сенсибилизации и может интерпретироваться с учётом данных анамнеза. Отсутствие же sIgE не исключает наличия ПА [8]. Следует отметить, что ряд коммерчески доступных тест-систем для выявления sIgE к экстрактам аллергенов обладают низкой чувствительностью и специфичностью, что может приводить к ложноположительным результатам из-за неспецифического связывания как с аллергенными, так и с неаллергенными компонентами экстрактов [9].

Наиболее информативный метод *in vitro* диагностики — *молекулярная аллергодиагностика (МА) или компонент-разделённая диагностика (CRD)*, основанная на использовании очищенных нативных или рекомбинантных молекул аллергенов с применением тест-систем для единичных (ImmunoCap) или множественных (ImmunoCAP ISAC, FABER test) исследований. Данный вид аллергодиагностики позволяет отличить истинную сенсибилизацию от перекрёстной реактивности, оценить риски развития острых системных или местных аллергических реакций, прогнозировать формирование толерантности или перехода ПА в персистирующую форму [10–12].

Молекулярная аллергодиагностика в клинической практике

Согласно данным, изложенным в руководстве Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (Molecular allergology user's guide, EACCI 2016), сенсibilизация к белкам коровьего молока — одна из самых частых причин ПА у детей раннего возраста [11]. Казеин (Bos d 8) и бета-лактоглобулин (Bos d 5) являются основными аллергенными белками (sIgE к данным протеинам выявляются более чем у 50% пациентов с аллергией к БКМ) и обуславливают наличие персистирующей аллергии на молоко, включая кипячёное. Выявление чувствительности к другим компонентам молока, например, альфа-лактоглобулину (Bos d 4), бычьему альбумину (Bos d 6) или бычьему иммуноглобулину (Bos d 7) при отсутствии сенсibilизации к главным протеинам свидетельствует о переносимости выпечки с добавлением молока и возможном развитии толерантности [13, 14].

Помимо аллергии к БКМ высокую распространённость среди детской популяции получила аллергия к куриному яйцу [11]. На сегодняшний день, благодаря внедрению МА, изучены четыре компонента яйца: овомукоид (Gal d 1); овальбумин (Gal d 2); кональбумин (Gal d 3) и лизоцим (Gal d 4). Проведённые исследования показали, что выявление высоких титров sIgE к Gal d 1 указывает на риск развития постоянной аллергии на яйца, в том числе и термически обработанные. Дети с наличием IgE к Gal d 1, превышающим уровень 1,46 кЕ/л, имеют в 11 раз выше риск развития анафилаксии к яйцам и продуктам, их содержащим [15]. Наличие сенсibilизации к аллергенам Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4, при отрицательных или низких значениях IgE к компоненту Gal d 1, считается маркером развития реакций только на сырые яйца [12].

Ещё одним клинически значимым аллергеном, входящим в «большую восьмёрку» аллергенных продуктов, является рыба. Несмотря на широкое биоразнообразие (более 30 000 отдельных видов рыб) детальный анализ молекул был проведён только в отношении наиболее часто употребляемых в Европе видов рыб, таких как карп, треска, лосось, форель и тунец. Мажорные аллергены рыб, выявляемые у 70–95% пациентов — парвальбумины (например, Gal c 1 и Сур c 1), стабильны к действию температуры и ферментов желудочного сока, а также отличаются высокой степенью перекрёстной реактивности [16, 17].

Анализ профилей сенсibilизации пациентов с аллергией на арахис показал, что выявление sIgE к запасным белкам — Ara h 1, 2, 3, 6, 9 —

ассоциировано с системными реакциями. Напротив, наличие в профиле сенсibilизации только к компоненту Ara h 8 (белок PR 10 и гомолог Bet v 1) связано с более слабыми или локальными симптомами [18, 19].

У пациентов с аллергией на сою, имеющих сенсibilизацию к компонентам Gly m 5 и/или Gly m 6, часто наблюдаются тяжёлые аллергические реакции, при этом моносенсibilизация к компоненту Gly m 4 (белок PR 10) ассоциирована с локальными реакциями в виде орального аллергического синдрома [20]. Однако P. Kosma с соавт. отмечают, что употребление пациентами с чувствительностью к Gly m 4 больших количеств слабо обработанных соевых продуктов при наличии аллергии к пыльце берёзы влечёт развитие тяжёлых аллергических реакций [21].

В ходе наблюдения за пациентами с аллергией к лесному ореху было выявлено, что сенсibilизация к компоненту Cor a 1 (PR-10) связана с локальными реакциями, в то время как Cor a 8 (липидтранспортный протеин — LTP) и запасные белки Cor a 9 и Cor a 14 являются маркерами системных реакций [22].

При изучении фенотипов пациентов с аллергией на грецкий орех была установлена связь развития тяжёлых аллергических реакций с наличием в профиле sIgE антител к запасным белкам (Jug r 1, Jug r 2) или LTP (Jug r 3), при этом пациенты, чувствительные к профилину или CCD грецкого ореха, отмечали только местные оральные симптомы или отсутствие проявлений [10].

Интересные наблюдения были сделаны M. Ebisawa с соавт., изучавшими клинические особенности аллергических реакций на различные компоненты аллергена пшеницы. В результате исследования группа учёных отметила, что сенсibilизация к ω -5-глиадину (Tri a 19) у детей — это фактор риска развития немедленных аллергических реакций, выявление же антител к данному компоненту у взрослых считается маркером развития системных реакций, вызванных физическими нагрузками [23].

У пациентов с пищевой аллергией на яблоки, персики и другие косточковые при молекулярном обследовании, как правило, выявляется сенсibilизация к аллергенам белков PR-10 (Mal d 1 яблока, Pru p 1 персика) или профилинам (Pru p 4), чувствительным к нагреванию, что объясняет частое развитие у данных лиц местных оральных реакций. Однако наличие сенсibilизации к LTP персика (Pru p 3), типичной для средиземноморского региона, в ряде случаев было ассоциировано с развитием тяжёлых аллергических реакций, усиленных влиянием физических упражнений или приёмом лекарственных препаратов [24, 25].

Пациенты, имеющие первичную сенсибилизацию к сывороточному альбумину кошки (Fel d 2) и употребляющие в пищу продукты, содержащие свиной сывороточный альбумин (Sus s 1), часто развивают синдром «кошка–свинина» [26]. С. Hilger и соавт. установили, что среди пациентов с гиперчувствительностью к перхоти кошки у 23% отмечается сенсибилизация к компоненту Fel d 2, при этом только половина из них имели sIgE к Sus s 1 [27].

Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная диета — один из универсальных методов диагностики, как IgE-опосредованной, так и не-IgE-опосредованной ПА. Диета заключается в исключении из рациона продуктов, содержащих белки, являющиеся причинно-значимыми в развитии симптомов ПА. У детей с аллергическими реакциями немедленного типа (например, рвота, ангионевротический отёк и др.) продолжительность диеты может составлять 7–10 дней. У пациентов с отсроченными или хроническими аллергическими реакциями (например, атопический дерматит) — до 2–4 недель. Также на диагностический период назначается гипоаллергенная диета, исключающая продукты, вызывающие гистаминолиберацию [1].

Диагностическое введение продукта заключается в пробном введении в рацион продукта, ранее вызывавшего аллергическую реакцию. Введение начинают с дозы, значительно меньше той, что вызвала реакцию, судя по данным анамнеза. Срок наблюдения за реакцией колеблется от 2 часов (при реакциях немедленного типа) до 2 суток (при реакциях замедленного типа). Продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах. Все нежелательные симптомы обязательно регистрируются [1].

«Золотым стандартом» диагностики ПА считают двойную слепую плацебоконтролируемую пробу, однако из-за трудоёмкости метода и высокого риска для пациента во всём мире она проводится достаточно редко.

Провокационные тесты на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике ПА у детей отводится таким методам, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта в сочетании с оценкой сенсибилизации [1, 28, 29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf.

2. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). — М.: Стандарт, 2019. — 224 с.
3. Bernstein I, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008;100(3):1–148.
4. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67:18–24.
5. Ortolani C, Spano M, Pastorello EA, Ansoloni R, et al. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergysyndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:683–690.
6. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of prick skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26–33.
7. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(6):580–592.
8. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res*. 2011;31(1):61–75.
9. Leung DY, Hanifin JM, Charlesworth EN, et al. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79:197–211.
10. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
11. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(23):1–250.
12. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69:1008–1025.
13. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *Allergy Clin. Immunol*. 2013;131(1):222–224.
14. Petersen TH, Mortz CG, Bindslev-Jensen C, et al. Cow's milk allergic children-Can component-resolved diagnostics predict duration and severity? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018;29(2):194–199.
15. Petrosino MI, Scaparrotta A, Marcovecchio ML, et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. *Arch. Med. Sci*. 2018;14(1):132–137.
16. Pascal M, Grishina G, Yang AC, et al. Molecular diagnosis of shrimp allergy: efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. *Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2015;3(4):521–529.
17. Luo C, Guo Y, Li Z, et al. Lipid emulsion enhances fish allergen parvalbumin's resistance to in vitro digestion and IgG/IgE binding capacity. *Food Chem*. 2020;302:125333.
18. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE-sensitization and DBPCFC in peanutsensitized children. *Allergy*. 2012; 67(2):242–247.
19. Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin. Immunol*. 2012;130(2):468–472.

20. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (*Glycine max*) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(2):452–458.
21. Kosma P, Sjölander S, Landgren E, et al. Severe reactions after the intake of soy drink in birch pollen-allergic children sensitized to Gly m 4. *Acta Paediatr.* 2011;100(2):305–306.
22. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):393–399.
23. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, et al. Clinical utility of IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(1):71–76.
24. Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(10):1529–1539.
25. Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:1643–1653.
26. Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:923–925.
27. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy.* 1997; 52:179–187.
28. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. *Children (Basel).* 2018; 5(6):65.
29. Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства) / Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М.: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. — 222 с.

ГЛАВА 9.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Для ПА характерно многообразие клинических проявлений [1–4]. В зависимости от патомеханизмов их развития и клинической картины выделяют следующие наиболее значимые проявления ПА:

- IgE-опосредованные: острая крапивница/ангиоотёк, контактная крапивница, ОАС, аллергическая БА, немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность в виде рвоты и диареи, анафилаксия;
- клеточно-опосредованные: гастроэнтеропатия, вызванная пищевыми белками, АтД, аллергический контактный дерматит, синдром Гейнера;
- смешанные IgE-опосредованные и клеточно-опосредованные: АтД, ЭоЭ, эозинофильный гастроэнтерит.

9.1. Атопический дерматит как проявление пищевой аллергии

ПА часто проявляется сочетанием симптомов со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, при этом в аллергический процесс чаще вовлекается кожа. По данным аллергологического обследования, значение ПА в развитии АтД подтверждается у 87% детей, страдающих этим заболеванием [5]. Выраженной аллергенной активностью обладают белки коровьего молока. В табл. 6 представлена частота выявления sIgE к аллергенам коровьего молока при АтД у детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет по данным РАСТ [6].

Таблица 6. Частота выявления сенсibilизации к аллергенам коровьего молока и его белков при атопическом дерматите [5]

Этиологически значимый аллерген	Число обследованных детей	Число больных с выявленной сенсibilизацией	Частота, %
Коровье молоко	18	14	77,8
α -лактальбумин	22	12	54,5
β -лактоглобулин	22	11	50,0
Казеин	20	12	60,0

У 77,8% больных АтД выявляется сенсibilизация к коровьему молоку и у 50–60% — к отдельным его белкам, у этих пациентов была установлена связь возникновения симптомов АтД с введением в питание продук-

тов на основе коровьего молока. Многие авторы подчёркивают значение аллергенов коровьего молока в развитии аллергических проявлений у детей, и в том числе АтД [7–9].

Сенсибилизация к белкам яйца выявляется у 92,5% больных АтД детей в возрасте до 1 года и у всех детей с этим заболеванием в возрасте от 1 года до 3 лет, при этом высокий уровень сенсибилизации к ним нередко являлся причиной возникновения крапивницы и ангиоотёка [5].

Причинная значимость аллергенов рыбы в развитии АтД подтверждается в 53,6% случаев у детей с сочетанными проявлениями АтД и БА. Сенсибилизация к рыбе была причиной развития обострений БА [5].

Сенсибилизация к изоляту белка сои была выявлена у 15,9% детей с АтД, из них в возрасте до 1 года она обнаруживалась в 5,5%, а от 1 года до 3 лет — в 20% случаев [5]. У некоторых из обследованных детей была установлена связь возникновения заболевания АтД с назначением соевых питательных смесей при переводе на искусственное вскармливание на первом году жизни.

По данным аллергологического обследования, сенсибилизация к белкам злаков установлена у 31,7% детей с АтД; она была выявлена у детей до 1 года в 20,8%, а от 1 года до 3 лет — в 24% случаев [5].

Сенсибилизация к пищевым аллергенам может происходить пероральным и транскутанным путём.

Связь обострений АтД с пищевой аллергией чаще отмечается при среднетяжёлом и тяжёлом АтД, что может быть связано с более высоким уровнем сенсибилизации у них к белковым антигенам.

При проведении аллергологического обследования детям с АтД сенсибилизация к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* была установлена у 33,3% больных, при этом выявление её возрастает с увеличением длительности болезни и возраста пациентов, и чаще она отмечается у детей с сочетанными проявлениями АтД и БА. У детей с дермореспираторным синдромом при экспозиции к аллергенам домашней пыли и содержащимся в ней микроклеткам одновременно с обострением АтД может развиваться обострение БА и АР.

Причиной обострения АтД у детей может быть и сенсибилизация к пыльце растений. В европейской части России причиной обострения АтД становится сенсибилизация к пыльце деревьев (берёза, дуб, ольха, орешник), злаковых трав (ежа сборная, овсяница луговая, тимофеевка луговая) и сорных трав (лебеда, полынь). Обострение АтД в сезон цветения растений отмечено у 9,6% больных АтД. У 30% детей, страдающих АтД, выявляется поливалентная сенсибилизация [5].

Первые проявления АтД у 60% детей возникают на первом году жизни, при этом у трети из них — в первом полугодии жизни. Клинические проявления АтД полиморфны и зависят от возраста, который определяет стадийность его развития.

В течении АтД выделяют три возрастных периода, стадии: младенческий (возникновение заболевания до 2 лет), детский (с 2 до 10 лет) и подростковый-взрослый. Фазы болезни, регистрируемые при АтД, отражают особенности развития воспаления кожных покровов в разные возрастные периоды в ответ на воздействие внешних и средовых факторов.

АтД начинается в возрасте 7–8 недель и характеризуется возникновением острых и подострых воспалительных изменений кожи со склонностью к экссудации. Поражается кожа лица, щёк, лба, но остаётся свободным от высыпаний носогубный треугольник; при диссеминированных высыпаниях воспалительный процесс захватывает наружную сторону конечностей и ягодич. Первичные высыпания морфологически представляют собой эритематоотёчные и эритематосквамозные очаги, папуло-везикулы с мокнутием и корками. С возрастом больных экссудативные проявления уменьшаются, одновременно отмечается усиление лихеноидных и пруригинозных компонентов поражений кожи. В первые 6 мес жизни наиболее выражены экссудативные проявления на лице: возникают характерные «молочные корки» на щеках с последующим распространением на лоб, волосистую часть головы (гнейс), туловище, наружные поверхности плеч и голеней. Кожа становится ярко гиперемированной, возникают микровезикулы, мокнутие. В последующем по мере роста ребёнка очаги поражения кожи уменьшаются, становятся менее экссудативными, отмечается преимущественное поражение кожи в локтевых, подколенных складках, в области кистей. В младенческом периоде может развиваться универсальная форма поражения кожи — атопическая эритродермия. На втором году жизни преобладают инфильтративные, лихеноидные, сквамозные изменения, появляются точечные эксориации, воспалительные фолликулярные папулы.

Детский период характеризуется хроническими воспалительными поражениями кожи с развитием лихенизации, вторичной дисхромии с локализацией высыпаний в складках, при этом экссудативные проявления отсутствуют. В воспалительный процесс вовлекаются локтевые и подколенные складки, области запястных и голеностопных суставов, тыльных поверхностей кистей, может поражаться кожа спины, задней поверхности шеи, боковых поверхностей туловища. Высыпания в этом периоде проявляются эритемато-инфильтративными, сквамоз-

ными и лихеноидными очагами, воспалительными фолликулярными и лихеноидными папулами, многочисленными экскориациями (расчёсами). В этой стадии АтД основными морфологическими элементами становятся склонные к слиянию папулы с образованием очагов лихенификации.

Подростковый период в течении АтД характеризуется изменением локализации высыпаний. На смену поражениям кожи в складках приходят диффузные поражения кожи лица, шеи, верхней части туловища, конечностей. В клинической картине АтД преобладают лихенизированные и инфильтрированные очаги, лихеноидные папулы и экскориации. Характерны фиксированные очаги высыпаний на тыльной поверхности кистей, в области локтевых и коленных сгибов, шеи. Зудящие папулы выявляются на фоне сухой, инфильтрированной и лихенизированной кожи. Для этого периода АтД типично поражение лица (щёк, губ, вокруг глаз). В отличие от детской фазы в подростковом периоде поражения этих участков более диффузные, больше шелушение кожи, но меньше количество экскориаций.

Первичная манифестация и обострения АтД у детей в младенческом периоде чаще связаны с пищевой сенсibilизацией. ПА считается причиной развития воспаления кожи в детском возрастном периоде. Эмоциональные раздражители вызывают усиление зуда, лихенизации и экскориаций. В подростковом периоде главную триггерную роль играют психоэмоциональные стрессы, и воздействие причинно-значимых аллергенов менее заметно.

Для АтД характерно наличие выраженного клинического полиморфизма, сочетанных проявлений экзематозного и лихеноидного характера. В зависимости от преобладания тех или иных признаков или морфологических элементов выделяют следующие формы АтД, которые во многом определяются возрастом больного и аллергической реактивностью: эксудативная, эритемато-сквамозная, эритемато-сквамозная с лихенизацией, лихеноидная. Атипичные проявления АтД представлены рядом реже встречающихся клинических форм: пруригоподобной формы, атопической эритродермии, микробной, нумулярной экземы, экземы кистей, атопическим хейлитом, уртикарноподобной формой, атопическим себорейным пруриго, эксудативным АтД старшего возраста, фолликулярной атопической экземой.

Выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую степень течения АтД. АтД лёгкого течения характеризуется 1–2 обострениями в год продолжительностью до 1 мес с вовлечением в патологический процесс

5% поверхности тела. При среднетяжёлом течении АтД число обострений его увеличивается до 3–4 в год продолжительностью от 1 до 2 мес, при этом площадь поражённой кожи увеличивается до 15% поверхности тела. При тяжёлом течении АтД отмечается более 4 обострений в год продолжительностью от 1,5 мес до постоянного наличия кожного воспалительного процесса. Вместо ремиссий имеют место непродолжительные периоды стихания воспалительных изменений кожи и других проявлений болезни. Высыпания выявляются на площади кожи, превышающей 15% поверхности тела, вплоть до развития эритродермии.

Выделяют две группы диагностических критериев — обязательные и вспомогательные признаки, помогающие диагностировать АтД.

Обязательные признаки:

- Зудящий характер поражения кожи
- Сгибательная лихенизация (в основном локтевые и коленные сгибы)
- Начало заболевания в раннем возрасте
- Хроническое рецидивирующее течение с улучшением и ремиссиями в летнее время

Вспомогательные (дополнительные) признаки:

- Отягощённый персональный и/или семейный атопический анамнез (БА, АР, аллергический конъюнктивит, АтД)
- Пищевая аллергия
- Отягощающая роль психоэмоциональных факторов
- Сухость кожных покровов (ксероз)
- Перiorбитальная гиперпигментация, синюшность, потемнение век
- Складки нижнего века Дени–Моргана
- Бледность или застойная эритема кожи лица
- Белый дермографизм
- Повышение уровня сывороточных IgE
- Эозинофилия крови
- Экзема кистей и стоп
- Экзема соска груди
- Хейлит, заеды
- Околоушные трещины, мокнутие
- Восприимчивость к кожным инфекциям, особенно к вирусу герпеса и золотистому стафилококку
- Гиперлинейность ладоней
- Фолликулярный кератоз
- Осложнения со стороны органов зрения (конъюнктивит, кератоконус, катаракта)

У каждого больного АтД с разной выраженностью болезни должно быть не менее 3 обязательных признаков. Частота выявления вспомогательных признаков не менее чем у 1/3 больных.

По данным клинико-иммунологического обследования IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный АтД диагностируется соответственно у 76,3% и 23,7% детей с этим заболеванием, при этом отмечено преобладание при IgE-опосредованном АтД больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением болезни, раннего дебюта заболевания, сезонности обострений (чаще в осенне-зимний период), связи развития болезни с ПА, тогда как при не-IgE-опосредованном АтД отмечен более поздний дебют заболевания, более лёгкое течение болезни, отсутствие сезонности обострений [10].

В клинической практике иногда возникает необходимость дифференцировать с себорейным дерматитом, контактным дерматитом, фиксированными, возникающими после приёма пищи сыпями. Фиксированная пищевая сыпь характеризуется периодическим возникновением эритематозных высыпаний уртикарного типа, возникающих после определённых продуктов (чаще орехов, клубники), на одних и тех же местах и не сопровождающихся гиперпигментацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J. Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:906–920.
2. Sampson H, Aceves S, Bock A, et al. Food allergy: A practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134:1016–1025.
3. De Silva D, Panesar SS, Thusu S, et al. The acute and long-term management of food allergy: protocol for a rapid systematic review. *Clin. Transl. Allergy.* 2013;30:12–17.
4. Perry TT, Pesek RD. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann.* 2013; 42(6):96–101.
5. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.
6. Иманалиева Ч.А. Клинико-патогенетическое значение изменений в иммунном статусе детей с атопическим дерматитом и дермо-респираторным синдромом: автореферат дис. канд. мед. наук. — М., 1990. — 24 с.
7. Соколова Т.С., Лусс Л.В., Рошаль Н.И. Пищевая аллергия у детей. — Л.: Медицина, 1977. — 119 с.
8. Потемкина А.М. Возрастная эволюция аллергии у детей // Актуальные вопросы педиатрии. Сб. науч. трудов. — М., 1983. — С. 255–286.
9. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни пищевой сенсibilизации у детей. — Л.: Медицина, 1986. — 271 с.
10. Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей и эффективность патогенетической терапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2011. — 30 с.

9.2. Гастроинтестинальная пищевая аллергия

Гастроинтестинальная ПА является частым проявлением ПА. Она может быть единственным проявлением аллергии или сопутствовать другим аллергическим заболеваниям. Присоединение гастроинтестинальной аллергии на уже развившиеся воспалительные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта может влиять на характер клинических проявлений и течение последних. Гастроинтестинальная аллергия выявляется у 92,8% детей, страдающих ПА [1].

Определяющую роль в развитии гастроинтестинальной ПА играет сенсибилизация к аллергенам белка коровьего молока: специфические IgE-антитела к нему обнаружены у 84,1%, к куриному яйцу у 97,4%, к рыбе у 52,9%, к говядине у 50%, к рису у 47,4%, к мясу курицы у 28,6%. Сравнительно реже причиной развития гастроинтестинальной аллергии являются орехи, овощи, фрукты, другие крупы. У большинства больных гастроинтестинальной аллергией детей (92,7%) выявляется поливалентная пищевая сенсибилизация.

Отмечено отсутствие зависимости клинической симптоматики ПА от вида пищевого аллергена, различные пищевые продукты могут вызывать однотипные симптомы [4].

Проникновение пищевых аллергенов в организм чаще всего осуществляется через желудочно-кишечный тракт. Возникновение ПА у детей и особенно у детей раннего возраста в большинстве случаев связано с недостаточностью барьерной функции желудочно-кишечного тракта по отношению к экзогенным аллергенам, обусловленной его морфофункциональной незрелостью. Повышенному поступлению пищевых антигенов во внутреннюю среду организма в раннем периоде постнатального развития способствует слабое развитие желудка как резервуара для гомогенизации пищи, преобладающее развитие мембранного и слабое развитие полостного пищеварения, морфофункциональная незрелость эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки, пиноцитозный механизм всасывания, транзиторная недостаточность секреторного IgA. У детей с проявлениями гастроинтестинальной аллергии к белкам злаков в 14% случаев наблюдается селективный дефицит IgA, сопровождаемый гиперпродукцией общего IgE и специфических IgE к глиадину, белкам коровьего молока и выраженным нарушением всасывания углеводов [2]. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание увеличивает проникновение в организм значительного количества чужеродных белков и ускоряет развитие пищевой сенсибилизации. Присоединение хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного трак-

та у детей более старших возрастных групп способствует возникновению ПА. Проникнув в кровеносное русло, пищевые аллергены могут стимулировать как врождённый клеточный иммунный ответ, так и адаптивный иммунный ответ, что находит своё выражение в активации CD4-лимфоцитов, и в частности Th2-лимфоцитов, увеличении продукции IL-4 и ассоциированной с ней последующей активации синтеза IgE B-лимфоцитами. Гипериммуноглобулинемия E выявляется у 72% обследованных с гастроинтестинальной аллергией детей. Обнаруживается прямая зависимость между уровнем специфических по отношению к пищевым антигенам IgE-антител и уровнем общего IgE в сыворотке крови. Участие IgE-опосредованного механизма в развитии гастроинтестинальной ПА прослеживается как в развитии изолированных её проявлений, так и при сочетании с другими проявлениями атопической аллергии. Не исключается участие иммунокомплексных и клеточно-опосредуемых реакций в развитии гастроинтестинальной ПА.

В первые годы жизни преобладают гастроинтестинальные расстройства в виде упорных срыгиваний или рвоты, колик, функциональных запоров после приема непереносимого продукта, с возрастом гастроинтестинальная аллергия приобретает очертания определённых нозологических форм (гастрит, гастродуоденит и др.) [6]. При проведении эзофагогастродуоденоскопии изменения воспалительного характера отмечаются со стороны слизистой оболочки желудка у 67%, двенадцатиперстной кишки — у 66%, пищевода — у 9%. Гастрит чаще выявляется у детей школьного возраста, тогда как еунит диагностируется преимущественно у детей раннего возраста. Изолированное поражение слизистой оболочки (на уровне одного отдела пищеварительного тракта) имеет место у 20% обследованных детей (еунит, эзофагит, бульбит). У 80% детей с выявленными патологическими изменениями воспалительный процесс был более протяженным. Из комбинированных поражений желудочно-кишечного тракта наиболее часто (в 30%) диагностировался гастродуоденит, который чаще выявлялся у детей старшего возраста, и дуоденоеунит, обычно выявляющийся у детей раннего возраста.

В 83,9% случаев течение ПА у детей сопровождается вовлечением в патологический процесс гастродуоденальной системы (хронический гастродуоденит — у 77,3%, язвенная болезнь желудка — у 5,7%, дуоденогастральный рефлюкс — 62,9%, гастроэзофагальный рефлюкс — 20,0% [3]. Эзофагит при эндоскопии имел поверхностную форму поражения. У 2/3 детей с гастритом отмечалось поражение антрального отдела желудка. Поверхностная форма поражения слизистой оболочки была

у большинства детей с гастритом. Лишь в единичных случаях был выявлен эрозивный гастрит. У детей с еюнитом наиболее часто обнаруживалась очаговая лимфангиэктазия, реже отечность и гиперемия слизистой оболочки, в единичных случаях отмечены точечные геморрагии.

Гистологическая картина биоптатов пораженных участков слизистой оболочки желудка при поверхностном аллергическом гастрите характеризуется нарушением поверхностного рельефа слизистой оболочки, усилением клеточной инфильтрации её эозинофилами, при этом покровно-ямочный эпителий сохранён. В случаях умеренно выраженного гастрита выявляется нарушение микрорельефа слизистой оболочки, зернистая и гидропическая дистрофия эпителия, отёк стромы, расширение лимфатических протоков, эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация. В случаях эрозивного гастрита выявляются тяжёлые дистрофические изменения покровно-ямочного эпителия, эозинофильно-лимфоцитарная инфильтрация, выраженный отёк стромы, полнокровие её.

Гистоморфологическое исследование поражённых участков тощей кишки детей с гастроинтестинальной ПА указывают на преобладание поверхностных форм еюнитов (60% случаев). Диффузный еюнит выявляется у 35% больных. В наших наблюдениях только у одного ребёнка воспалительный процесс в тощей кишке носил очаговый характер. Почти у всех детей воспаление слизистой оболочки тощей кишки протекает без атрофических изменений. Только у одного ребёнка 1 года 9 месяцев с тяжёлым течением АтД и неустойчивым стулом был выявлен субатрофический еюнит. В биоптатах слизистой оболочки тощей кишки выявлялись отёк собственной пластинки слизистой оболочки, лимфангиэктазия, лимфоплазмоцитарные и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, зернистая дистрофия эпителия. В биоптатах слизистой оболочки желудка и тощей кишки обнаруживается увеличение количества дегранулированных и недегранулированных тучных клеток. У 1/3 детей с АтД и сопутствующим аллергическим гастроудоденитом обнаруживается обсеменение *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка, которое может быть причиной обострения в нём воспалительного процесса. Обсеменение слизистой оболочки *Helicobacter pylori* по времени и по отношению к гастроинтестинальной аллергии является, скорее всего, вторичным феноменом. Первоначально аллергическое воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Течение аллергического гастрита сопровождается повышением кислотообразующей функции желудка у детей раннего возраста и снижением её у детей школьного возраста [7]. У больных с обострением аллерги-

ческого еюнита выявлено угнетение абсорбционной функции тонкой кишки и повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, о чём свидетельствует повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов с овальбумином в крови [8]. Нарушение абсорбционной функции тощей кишки может быть причиной развития мальабсорбции у детей с ПА. Течение гастроинтестинальной аллергии у детей нередко сопровождается дискинезией желчевыводящих путей, нарушениями функционального состояния поджелудочной железы и микробиоценоза кишечника. У детей нередко отмечаются сочетанные проявления гастроинтестинальной аллергии и АтД, а также комбинированные проявления гастроинтестинальной, кожной и респираторной аллергии. У 35% детей с аллергическими заболеваниями (АтД, дермореспираторный синдром, БА) выявляется колит, гистологическая и морфометрическая картина которого имеет признаки аллергического воспаления в виде эозинофилии слизистой оболочки толстой кишки и высокой функциональной активности тучных клеток [9, 10].

Оральный аллергический синдром (ОАС) — аллергическая реакция, обусловленная наличием перекрёстной реактивности между протеинами свежих фруктов, овощей и пыльцы растений, проявляемый зудом, жжением слизистой оболочки губ, рта, горла, языка и ощущением сдавления в горле после употребления яблок, дыни, банана, помидор, сельдерея [11]. Диагноз гастроинтестинальной ПА основывается на учёте связи возникших нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта с приёмом определённых пищевых продуктов. Вероятность его больше при возникновении на эти продукты аллергических проявлений со стороны других органов (кожа, дыхательный тракт), а также при наличии указаний на отягощение наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями. Наличие светлой слизи и эритроцитов в кале косвенно свидетельствует о возможности развития аллергического воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте. Эозинофильная инфильтрация, отёк собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки характеризуют возникший воспалительный процесс как аллергический. Положительный провокационный тест с нанесением пищевого аллергена на участок слизистой оболочки желудка или тощей кишки подтверждает диагноз гастроинтестинальной аллергии. В случае положительных результатов в слизистой оболочке после аппликации аллергена увеличивается количество дегранулированных тучных клеток.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) встречается у детей в любом возрасте. В настоящее время ЭоЭ определяется как хроническое иммуно-

опосредуемое заболевание, для которого характерна выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода и эзофагальная дисфункция (дисфагия) [12]. ЭоЭ рассматривается как заболевание, ассоциированное с сочетанным — IgE-опосредованным и клеточным механизмом развития на пищевые продукты и участием эозинофилов и Th2-лимфоцитов в патогенезе [13]. Доказана тесная связь между ЭоЭ и атопическими заболеваниями (БА, АР, АтД), у большинства больных есть указания на ПА в детстве. Существуют различия в клинических проявлениях ЭоЭ в зависимости от возраста. В табл. 7 представлены симптомы ЭоЭ с учётом возраста пациентов [14, 15].

Таблица 7. Клинические проявления эозинофильного эзофагита

Симптом	Дети	Подростки и взрослые
Отказ от еды	+++	—
Рвота, регургитация	++	+
Рефрактерные к терапии срыгивания/рвота	+++	+
Боль в эпигастральной области	++	+
Дисфагия	+	+++
Задержка в прибавке массы	+++	—

У детей до 3 лет часто отмечаются отказ от еды, срыгивание, рвоты. Дети более старшего возраста жалуются на ощущение инородного тела в горле и першение, им нужно много воды, чтобы проглотить пищу, нередко они отказываются от еды, у них нередко срыгивания и рвоты, боли в эпигастральной области. У подростков часто отмечается дисфагия после приёма твёрдой пищи и чувство сдавления пищей, возникают боли за грудиной. Выявление эозинофильной инфильтрации в биоптате подтверждает диагноз ЭоЭ.

В клинической практике возникает необходимость дифференцировать гастроинтестинальную ПА от других хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастродуоденит неаллергической природы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), гипоферментативных нарушений (лактазная недостаточность), целиакии. Учёт особенностей клинических проявлений и результата аллергологического и гастроэнтерологического обследования позволяет установить истинную природу заболевания. Затруднения возникают в дифференцировании гастроинтестинальной аллергии с проявлениями синдрома мальабсорбции от целиакии. В отличие от целиакии у больных с гастроинтестинальной аллергией по данным морфометрического иссле-

дования не отмечается изменения высоты ворсинок и глубины крипт и увеличения числа межэпителиальных лимфоцитов.

Важное клиническое значение имеет взаимосвязь и дифференциальный диагноз гастроинтестинальной пищевой аллергии с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК).

Боль в животе, тошнота/рвота и диарея являются общими симптомами пищевой аллергии и воспалительных заболеваний кишечника [16]. Кроме того, эндоскопическая картина может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК [16]. Соответственно, возможно, что у ряда пациентов с пищевой аллергией эти проявления ошибочно диагностируются как случаи ВЗК [16]. Действительно, диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии и до настоящего времени представляет определённые трудности из-за отсутствия надёжных методов лабораторной диагностики [17–20].

Помимо неправильной диагностики, возможна и коморбидность между пищевой аллергией и ВЗК [16], что может быть связано с наличием общих факторов, способствующих предрасположенности к обеим группам заболеваний — генетических (например, вариантов аллелей, связанных с повышенным риском), а также факторов окружающей среды (теория дефицита витамина D, гигиеническая гипотеза и теория разнообразия микробиоты кишечника) [21].

Общность патогенетических механизмов приводит к аналогичным клиническим проявлениям, когда могут поражаться не только пищеварительная система, но и дыхательная, а также кожа. Клинические проявления ВЗК и пищевой аллергии (ПА) включают боль в животе, диарею (иногда со слизистыми и кровавыми выделениями), общую слабость, недомогание, симптомы мальабсорбции (снижение веса, замедление увеличения массы тела у детей, анемию и т. д.). Повреждения кожи и респираторные симптомы, характерные для аллергических заболеваний, возникают также в ходе ВЗК, хотя встречаются существенно реже [22]. Сложный патомеханизм, лежащий в основе как ВЗК, так и аллергических реакций, имеет в основе иммунные нарушения, в которых задействованы эозинофилы, Т-хелперные клетки — Th-2 и Th-17 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [21, 23–25]. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) также играет важную роль в патогенезе БК. Источниками цитокина являются моноциты, макрофаги и тучные клетки, обнаруживаемые в стенках кишечника пациентов с БК [16]. При аллергических заболеваниях существенный вклад в патомеханизм вносят тучные клетки и TNF- α цитокин [16].

Интересно, что подгруппа Т-хелперов, Th17, участвует как в хроническом кишечном воспалении при ВЗК, так и в аллергическом воспалении [25].

Подтверждено, что у детей с предрасположенными генотипами изменения в микробиоте кишечника могут приводить к развитию иммунных нарушений, включая атопические заболевания и ВЗК [27–29].

Обследование когорты из 595 финских детей с ВЗК, родившихся в 1994–2008 годах, показало, что диагноз АБКМ в младенчестве был связан с болезнью Крона (отношение шансов [OR] 1,92, доверительный интервал [CI] 1,09–3,36, $p < 0,05$) и язвенным колитом (OR 1,71, CI 1,04–2,83, $p < 0,05$), но астма демонстрировала связь только при болезни Крона (ОШ 2,33, ДИ 1,41–3,86, $p = 0,001$). Авторы исследования пришли к заключению, что АБКМ у младенцев является фактором риска ВЗК у детей и, соответственно, астмы при болезни Крона [23].

Самая сильная связь была продемонстрирована между БК и гастроинтестинальной формой АБКМ, а не с кожными аллергическими реакциями. Известно, что для не-IgE-опосредованных форм АБКМ характерно вовлечение в патологический процесс кишечника, а также кишечное кровотечение, особенно у детей [30–33], но неясно, может ли это впоследствии привести к хроническому воспалению в кишечнике. В ряде случаев кишечные симптомы, связанные с АБКМ, действительно могут предшествовать симптомам ВЗК. И это сочетание патогенетических механизмов и сходство симптоматики может привести к поздней диагностике ВЗК [23].

По данным проведённого в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследования, тщательный сбор анамнеза детей с ВЗК с применением структурированной анкеты-опросника позволил выявить, что частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК статистически значимо не отличалась от частоты ПА в группе детей с АБКМ. При этом раннее введение прикорма, содержащего молочные белки (ранее 6 мес), у детей с ВЗК встречалось статистически значимо чаще, чем у детей с подтверждённым диагнозом аллергии на белки коровьего молока и здоровых детей группы сравнения, наиболее значительная разница отмечалась у детей с болезнью Крона (БК). При изучении раннего анамнеза детей с ВЗК в целом по группе высыпания на коже имели 83 (47,1%) ребёнка, срыгивания отмечались в 121 (68,7%), колики — в 138 (78,4%), запор — в 68 (38,6%), кровь в стуле — в 53 (30,1%), слизь (в значительном количестве) в стуле — в 70 (39,7%), задержка прибавки массы

тела — в 25 (14,2%) случаев. При этом срыгивания и колики на первом году жизни у детей с ВЗК отмечались статистически значимо чаще, чем у детей с подтверждённой в раннем детском возрасте аллергией на белки коровьего молока и детей группы сравнения. Такие симптомы, как появление крови и слизи в стуле, диарея и задержка прибавки массы тела на первом году жизни статистически значимо не отличалось у детей с ВЗК и в группе детей с аллергией на молоко, но встречались значимо чаще, чем у детей без ВЗК и ПА.

Всё это подчёркивает общность патогенетических механизмов и схожесть клинических проявлений гастроинтестинальной ПА и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. — М.: ИД «Династия», 2002. — 180 с.
2. Субботина О.А. Механизм развития и патогенетическая терапия гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1996. — 42 с.
3. Стасий Е.Д. Этиологическая структура, клинико-патогенетические варианты и терапия пищевой аллергии у детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 1997. — 41 с.
4. Толпегина Т.Б., Потемкина А.М. Пищевая аллергия. — Л., 1977. — 17 с.
5. Балаболкин И.И., Ревякина В.А., Стасий Е.Д., Омельницкая И.П., Гершман Г.Б. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии. Тез. докл. 3 съезда детских врачей Узбекистана. — Ташкент, 1988. — С. 310–311.
6. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2008. — 58 с.
7. Ахмеджанова С.Б. Морфофункциональное состояние желудка у детей с пищевой сенсibilизацией: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1991. — 22 с.
8. Касырбекова Л.М. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у детей с пищевой аллергией. — М., 1989. — 21 с.
9. Кузнецова М.А., Щербаков П.Л., Балаболкин И.И., Филин В.А., Цветков П.М. Состояние слизистой оболочки толстой кишки у детей с аллергическими заболеваниями // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез. докл. — М, 2003.
10. Harms HK, Wahn U. Food allergy in infancy and childhood. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1989:222.
11. Propescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. World Methodol. 2015;5:31–50.
12. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J. Allergy Clin Immunol. 2011;128:3–20.
13. Cianferoni A., Spergel J. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. Immunotherapy. 2014;6:321–331.
14. Straumann A, Aceves S, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy. 2012;67:477–490.
15. Miehleke S. Clinical features of eosinophilic esophagitis in children and adults. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2015;29(5):739–748.

16. Wasielewska Z, Dolińska A, Wilczyńska D, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2019;36(3):282–290. DOI: 10.5114/ada.2018.81189.
17. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, 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.
18. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma, and immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017. Available from: <http://fpies.org/images/FPIESGuidelines.pdf>.
19. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 202–212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1730.
20. Клинические рекомендации по пищевой аллергии. Союз педиатров России. 2018. Доступ по ссылке: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsiiПищевая%20аллергия%20дети%20СПР%20_2019%20испр.pdf
21. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract — A review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:289–99.
22. Kacprzak A, Szturmowicz M, Kuś J. Respiratory system involvement in inflammatory bowel diseases. *Adv Respir Med* 2017;85:161–8.
23. Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(6):649–651. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318285e9d8>.
24. Kotlyar D, Shum M, Hsieh J, et al. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: a qualitative review. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11023–32.
25. Hemdan N, Birkenmeier G, Wichmann G, et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010;9:785–92.
26. Gensollen T, Iyer S, Kasper D, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352:539–44.
27. Garn H, Bahn S, Baune B, et al. Current concepts in chronic inflammatory diseases: interaction between microbes, cellular metabolism, and inflammation. *J Allergy Clin. Immunol*. 2016;138:47–56.
28. Li M, Wang M, Donovan S. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med*. 2014;32:74–86.
29. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):149–158. DOI: 10.1111/pai.13000.
30. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57–161.
31. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35. DOI: 10.1186/s40413-016-0125-0. PMID: 27895813; PMCID: PMC5109783.
32. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16 — № 3. — С. 202–212. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1730.

9.3. Респираторные проявления пищевой аллергии у детей

Клинические наблюдения свидетельствуют о существенной роли пищевой сенсибилизации в развитии БА у ряда детей [1–3]. Вовлечение органов дыхания в аллергический процесс выявлено у 10% детей с аллергией к белкам коровьего молока [4]. И. М. Воронцов и О. А. Маталыгина [5] диагностировали поражение органов дыхания у 56,7% детей с пищевой аллергией. По нашим данным [3], причинная значимость пищевых аллергенов при проведении аллергологического обследования подтверждается у 15% больных БА детей, но только у 3% из них пищевые продукты оказывались единственной причиной возникновения симптомов БА и её обострения. По данным Т. С. Соколовой, пищевая аллергия у детей сопутствует атопической БА в 20–40% случаев, особенно у детей первых лет жизни [6].

Ряд медико-биологических факторов способствует возникновению атопической БА, ассоциированной с пищевой сенсибилизацией. У детей с БА, у которых возникновение симптомов БА было связано с пищевыми аллергенами, аллергические заболевания по материнской линии регистрировались в 2 раза чаще, чем по отцовской линии, по сравнению с группой детей с астмой, у которых пищевой аллергии не было [7].

У всех детей с атопической БА, ассоциированной с пищевой аллергией, пищевая сенсибилизация была стартовой и у 98% предшествовала развитию атопической БА, причём у многих из этих детей одновременно было отмечено возникновение АД. Возникновение бронхообструктивного синдрома у больных с БА, ассоциированной с пищевой сенсибилизацией, наблюдалось раньше, чем у больных БА, не сопровождавшейся ПА. В последующем при сформировавшейся БА частота обострений её была в 1,8 раза чаще в группе больных БА с ПА, чем у пациентов с этим заболеванием, не имевших ПА.

У детей с БА, обусловленной сенсибилизацией пищевыми, пыльцевыми и аллергенами клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, при обследовании тяжёлое течение БА выявляется в 2 раза чаще, чем у больных этим заболеванием, обусловленным клещевой и пыльцевой сенсибилизацией. Наиболее часто причинно-значимым в обострении БА было употребление рыбы, цитрусовых, куриных яиц, орехов, шоколада, мёда, коровьего молока. Первый приступ БА был обусловлен экспозицией с пищевым аллергеном у каждого четвёртого ребёнка, при этом у половины из них причинно-значимой была рыба. У 48% детей приступ БА был инициирован

употреблением одного пищевого продукта, у 52% — нескольких из них. Среди пищевых продуктов обострение БА наиболее часто вызывало сочетание таких продуктов, как рыба и яйца, шоколад и цитрусовые, горчица и мёд.

Кроме обострения БА, экспозиция к пищевым аллергенам была причиной возникновения ангиоотёка у 22,5% детей, обострения АтД — у 11,7%, АР — у 5,8%, крапивницы — у 8,3%, симптомов гастроинтестинальной аллергии — у 6,0% детей.

У детей в возрасте от 1 до 3 лет наиболее часто приступ БА развивался после употребления коровьего молока (50%), яблок (25%). У больных в возрасте 4–7 лет симптомы БА возникали после рыбы (46,5%), цитрусовых (23%), куриного яйца (18,6%), а в возрасте от 12 до 16 лет — рыбы (59%), цитрусовых (23%), куриного яйца (21,1%), орехов (21%). С возрастом больных частота БА снижается, частота обострений её снижается с употреблением коровьего молока, яблок, мёда и повышается число обострений астмы после приёма яйца, орехов, моркови.

У детей с БА, ассоциированной с пищевой сенсibilизацией, по данным постановки ингаляционного провокационного теста с гистамином выявлялась более выраженная неспецифическая гиперреактивность бронхов по сравнению с детьми с атопической БА, у которых не было пищевой аллергии [7].

Атопическая БА пищевого генеза может начинаться как у грудных детей, так и у подростков. На ранней стадии БА, ассоциированной с пищевой сенсibilизацией, преобладает рецидивирующее течение с характерной периодичностью в течении заболевания [8]. БА, ассоциированная с пищевой сенсibilизацией, чаще развивается в детском возрасте, для которого характерно преобладание атопических реакций.

Течение БА, индуцированной сенсibilизацией к пищевым аллергенам, в принципе не отличается существенно от БА, вызванной ингаляционными аллергенами, но при пищевой БА отмечается более частое сочетанное развитие приступов астмы с одновременным возникновением аллергических реакций слизистой оболочки полости рта, крапивницы, конъюнктивита, иногда обострения АтД.

Причиной атопической БА и АР могут быть различные пищевые продукты; в ряде случаев эти заболевания являются только одним из клинических проявлений общей аллергической реакции типа анафилактического шока, развивающейся после употребления различных пищевых продуктов; в других случаях аллергенные пищевые продукты вызывают только приступ БА или только АР [9].

Связь ПА и аллергической бронхиальной астмы может определяться следующими патогенетическими механизмами [9]:

- пищевая аллергия может иметь в основе IgE-опосредованную аллергическую реакцию;
- наличие высокого риска развития анафилаксии;
- наличие генетических взаимосвязей вследствие полиморфизма генов, кодирующих протеины эпидермального барьера;
- риск развития обострений БА и АР из-за перекрёстной реактивности sIgE пыльцы и некоторых пищевых продуктов (синдром «пыльца–пища»).

Описаны случаи возникновения БА при вдыхании аллергенов во время приготовления пищи (пары молока, рыбы) [10].

В анамнезе детей с аллергией более чем на один пищевой продукт достоверно чаще отмечены госпитализации по поводу обострений астмы, обращения в отделения скорой помощи и использование оральных глюкокортикостероидов [11]. Известно, что у больных БА, сенсибилизацией к аллергенам рыбы, морепродуктов и арахиса риск развития приступа астмы и анафилаксии наиболее высок [12].

Проявлением пищевой аллергии может быть синдром Гейнера, который характеризуется как лёгочный гемосидероз, вызванный аллергенами коровьего молока. Лёгочный гемосидероз проявляется кашлем, одышкой, эпизодами свистящего дыхания, повышением температуры тела, появлением кровавой мокроты, железодефицитной анемией. Синдром Гейнера — крайне редкое заболевание, чаще диагностируемое у детей раннего возраста. Диагностический критерий болезни — выявление повышенного титра преципитирующих антител к белкам коровьего молока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медицина, 1999. — 367 с.
2. Harms HK, Wahn U. Food allergy in infancy and childhood. Springer-Verlag, Berlin. 1989:219.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
4. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J. Pediatr.* 1986;109:270–276.
5. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. — Л.: Медицина, 1986. — 272 с.
6. Соколова Т.С. Бронхиальная астма. В кн. Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина и Т.С. Соколовой. — М.: Медицина, 1986. — С. 102–145.
7. Балаболкин И.И., Филин В.А., Разина Л.А. и др. Пищевая аллергия и состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с atopической бронхиальной астмой // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2007. — № 2. — С. 40–48.

8. Рапопорт Ж.Ж., Ногаллер А.М. Аллергия к пищевым продуктам. — Красноярск: Изд-во Краснояр. ун-та, 1990. — 256 с.
9. Halpern B. Аллергия / Пер. с франц. — М.: Медицина, 1973. — 112 с.
10. Van Ree R, Muraro A. Food allergy and asthma. Global atlas of asthma. 2013;100–101.
11. Felix R, Martorell C, Martorell A. Induced bronchospasm after handling of orange flavedo (zest). J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1423–1425.
12. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. J Allergy Clin. Immunol. 2005;115(5):1076–1080.

9.4. Крапивница и отёк Квинке

Крапивница — заболевание, проявляемое возникновением зудящих волдырей и/или ангиоотёков. Крапивница характеризуется развитием высыпаний в виде волдыря от 1–2 мм до нескольких сантиметров, цвет от светло-розового до красного. Высыпания имеют тенденцию к исчезновению в течение 1–24 часов. Ангиоотёк — локализованный отёк дермы и подкожной клетчатки, обычно исчезающий также в течение 24–72 часов, не оставляя следов. В большинстве случаев причиной острой крапивницы или ангиоотёка у детей раннего возраста являются молоко, рыба, яйца, бобовые, крабы, орехи, различные фрукты, ягоды. Ряд продуктов (яйца, рыба, коровье молоко и др.) при контакте с неповреждённой сенсibilизированной кожей у сенсibilизированных детей могут вызвать развитие крапивницы. Острое течение крапивницы обозначается в случаях продолжения её менее 6 недель, оно отмечается у 58% заболевших ею детей, у остальных пациентов оно может принять рецидивирующее течение. Хроническое течение крапивницы может длиться более 6 недель, при этом у половины больных одновременно с крапивницей возникают и ангиоотёки. Среди детского населения распространённость крапивницы составляет 2,1–6,7% при более частом выявлении острой крапивницы [1].

По данным Т. С. Соколовой, В. А. Ревякиной [2], у 16% детей с кожными проявлениями ПА выявляется отёк Квинке и крапивница. Поражения кожи, вызванные сенсibilизацией к пищевым продуктам, отмечены у 53,7% детей с ПА, при этом у 10,6% она становится причиной возникновения крапивницы [3].

При проведении аллергологического обследования аллергенспецифические IgE к группе облигатных пищевых аллергенов были выявлены у 52% детей с острой крапивницей [4], что свидетельствует о преобладании IgE-опосредуемого механизма в развитии острой крапивницы у детей, ассоциированной с ПА.

Острая крапивница и ангиоотёки, ассоциированные с ПА, имеют в основе IgE-опосредованный механизм развития, запускаемый через активацию Th2-лимфоцитов, гиперпродукцию этими клетками IL-4, IL-13 и последующее увеличение продукции В-лимфоцитами специфических IgE и взаимодействии их при повторном контакте с пищевыми аллергенами на поверхности тучных клеток, что приводит к активации их и экскреции тучными клетками преформированных медиаторов (гистамина, триптазы, калликреина, эозинофильного и нейтрофильного хемотаксического фактора). Выделяемый тучными клетками гистамин вызывает высвобождение нервными окончаниями нейропептидов (субстанции P) и других нейротрансмиттеров (нейрокиназы, соматостатина, вазоинтестинального пептида). Воздействие указанных медиаторов, нейропептидов и нейротрансмиттеров вызывает вазодилатацию. При гистологическом исследовании выявляется расширение капилляров, венул, лимфатических сосудов и небольшой периваскулярный инфильтрат, состоящий преимущественно из лимфоцитов, тучных клеток и единичных эозинофилов, базофилов и нейтрофилов [5]. Указанные изменения развиваются при крапивнице в эпидермисе и поверхностных слоях дермы, а при ангиоотёке — в глубоких слоях дермы и в подкожной клетчатке. Вследствие этого накапливается экссудат и возникает отёк, локализация которого возможна на любом участке тела, конечностей, головы и отдельных внутренних органов.

Острая крапивница и ангиоотёки, связанные с пищевой сенсибилизацией, нередко развиваются уже у детей, имеющих различные проявления атопии (БА, АтД, АР). У 77,4% таких детей имеет место семейное предрасположение к аллергическим заболеваниям. При аллергологическом обследовании у большинства из них обнаруживают повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, что свидетельствует об участии атопии в развитии данного заболевания. Для крапивницы характерно быстрое возникновение различных по величине зудящих плотных папул (волдырей), окружённых эритемой, имеющих либо овальную, либо неправильную форму, часто склонных к слиянию в полиморфные образования.

Ангиоотёк обычно возникает внезапно в виде уплотнения и отёка кожи и деформации поражённой области. Наиболее часто ангиоотёк развивается в области век, губ, ушных раковин, половых органов, кистей, стоп или отдельных пальцев, вызывая боль, реже зуд в этих участках тела.

Острая крапивница и ангиоотёки могут возникнуть у детей различных возрастных групп; развитие их в возрасте от 1 мес до 1 года отмечено в 18,9% случаев, от 1 года до 3 лет — в 26,4%, от 4 до 6 лет — в 32,1%, от 7 до 14 лет — в 22,6% [3].

Возможны рецидивы острой крапивницы от 4 до 7 и более раз, с интервалами между обострениями болезни от нескольких дней до нескольких месяцев.

У детей с распространённым аллергическим процессом в дерме и подкожной клетчатке может возникнуть распространённая крапивница, обозначаемая иногда как генерализованная гигантская крапивница.

Высыпания крапивницы у детей нередко сопровождаются повышением температуры тела до 37,6–38,0°C, недомоганием, снижением аппетита, болями в животе, тошнотой, рвотой, разжижением стула.

У детей с ангиоотёком кожи и подкожной клетчатки в аллергический процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки полости рта, языка, глотки, гортани и полостных органов с развитием нарушения проходимости верхних дыхательных путей, тонкой и толстой кишки и возникновением одышки, болей в животе, рвоты. Вызванный пищевой сенсibilизацией ангиоотёк склонен к рецидивам.

Угрозу жизни ребёнка может нести отёк гортани. При нём в начале заболевания возникает охриплость голоса, лающий кашель, затем нарастает затруднение дыхания, проявляющееся сначала инспираторной, а затем инспираторно-экспираторной одышкой, появляется и нарастает цианоз кожных покровов, сменяющийся резкой бледностью их. Эти симптомы могут сохраняться от нескольких часов до суток.

В тяжёлых случаях отёк гортани может закончиться асфиксией. Таким больным необходима интенсивная терапия, вплоть до трахеостомии, способствующей восстановлению проходимости дыхательных путей.

Пищевая крапивница и ангиоотёк, как изолированные заболевания, встречаются, соответственно, в 35,8% и 16,9% случаев, тогда как сочетанные их проявления отмечаются у 47,3% больных.

У ряда больных с острой крапивницей и ангиоотёками выявляется поражение центральной нервной системы (судорожный и гипертензионный синдром, невротические расстройства).

Острая крапивница и ангиоотёк могут быть проявлениями анафилаксии, вызванной пищевой сенсibilизацией [6]. Наиболее частой причиной возникновения анафилаксии служит непереносимость яиц, коровьего молока, рыбы, орехов.

У большинства больных хронической крапивницей детей не подтверждается значение атопии в развитии хронической крапивницы, развитие IgE-опосредованной пищевой аллергии было выявлено только в 15,4% случаев [4]. У детей с хронической крапивницей чаще (в 90% случаев), чем с острой крапивницей (в 20% случаев) обнаруживают забо-

левания (обычно сочетанные) верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический и/или эрозивный гастродуоденит, терминальный эзофагит). При гастроэнтерологическом исследовании выявляют дуоденогастральный и гастроэзофагальный рефлюксы, соответственно, в 40% и 35% случаев. Повышенный титр IgG-антител к *H. pylori* обнаруживают у 45% детей с хронической крапивницей. Хеликобактерная инфекция обычно выявляется при сочетании хронической крапивницы и ангиоотёков и ухудшает течение этих заболеваний. Нарушение микробиоты кишечника выявляют у 88% детей с хронической крапивницей, при этом у 55% из них отмечается избыточный рост грибов рода *Candida* [4].

Для острой и хронической крапивницы рекомендуется проведение оценки степени тяжести заболевания, для этого используется балльная шкала «Индекс активности крапивницы 7» (*Urticaria Activity Score 7*, *UAS 7*, табл. 8), которая представляет собой суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом или его представителями каждые 24 часа за 7 последовательных дней [7–9]. Сумма баллов за сутки — от 0 до 6, за неделю — максимум 42 балла. Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и ангиоотёков.

Таблица 8. Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести её по шкале *Urticaria Activity Score 7*

Степень	Количество волдырей	Кожный зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Малое (<20 волдырей за 24 ч)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 ч)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (>50 волдырей за 24 часа, или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность)

При крапивнице и ангиоотёке, ассоциированных с ПА, в анамнезе детей нередко выявляются указания на причинную значимость и других аллергенов (лекарственные, эпидермальные, пыльцевые, инсектные).

Истинную пищевую аллергическую крапивницу следует дифференцировать от псевдоаллергической вследствие либерации гистамина на такие продукты, как маринованная сельдь, клубника, земляника, арахис, бобы,

на пищевые продукты, содержащие большое количество гистамина, кислая капуста, свиная печень, копчёные колбасы, ферментированные сыры, шпинат, майонез, уксус. При этом к признакам истинной пищевой аллергии относят следующие:

- способность причинно-значимого аллергена в малых дозах вызывать аллергическую реакцию;
- IgE-опосредованный механизм развития возникшей аллергической реакции;
- установленный период сенсибилизации организма;
- повышение уровня специфических IgE;
- положительные результаты кожных проб;
- терапевтическая эффективность элиминации причинно-значимого пищевого аллергена.

Для развития псевдоаллергической пищевой крапивницы требуется большая доза пищевых продуктов, вызывающих либерацию гистамина или содержащих его большое количество.

У некоторых детей возникает необходимость дифференцировать ангиоотёк от наследственной его формы, связанной с дефицитом синтезируемого в печени ингибитора первого компонента комплемента C1-эстеразы. У больных с наследственным ангиоотёком уровень ингибитора C1-эстеразы снижен, тогда как у детей с аллергическим отёком содержание его отмечается в пределах нормы. В отличие от больных с наследственным ангиоотёком, у которых указания на наличие атопических заболеваний в анамнезе крайне редки, у детей с аллергическими отёками они встречаются довольно часто.

Следует учитывать, что у детей с врождённым ангиоотёком терапия глюкокортикостероидами обычно не эффективна, тогда как при аллергическом ангиоотёке применение глюкокортикостероидов купирует его довольно быстро. Стоит также учитывать и то обстоятельство, что при наследственном варианте ангиоотёка с успехом применяют ингибиторы плазмينا: эпсилон-аминокапроновую плазму и свежезамороженную плазму.

У некоторых больных может возникнуть необходимость в дифференциации пищевой аллергической крапивницы и ангиоотёка с глистной инвазией и физическими формами крапивницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pite H, Wedi B, Borrego LM, et al. Management of childhood urticaria: current knowledge and practical recommendations. Acta Derm Venereol. 2013;93(5):500–508.

2. Соколова Т.С., Ревякина В.А. Пищевая аллергия. В кн. Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. — М.: Медицина, 1986. — 288 с.
3. Стасий Е.Д. Этиологическая структура, клинко-патогенетические варианты и терапия пищевой аллергии у детей: Автореф. дис. докт. мед. наук. — 1997. — 41 с.
4. Образцов С.А. Крапивница у детей: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения. — М., 2006. — 27 с.
5. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей: особенности течения и тактика лечения: автореферат дис. ... доктора медицинских наук / НИИ педиатрии. — Москва, 1997. — 46 с.
6. Балаболкин И.И. Анафилактический шок. В кн. Руководство для врачей. Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М.: Медицина, 1998. — С. 245–252.
7. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69:868–887.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — 2018. — 32 с.
9. Крапивница у детей / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Педиатр, 2016. — 37 с.

9.5. Пищевая анафилаксия

Анафилаксия — это тяжёлая быстро развивающаяся системная аллергическая реакция. Риск её возникновения особенно высок у пациентов с IgE-опосредованной пищевой аллергией [1–3]. Распространённость пищевой анафилаксии у детей и подростков колеблется в среднем от 0,5 до 16 случаев на 100 000 детского населения. Пищевые продукты являются причиной возникновения более 70% случаев анафилаксии, в США ежегодно регистрируется более 100 летальных исходов, ассоциированных с пищевой анафилаксией [2].

У детей наиболее частой причиной анафилаксии являются пищевые продукты (молоко, яйца, пшеница, соя, лесные орехи, арахис и рыба) [4]. У детей до 2 лет жизни анафилаксия чаще развивалась при употреблении коровьего молока и яиц; в группе детей старше 2 лет частота возникновения анафилаксии при употреблении рыбы или морепродуктов была выше в 1,8 раза, а при употреблении орехов деревьев, фруктов и арахиса анафилаксия встречалась более чем в 2 раза чаще по сравнению с группой детей в возрасте до 2 лет. У 43% детей развитие анафилаксии было отмечено более чем к одному пищевому продукту. Возникновение анафилаксии было отмечено при кожном контакте с аллергенами рыбы или морепродуктов у 6%, молока (6%), куриного яйца (3%), орехов деревьев (2%); при ингаляционном пути проникновения в организм

аллергенов рыбы или морепродуктов и арахиса возникновение анафилактики было отмечено, соответственно, у 7% и 2% больных [5]. Сходная структура причинно-значимой пищевой сенсibilизации при анафилактики отмечалась и в исследованиях, выполненных в других странах [6, 7].

Значительный фактор риска возникновения пищевой анафилактики у детей и подростков — отягощение наследственности атопическими заболеваниями, наличие аллергических заболеваний у пациентов. Наиболее часто у них выявляется АтД (72%), БА (47%), АР (53%); у 25% и 9% больных ранее диагностировались крапивница и ангиоотёк [5].

В развитии пищевой анафилактики ведущую роль играют IgE-опосредованные аллергические реакции. Взаимодействие специфических IgE на поверхности тучных клеток с пищевыми аллергенами приводит к активации и дегрануляции тучных клеток с высвобождением гистамина. Стимуляция тучных клеток инициирует увеличение продукции лейкотриенов и последующему возникновению отсроченных эффектов анафилактики. Дегрануляция тучных клеток может происходить и по прямому IgE-независимому пути (по типу анафилактоидной реакции). Развившаяся IgE-опосредованная аллергическая реакция протекает по немедленному типу. Повторно воздействие пищевого аллергена в течение короткого промежутка времени может вызвать развитие более тяжёлых реакций. Для развития системной аллергической реакции требуется предварительный контакт с аллергеном и развитие сенсibilизации организма с образованием специфических IgE. После сенсibilизации для развития аллергической реакции нужна повторная экспозиция к аллергену. Возникновение симптомов анафилактики обуславливается выделенным тучными клетками гистамином: бронхоспазма, усиления секреции слизи в дыхательных путях, стимуляции гладкой мускулатуры кишечника, гипотензии из-за повышенной проницаемости, расширения сосудов, развития крапивницы и ангиоотёка.

Другие медиаторы, высвобождаемые тучными клетками, — триптаза и хемотаксические факторы для эозинофилов. Активированные тучные клетки синтезируют простагландины и лейкотриены, которые усиливают воздействие гистамина на гладкую мускулатуру. Фактор активации тромбоцитов вызывает их активацию и высвобождение гистамина и серотонина, что способствует усилению тонуса сосудов и их проницаемости.

Происходит также активация системы комплемента и кининовой системы (базофилы при активации высвобождают калликреин). Брадикинин, С3а и С5а вызывают сокращение гладкой мускулатуры и увеличение проницаемости сосудов.

Больных, страдающих атопическими заболеваниями, относят к группе риска по возникновению анафилаксии.

Чаще всего симптомы анафилаксии возникают в течение нескольких минут после приёма пищи, но иногда могут развиваться и в более поздние сроки — через 30 мин–2 ч и более. В большинстве случаев эпизод анафилаксии обычно не повторяется, но в 20% случаев наблюдается бифазное течение, когда симптомы рецидивируют через 1–72 ч [2].

У детей с пищевой анафилаксией наиболее часто выявляются симптомы со стороны кожи или слизистых оболочек (98%) и органов дыхания (87%), отмечается также частое поражение центральной нервной системы; у детей старше 2 лет есть тенденция к более частому поражению сердечно-сосудистой системы [5].

Средняя степень тяжести анафилактических реакций доминирует у 72% детей, лёгкая и тяжёлая степень анафилаксии отмечена, соответственно, в 8% и 19% случаев [5]. Среди клинических симптомов в случае вовлечения кожи или слизистых оболочек преобладают ангиоотёки (83%), со стороны органов дыхания — кашель (73%), со стороны центральной нервной системы — сонливость/вялость (38%), со стороны желудочно-кишечного тракта — рвота (30%). В зависимости от тяжести течения анафилаксии, которая определяется выраженностью гемодинамических нарушений, выделяют четыре её степени:

- I степень тяжести характеризуется незначительными гиподинамическими нарушениями, которые характеризуются снижением артериального давления: до 70 мм рт. ст. для детей от 1 мес до 1 года, менее 70 мм рт. ст. + (2 × возраст) с 1 до 10 лет и менее 90 мм рт. ст. от 11 до 17 лет. Начальный период анафилаксии может сопровождаться зудом кожи, сыпью, першением в горле, кашлем и др. Пациент находится в сознании, может быть возбуждён или вял, отмечается чувство жара, шум в ушах, головная боль, боль за грудиной. При осмотре больного может выявляться гиперемия кожных покровов, крапивница, ангиоотёк, риноконъюнктивит, кашель и бронхоспазм;
- при II степени тяжести выявляются более выраженные гиподинамические нарушения. Продолжает снижаться артериальное давление. Возможна кратковременная потеря сознания или спутанность сознания. Могут отмечаться беспокойство, страх, слабость, зуд кожи, крапивница, ангиоотёк, симптомы ринита, затруднение глотания, осиплость голоса. Возникают головокружение, шум в ушах, парестезии, головная боль, боли в животе, пояснице, в области сердца. При осмотре ребёнка отмечается бледная, иногда синюшная кожа, одышка,

стридорозное дыхание, хрипы в лёгких, глухость тонов сердца, тахикардия, тахикардия. Могут быть рвота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация;

- III степень тяжести характеризуется потерей сознания, снижением артериального давления до 30 мм рт. ст. и ниже, нередко отмечаются судороги, холодный липкий пот, цианоз губ, расширение зрачков. Выявляется глухость тонов сердца и нитевидный пульс;
- при IV степени тяжести артериальное давление не определяется, тоны сердца и дыхание не прослушиваются.

В зависимости от преобладающей клинической симптоматики анафилаксия бывает типичной (с поражением кожи и слизистых оболочек в виде крапивницы, ангиоотёков, бронхоспазма) и/или на первый план выступают гемодинамические нарушения (гемодинамический вариант анафилаксии), или симптомы острой дыхательной недостаточности (асфиксический вариант), или выступают симптомы поражения органов брюшной полости (абдоминальный вариант), либо преобладают симптомы поражения центральной нервной системы (церебральный вариант) [8, 9].

В ряде случаев анафилаксия имеет злокачественное течение с падением артериального давления, нарушением сознания и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности и бронхоспазма. Данная клиническая форма анафилаксии прогрессирует с развитием тяжёлого отёка лёгких, стойкого падения артериального давления и коматозного состояния. Для такого течения анафилаксии нередко характерен неблагоприятный прогноз [8, 9].

Чаще наблюдается острое течение анафилаксии, при этом расстройство сознания носит характер оглушённости или сопорозности, сопровождаемого умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками дыхательной недостаточности. Для этого варианта анафилаксии характерен хороший ответ на лечение, благоприятный исход [8, 9].

Затяжной характер анафилаксии может быть связан с резистентностью к проводимой фармакотерапии.

Диагноз анафилаксии высоко вероятен, если у больного имеется один из перечисленных ниже критериев [10]:

- острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистых оболочек, поражением респираторного тракта (одышка, свистящие хрипы, обусловленные бронхоспазмом, стридором, снижение ПСВ, гипоксемия); снижением артериального давления или поражения органов и систем вследствие гипотонии (коллапс, синкопе, недержание мочи и/или кала);

- два или более симптомов, возникших у пациентов в течение нескольких минут или часов после контакта с возможно значимым для него аллергеном: поражение кожи и слизистых оболочек (генерализованная крапивница, гиперемия с зудом, отёк губ, языка); поражение респираторного тракта, снижение артериального давления или поражение органов и систем вследствие гипотонии; персистирующие гастроинтестинальные симптомы (спастические абдоминальные боли, рвота);
- снижение артериального давления через несколько минут или часов после контакта пациента со значимым для него аллергеном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sampson H, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of allergy and infectious disease. Food allergy and anaphylaxis network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391–397.
2. Мачарадзе Д.Ш. Анафилаксия и некоторые факторы её риска // *Лечащий врач.* — 2012. — № 4. С. 42–47.
3. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(3):5-10. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10>
4. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш., Конищева А.Ю. Анафилаксия: основные триггеры, клиника // *Лечащий врач.* — 2020. — № 4. — С. 12–15.
5. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев // *Российский аллергологический журнал.* — 2013. — № 5. — С. 22–26.
6. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics.* 1998;101:8.
7. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children — a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy,* 2005;60:1440–1445.
8. Самсыгина Г.А. Аллергические болезни у детей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 272 с.
9. Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. Анафилактический шок. Федеральные клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал.* — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 41–46.
10. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of allergy and clinical immunology. *Allergy.* 2014;69:1026–1045.

9.6. Возрастные особенности пищевой аллергии у детей

Несмотря на общность патогенетических механизмов, клинические проявления ПА могут значительно отличаться в различные возрастные периоды [1], поэтому представляется целесообразным рассмотреть особенности клинических проявлений и диагностики данного состояния в различных возрастных группах.

Наиболее часто при ПА у детей отмечаются высыпания на коже (50–70% больных с ПА), реже основными проявлениями ПА стано-

вятся гастроинтестинальные (20–30%) и респираторные симптомы (20–30%) [2]. В то же время есть данные, что изолированная гастроинтестинальная форма ПА выявляется у 18,2% детей с заболеваниями ЖКТ, поступающих в клинику с жалобами на боль в животе, рвоту, длительную диарею или запор, вздутие живота, хроническое течение стоматита [2]. Учитывая энтеральный путь поступления аллергена, частота гастроинтестинальных аллергических реакций на пищу в действительности может оказаться выше. Во-первых, наличие данных реакций не всегда фиксируется, поскольку они могут не носить очерченный нозологический характер, во-вторых, в случаях изолированных гастроинтестинальных расстройств больные чаще обследуются не в аллергологических, а гастроэнтерологических клиниках. Действительно, показано, что при более тщательном обследовании клинические проявления со стороны органов пищеварения (боли в животе, рвота, изменение аппетита и нарушение характера стула в виде запоров, неустойчивого стула и диареи) отмечаются у 88,4% детей с ПА [3]. При эндоскопическом исследовании у 81,4% детей выявляется поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а интрагастральная провокация под контролем эндоскопии подтверждает аллергический генез поражения слизистой оболочки желудка [3]. У 72,8% детей с ПА выявляются те или иные признаки поражения поджелудочной железы и желчевыводящих путей по данным УЗИ [4].

Проявления ПА у детей грудного и раннего возраста

Поскольку анамнез заболевания в группе детей первого года жизни достаточно короткий, рацион включает небольшой набор продуктов, при тщательном опросе в большинстве случаев удаётся выявить связь симптомов с определённым продуктом (табл. 9) [5].

Таблица 9. Частота явных клинических реакций на приём различных продуктов по данным анамнеза детей с ПА первого года жизни

Связь симптомов аллергии с приёмом определённых продуктов	Количество детей n=245	
	абс.	%
Продукты, содержащие белок коровьего молока	83	33,9
Фруктовые и овощные соки и пюре	92	37,6
Каши (без молока)	55	22,4
Реакция на 2 и более вида продуктов	126	51,4

Так, в проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследовании [5] чёткие указания на аллергию к БКМ выявлялись у 33,9% детей первого года жизни, вероятная связь симптомов с приёмом молочных продуктов — у 58,4%. У 51% детей начало заболевания было связано с введением в питание детских молочных смесей, при этом в 33,9% случаев отмечалась отчётливая реакция в виде кожных высыпаний или гастроинтестинальной симптоматики. У детей, находящихся на грудном вскармливании, во всех случаях можно было проследить такие неблагоприятные факторы, как докорм молочной смесью в родильном доме, употребление матерью значительного количества молочных продуктов во время кормления грудью [5].

Реакции на различные продукты прикорма в 37,6% случаев включали реакции на фруктовые и овощные соки и пюре (наиболее часто — морковный, тыквенный и яблочный сок, соки из экзотических фруктов, из овощей — картофель, тыква). Реже отмечались реакции на приём безмолочных каш (в 22,4%), в том числе и безглютеновых [5].

Дебют заболевания у детей первого года жизни и детей в возрасте от 1 до 3 лет достаточно часто совпадал с введением новых продуктов прикорма, с активным расширением рациона после 1 года, а также с отменой грудного вскармливания. Явные клинические реакции выявлялись на молочные и другие продукты питания с достаточно высокой частотой (табл. 10). К моменту обследования ребёнка заболевание в основном носило характер хронического кожного процесса (атопический дерматит), на фоне которого, учитывая широкий ассортимент питания у детей старше года, вычленив все причинно-значимые аллергены редко представлялось возможным.

Таблица 10. Частота явных клинических реакций на приём различных продуктов по данным анамнеза детей с ПА в возрасте 1–3 года

Связь симптомов аллергии с приёмом определённых продуктов	Количество детей n=52	
	абс.	%
Продукты, содержащие белок коровьего молока	21	40,4
Овощи и фрукты	29	55,8
Продукты на злаковой основе	15	28,8
Морепродукты	7	13,5
Реакция на 2 и более вида продуктов	49	94,2

Кожные проявления у детей с ПА грудного и раннего возраста

Первые кожные симптомы ПА могут возникать рано — в первые недели и даже дни жизни, чаще всего они недостаточно специфичны. Это могут быть такие кожные проявления, как покраснение кожи, упорные опрелости, мелкопапулёзная сыпь. В дальнейшем, при прогрессировании заболевания, к 3–4 месяцам жизни формируются типичные признаки хронического аллергического поражения кожи — развивается атопический дерматит. В этом возрасте для него характерно преобладание экссудативного компонента воспаления. Атопический дерматит — это наиболее тяжёлый среди алергодерматозов у детей, так как он развивается в раннем возрасте и, в случае отсутствия адекватной терапии, отличается стадийностью течения, частыми рецидивами, сопровождается атопическими и другими поражениями внутренних органов, часто осложняется вторичной пиогенной инфекцией [6–9]. При этом известно, что «вклад» пищевой аллергии в проявления атопического дерматита тем значительнее, чем младше ребёнок [1].

Принято считать, что в младенческой стадии атопического дерматита поражается лицо, туловище, шея, разгибательные поверхности конечностей, в то время как кожа локтевых и коленных сгибов поражается при хронизации дерматита у детей постарше. Однако, как отмечается в согласительном документе АДАИР, «взрослая» локализация патологического процесса может встречаться и в первые годы жизни. Тем не менее сохраняет актуальность «классическое» деление атопического дерматита на стадии: младенческую, детскую и взрослую [9].

Первые симптомы заболевания появляются обычно не раньше 2–3 месяцев жизни, чаще между 3 и 6 месяцев жизни. Примерно у 60% больных атопический дерматит развивается на первом году жизни и у 90% — до 5 лет жизни.

Ведущим симптомом заболевания считается кожный зуд, который значительно снижает качество жизни и пациентов и их родителей. Уже в раннем возрасте может отмечаться сухость кожных покровов. В младенческую стадию заболевания высыпания локализуются прежде всего на лице в области щёк, при этом носогубный треугольник остаётся свободным от высыпаний. При прогрессировании процесса высыпания появляются на разгибательных поверхностях конечностей, а в тяжёлых случаях могут поражать всё тело. Часто поражается периаурикулярная область, что ведёт к появлению трещин в заушных областях. Этой стадии атопического дерматита свойственны экссудативные изменения на коже, что обозначается термином «детская экзема» (от греческого *εσσειο* — «закипание»). Вначале

возникает эритема с нечёткими границами, на фоне которой появляются мелкие отёчные папулы и микровезикулы, которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат, образуя участки мокнутия. На фоне острых воспалительных явлений появляются экскориации, корочки, чешуйки, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. По мере стихания обострения в очагах поражения появляется шелушение и участки депигментации [9]. Также развивается лимфаденопатия как реакция на аллергическое воспаление.

Детская стадия начинается в возрасте 2 лет. Кожный процесс меняет локализацию — высыпания локализуются прежде всего в локтевых и коленных сгибах, в зоне лучезапястных и голеностопных суставов, где имеются папулёзные высыпания, множественные расчёсы, образуются очаги лихенификации. Экссудативные проявления встречаются значительно реже. В этом периоде сухость кожи может усиливаться. У больных выявляется стойкий белый дермографизм.

В проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследовании, включавшем 462 ребёнка с ПА [5], в том числе 245 детей первого года жизни, показано, что развитию типичных кожных проявлений аллергии у детей первого года жизни часто предшествуют единичные высыпания, или элементы в виде лёгкой гиперемии кожи, упорных опрелостей, себореи волосистой части головы. Показано, что такие изменения возникали на первых месяцах жизни, а у 12,6% детей отмечались на 1–2 день после рождения.

Наиболее частые клинические проявления ПА у детей первого года жизни представлены в табл. 11.

Атопическое поражение кожи чаще начиналось с появления локализованной эритемы, на фоне которой возникали эритематозно-сквамозные пятна, мелкопластинчатое шелушение. В большинстве случаев кожные проявления аллергии сопровождались наличием таких диспептических расстройств, как обильное срыгивание и рвота, сильное беспокойство после еды, колики, жидкий стул или запор. Известно, что ранние гастроинтестинальные симптомы ПА могут предшествовать кожным проявлениям [14]. В нашем наблюдении в 10,2% случаев гастроинтестинальные проявления предшествовали появлению дерматита. Так, у 12 (4,9%) больных сразу после первого введения молочных продуктов вначале возникала рвота, и лишь через несколько дней, при продолжении питания молочной смесью, — типичные изменения кожи. У 13 (5,3%) детей началом заболевания явилась диарея, возникшая при переводе на искусственное вскармливание с использованием детских молочных смесей.

Таблица 11. Клинические проявления ПА у детей первого года жизни [5]

Характер патологии	Число детей n=245	
	абс.	%
Атопический дерматит		
Лёгкое течение	21	8,6
Среднетяжёлое течение	196	80,0
Тяжёлое течение	28	11,4
Гастроинтестинальные проявления		
Диарея	73	29,8
Запоры	89	36,3
Колики	53	21,6
Срыгивание и рвота	91	36,1
Отказ от приёма продукта	21	8,6
Респираторные симптомы		
Эпизоды бронхиальной обструкции, бронхиальная астма	6	2,4
Другие проявления, вероятно, связанные с ПА		
Дисфункция билиарного тракта	95	38,8
БЭН	45	18,4
Лактазная недостаточность	57	23,3
Мальабсорбция	21	8,6

В дальнейшем при отсутствии адекватной терапии диспептические расстройства сохранялись, и их усиление в большинстве случаев сопровождалось ухудшением состояния кожных покровов. Респираторные проявления ПА в виде бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ или бронхиальной астмы имели место у 6 (2,4%) пациентов первого года жизни [5].

Ранние гастроинтестинальные симптомы ПА могут проявляться как обильные срыгивания или рвота после приёма продукта, колики, функциональные запоры [10–16]. Около 40% детей 1-го года жизни, обследованных по поводу ГЭРБ, имели АБКМ и до 56% в тяжёлых случаях [12]. Частота запоров, связанных с АБКМ, составляет 28–70% [15, 16]. У 25% детей с умеренными или выраженными симптомами кишечных колик причиной становится АБКМ. Отказ от приёма продукта или беспокойство после еды также могут быть симптомами ПА [14].

Именно для детей первого года жизни являются типичными проявления **не IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергии**. Согласно классификации EAACI, к гастроинтестинальным проявлениям ПА, опосредованным клеточными реакциями, относят: индуцированные пищей проктит и энтероколит, проктоколит. При этом разделяют острые и хронические проявления энтероколита.

Энтероколит, индуцированный пищевыми белками (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome [FPIES]), классифицируется как не-IgE-опосредованная ПА, которая проявляется остро или хронически, в зависимости от дозы и частоты приёма пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [1]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [14, 16], в настоящее время дана характеристика и хроническому варианту течения заболевания [17].

Данное состояние встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных с энтероколитом, индуцированным пищевыми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (1–3 месяц) [17]. В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Клинические признаки индуцированного пищевыми белками энтероколита, приведённые как одна из форм аллергии на белки коровьего молока в руководстве по ведению детей с АБКМ Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, 2010) [14], даны в табл. 11.

Частота индуцированного пищевыми белками энтероколита оценена в проспективном (с участием 13 019 детей) исследовании Y. Katz с соавт. [18]. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного БКМ, составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространённость IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. К сожалению, имеется только одно такое масштабное эпидемиологическое исследование в Израиле, и результаты его не могут быть экстраполированы на другие популяции [19]. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаях, 16% детей развили проявления через 4 дня и 5 детей через 2–4 недели от начала введения БКМ [18].

Клиническая симптоматика FPIES включает симптомы непосредственно со стороны желудочно-кишечного тракта (профузная, многократно повторяющаяся рвота, зачастую сопровождающаяся профузной диареей и системным воспалительным ответом), так и их последствиями (дегидратация, вплоть до гиповолемического шока) [17, 20, 21].

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [17], следует подразделять следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес) и позднее (старше 9 мес) начало;
- по тяжести — лёгкое, среднетяжёлое и тяжёлое течение;

- по времени возникновения симптомов:
 - острый энтероколит (начало симптомов в пределах 1–4 часов), диарея в пределах 24 часов от введения продукта, обычно в пределах 5–10 часов, купирование симптомов через 24 часа элиминации, отсутствие задержки массо-ростовых показателей,
 - хронический энтероколит — симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами, характерна интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки массы тела, симптомы купируются через 3–10 дней элиминационной диеты;
- по наличию IgE: классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Ниже представлена клиническая характеристика индуцированного пищей энтероколитического синдрома (табл. 12).

Таблица 12. Индуцированный пищевыми белками энтероколит (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*). Клиническая характеристика [14]

Клинические проявления	Прогрессирующая диарея с присутствием крови Рвота, метеоризм Энтеропатия с потерей белка Задержка прибавки массы тела
Лабораторные данные	Кровь и лейкоциты в кале Повышение $\alpha 1$ -антитрипсина в кале Анемия Гипоальбуминемия Нормальный уровень IgE Метгемоглобинемия Лейкоцитоз при провокационной пробе
Возраст	От 1 дня до 1 года
Аллергены	Часто — несколько аллергенов БКМ, белок сои, овальбумин, казеин Курица, рис, рыба — у более старших детей
Патология	Колит Гиперплазия лимфоузлов Локальное повреждение ворсинок Эозинофильная инфильтрация <i>Laminarpropria</i>
Лечение	80% положительных результатов при применении высокогидролизированных казеиновых смесей В 15–20% случаев требуется назначение аминокислотных смесей, особенно при задержке роста В 2–5% случаев требуется на короткий срок парентеральное питание или стероиды Характерна высокая частота тяжёлых реакций на пищевую провокационную пробу

Помимо белков коровьего молока, наиболее значимыми аллергенами являются белки куриного яйца, сои и риса [17, 21, 22].

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 месяцев [17].

Ранее считалось, что развитие симптомов на фоне исключительно грудного вскармливания происходит исключительно редко и ограничивается отдельными клиническими случаями, которые объясняются попаданием минимальных количеств БКМ из питания матери через грудное молоко [23]. Однако в настоящее время накоплены данные, которые показывают, что среди детей с FPIES доля детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, может составлять 5% и более [24–26].

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями FPIES являются [27]:

1. Возраст ребёнка младше 2 лет при первом проявлении (часто, но не обязательно).
2. В результате воздействия провоцирующей пищи возникает повторяющаяся рвота, бледность, вялость в течение 2–4 ч. Симптомы длятся несколько часов и проходят, как правило, в течение 6 ч. Диарея возникает гораздо реже и позже (через 5–10 ч).
3. Отсутствие симптомов, характерных для IgE-опосредованных реакций.
4. Элиминация причинно-значимых белков из питания ребёнка приводит к устранению симптомов.
5. Повторный приём продукта или провокационная проба вызывают типичные симптомы в течение 2–4 ч. Наличие двух аналогичных эпизодов достаточно для окончательной постановки диагноза без провокационной пробы.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями [27]:

- Инфекционные болезни:
 - вирусный гастроэнтерит,
 - гастроэнтерит бактериальной (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*) этиологии,
 - зоонозы.
- Другие проявления гастроинтестинальной ПА:
 - другие формы не-IgE-опосредованной ПА (**энтеропатия, индуцированная пищевыми белками**),

- эозинофильная гастроинтестинальная патология,
- IgE-опосредованная гастроинтестинальная ПА (анафилаксия).
- Болезни пищеварительной системы:
 - ГЭРБ,
 - болезнь Гиршпрунга,
 - инвагинация,
 - кишечная непроходимость,
 - пилоростеноз,
 - целиакия,
 - дивертикул Меккеля,
 - некротизирующий энтероколит.
- Другие болезни, включая неврологические (эпилепсия, энцефалопатия), сердечно-сосудистые (врождённые пороки сердца, кардиомиопатия, нарушения ритма), интоксикации, врождённые метаболические нарушения.

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, не включена в классификацию ПА, приведённую в рекомендациях EAACI [1], в то время как данная форма присутствует в классификации клинических проявлений аллергии на БКМ WAO [14]. Отличительный признак энтеропатии — поражение ворсинок и связанный с этим синдром мальабсорбции. Следует отметить, что по основным клиническим признакам индуцированная пищевыми белками энтеропатия соответствует проявлениям хронической формы индуцированного пищей энтероколита. По всей видимости, дальнейшее изучение патогенеза не-IgE-опосредованных проявлений гастроинтестинальной ПА даст возможность или объединить, или более чётко разграничить эти две клинические формы и создать единую классификацию.

У детей раннего возраста аллергическая энтеропатия проявляется длительной диареей, рвотой, недостаточным набором веса, анемией, гипопроотеинемией. Наиболее часто встречается гиперчувствительность к БКМ, но возможно сочетание с сенсибилизацией к сое, яйцу, пшенице и другим продуктам.

Согласно современным представлениям, диагностическими критериями **энтеропатии, индуцированной пищевыми белками**, являются [27]:

1. Возраст ребёнка младше 9 мес при первых проявлениях.
2. Повторный приём провоцирующей пищи вызывает те же желудочно-кишечные симптомы при отсутствии других причин, в основном рвоту и отсутствие прибавки массы тела.
3. Подтверждение диагноза у ребёнка с помощью биопсии слизистой оболочки кишечника (повреждение ворсинок, гиперплазия крипт и воспаление).

4. Элиминационная диета с исключением причинно-значимых продуктов приводит к купированию симптомов в течение нескольких недель, однако полное восстановление ворсинок может занять несколько месяцев.

Дифференциально-диагностический поиск при **энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, включает те же состояния, что и при FPIES**, однако, учитывая характерные для энтеропатии проявления мальабсорбции, её следует дифференцировать также с такими заболеваниями, как аутоиммунная энтеропатия, протеин-теряющая энтеропатия, панкреатическая недостаточность, первичный иммунодефицит, лимфангиоэктазия кишечника, врождённая патология эпителия (как, например, болезнь цитоплазматических включений микроворсинок) [27].

Проктоколит, индуцированный пищевыми белками, — это не IgE-опосредованное заболевание, вызванное иммунным ответом против пищевых белков. Характерными признаками аллергического проктоколита являются наличие слизи и/или крови в стуле у внешне здорового младенца. Задержка прибавки массы тела не характерна для этого заболевания. Возможно развитие железодефицитной анемии. Наиболее частыми причинными факторами являются смеси на основе коровьего молока и сои, при этом синдром может развиваться и у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании [24]. Элиминация из питания ребёнка и/или кормящей матери продуктов, содержащих БКМ (и сои), приводит к исчезновению явного кровотечения в течение 72 часов.

Диагностическими критериями **проктоколита, индуцированного пищевыми белками**, являются:

1. Наличие небольшого количества крови в стуле у ребёнка при отсутствии других клинических симптомов.
2. Исчезновение симптомов после исключения всех причинно-значимых белков.
3. Исключение других возможных причин ректального кровотечения.

Аллергический проктит может иметь клинические проявления, характерные для болезни Гиршпрунга [28]. При этом для аллергического проктита характерна более ранняя манифестация болезни — средний возраст начала симптоматики $3,1 \pm 1,5$ мес по сравнению с $1,4 \pm 0,9$ мес у детей с болезнью Гиршпрунга. Предложены дифференциально-диагностические критерии между тремя формами не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА (индуцированный пищевыми белками энтероколит, индуцированная пищей энтеропатия и проктоколит, индуцированный пищевыми белками) при проведении провокационной пробы причинно-значимым продуктом: для синдрома энтероколита (FPIES)

характерны рвота через 4–6 ч, диарея через 5–8 ч; для индуцированного пищевыми белками аллергического проктоколита — ректальное кровотечение через 6–72 ч; для индуцированной пищей энтеропатии — рвота и/или диарея через 40–72 ч [27].

IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции, вызванные приёмом пищи и относящиеся к реакциям немедленного типа, могут проявляться такими симптомами, как тошнота, рвота, боли в животе и диарея, возникающие непосредственно после употребления причинно-значимого продукта или в течение первых 2 ч (для диареи возможно несколько позже). Помимо этих симптомов у детей раннего возраста встречаются такие изолированные признаки, как беспокойство после еды, обильное срыгивание, отказ от приёма пищи [14].

При IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях определению причинно-значимых пищевых аллергенов способствует выявление специфических IgE к пищевым белкам.

Вторичная лактазная недостаточность у детей с ПА

Повышенная экскреция углеводов с калом достаточно часто встречается у детей с ПА и рассматривается как вторичная дисахаридазная недостаточность на фоне имеющегося аллергического воспаления слизистой оболочки тонкой кишки [29]. Известно, что лактазная недостаточность (при вторичном её характере) — первый признак повреждения щёточной каймы энтероцитов. Используемый нами метод, позволяющий оценить не только уровень лактозы, но и экскрецию других углеводов, даёт возможность более полно оценить состояние кишечной стенки.

Определение экскреции углеводов с калом детям первого года жизни с кожной (атопический дерматит) и кожно-гастроинтестинальной формой ПА [5] показало, что у 5 (15,5%) из обследованных детей диарейный синдром с характерной клинической картиной лактазной недостаточности (многократный жидкий пенистый стул) был первым проявлением АБКМ. Данные экскреции углеводов с калом, полученные при обследовании детей с пищевой аллергией первого года жизни, представлены в табл. 13.

Общий уровень углеводов кала у детей с ПА в среднем был выше нормы, при этом в группе больных с кожно-гастроинтестинальной формой ПА статистически значимо отличался как от нормальных показателей, так и от средних показателей у детей с изолированной кожной формой. Повышенная экскреция лактозы отмечалась у 21 (63,6%) из обследованных детей, при этом статистически значимо чаще — у детей с кожно-гастроинтестинальной формой (89,5%), чем с кожной (33,3%). Интересно, что

Таблица 13. Экскреция углеводов с калом у детей с пищевой аллергией первого года жизни [5]

Показатели	Дети с ПА		Здоровые дети [29]	Сравнение между группами, значение <i>p</i>
	Кожные проявления <i>n</i> =15	Кожно-гастроинтестинальные проявления <i>n</i> =18		
рН кала, $M \pm m$	5,8±0,04	5,3±0,16	6,2±0,2	$p_{1-3, 2-3} < 0,05$
Общие сахара, $M \pm m$	0,23±0,8	2,41±0,09	0,15±0,02	$p_{1-2, 2-3} < 0,001$
Лактоза				
$M \pm m$	0,05±0,001	0,99±0,15	0,07±0,02	$p_{1-2, 2-3} < 0,001$
Повышенный уровень	33,3%	89,5%	32%	$p_{1-2, 2-3} < 0,001$
Глюкоза				
$M \pm m$	0,15±0,03	0,31±0,07	0,05±0,02	$p_{1-2, 2-3, 1-3} < 0,001$
Повышенный уровень	40%	44,4%	23%	—
Галактоза				
$M \pm m$	0,1±0,02	0,29±0,08	0	$p_{1-2} < 0,001$
Повышенный уровень	40%	63,2%	—	—
Мальтоза				
$M \pm m$	0,016±0,04	0,021±0,01	0	$p_{1-2} < 0,001$
Повышенный уровень	46,7%	55,6%	—	—
Фруктоза				
$M \pm m$	0	0,13±0,09	0	—
Повышенный уровень	—	22,2%	—	—
Ксилоза				
$M \pm m$	0	0,59±0,015	0	—
Повышенный уровень	—	72,2%	—	—

у детей с ПА достаточно часто как при кожной, так и при кожно-гастроинтестинальной форме проявлений отмечалась повышенная экскреция моносахаров (глюкозы, галактозы, мальтозы и фруктозы), что отражает, по сути, снижение всасывательной функции кишки. Повышенный уровень ксилозы, являющейся продуктом микробного метаболизма, может являться косвенным признаком нарушений в составе кишечного биоценоза и отмечался только у детей с кожно-гастроинтестинальной формой ПА [5].

Респираторная ПА у детей раннего возраста чаще проявляется бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и может быть связана с реакцией на БКМ. Сравнительно редко развиваются такие проявления, как крапив-

ница и аллергический отёк. Известны случаи развития анафилактического шока, апноэ у младенцев при употреблении коровьего молока [30].

В 1960 г. D. C. Heiner и J. W. Sears сообщили о синдроме у детей раннего возраста, который включает в себя эпизоды пневмонии, сопровождающиеся лёгочными инфильтратами, гемосидерозом, желудочно-кишечным кровотечением, железодефицитной анемией и астеническим синдромом. Симптомы заболевания (в настоящее время наиболее распространённый термин — **синдром Гейнера**), как правило, появляются в возрасте от 1 до 9 мес и наиболее часто представлены кашлем, свистящим дыханием, кровохарканьем, затруднением носового дыхания, рецидивирующими отитами, лихорадкой, анорексией, болями в животе, диареей, наличием крови в стуле. При рентгенографическом исследовании выявляются инфильтраты в лёгочной ткани. У некоторых больных отмечена лимфоидная гипертрофия, проявляющаяся спленомегалией, гипертрофией аденоидов или миндалин. Характерная особенность этих больных — повышение титров преципитиновых антител к белкам коровьего молока, обнаружение сидерофагов в бронхоальвеолярном секрете или биоптате лёгких, иногда выявляются эозинофилия, анемия, повышение уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови.

Это редкое заболевание наиболее часто связывают с гиперчувствительностью к БКМ, однако описаны случаи возникновения синдрома Гейнера после употребления в пищу сои, яйца, свинины. После исключения из питания молока отмечается значительное улучшение состояния и исчезновение симптомов и инфильтрата в течение недели, при этом улучшение состояния настолько выражено, что большинство больных отказываются от проведения провокационной пробы. У больных, у которых проводился провокационный тест, симптомы заболевания появлялись вновь. Описан случай, когда после двухлетнего исключения молочных продуктов симптомы заболевания появились через 2 мес после начала употребления молока. Синдром Гейнера следует предположить у ребёнка с необъяснимым лёгочным инфильтратом, имеющего в анамнезе аллергические реакции с повышенным уровнем преципитинов к белкам коровьего молока и исчезновением симптомов при элиминации коровьего молока.

Клинические проявления ПА у детей 1–3 лет в большинстве случаев носят более выраженный и нозологически определённый характер по сравнению с детьми первого года жизни. Наиболее частым кожным проявлением ПА в нашем наблюдении по-прежнему оставался атопический дерматит, который у 28,8% больных имел торпидное течение без эпизодов ремиссии заболевания [5]. В этой возрастной группе оказалось

больше, чем в группе детей первого года жизни, больных с тяжёлым течением атопического дерматита, гастроинтестинальными нарушениями, сопровождавшимися развитием синдрома мальабсорбции, который встречался в данной группе в 15,4% — статистически значимо чаще по сравнению с группой детей первого года жизни (8,6%) ($p < 0,01$).

Чаще, чем на первом году жизни, встречались такие симптомы, как зуд глаз и чихание после приёма определённых продуктов. У 36,5% детей ПА сочеталась с реакцией на аллергены жилища и пыльцу. Данные представлены в табл. 14.

Таблица 14. Характер патологии у детей с пищевой аллергией 1–3 лет

Характер патологии	Число детей n=52	
	абс.	%
Основной диагноз		
Атопический дерматит	50	96,2
лёгкое течение	2	3,8
среднетяжёлое течение	34	65,4
тяжёлое течение	14	26,9
Бронхиальная астма		
среднетяжёлое течение	2	3,8
Сопутствующая патология		
Атопический дерматит	2	3,8
Отёк Квинке	7	13,5
Лекарственная аллергия	12	23,1
Дисфункция билиарного тракта	47	80,8
Гастродуоденит	3	5,8
Хронические запоры, дискинезия кишечника	7	13,5
Мальабсорбция	8	15,4

Особенности клинических проявлений ПА у детей в возрастных группах старше 3 лет

Обследование 165 детей с пищевой аллергией старше 3 лет [5] показало, что наиболее сложная в плане ведения категория больных в данном наблюдении — больные с длительным анамнезом аллергического заболевания, в основном это были дети с атопическим дерматитом, который к этому возрасту приобретает торпидное течение и характеризуется хроническим поражением кожи с лихенизацией и выраженным зудом. Тяжесть дерматита у данной категории детей была обусловлена не только поливалентной пищевой сенсibilизацией, но и присоединившейся аллергией к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также бактериаль-

ной сенсibilизацией [27]. У 35,6% и 23,1% детей старших возрастных групп соответственно атопический дерматит сочетался с бронхиальной астмой. Данные представлены в табл. 15.

Таблица 15. Характер патологии у детей с пищевой аллергией старших возрастных групп

Характер патологии	Возрастные группы			
	III 3–10 лет n=87		IV 10–17 лет n=78	
	абс.	%	абс.	%
Основной диагноз				
Бронхиальная астма	46	52,9	47	60,3
среднетяжёлое течение	23	26,4	25	32,1
тяжёлое течение	21	24,1	22	28,2
Атопический дерматит	30	34,5	17	21,8
среднетяжёлое течение	12	13,8	7	8,9
тяжёлое течение	15	17,2	10	12,8
Аллергический ринит	18	20,7	9	11,5
Аллергическая крапивница	2	2,3	4	5,1
Сопутствующая патология				
Атопический дерматит	37	42,5	21	26,9
Дискинезия желчевыводящих путей	57	65,5	62	79,5
Хронический гастрит	34	39,1	31	39,7
Лекарственная аллергия	68	87,2	71	91,0
Целиакия	2	2,3	—	—

Диетологический анамнез у детей в старших возрастных группах (3–10 лет и 10–17 лет) во всех случаях позволял выявить несколько причинно-значимых продуктов, связь симптомов аллергии с приёмом которых была очевидна или вероятна (табл. 16, 17).

Таблица 16. Связь симптомов аллергии с приёмом отдельных групп продуктов по данным анамнеза у детей с пищевой аллергией в возрасте 3–10 лет

Связь симптомов аллергии с приёмом определённых продуктов	Количество детей n=87	
	абс.	%
Продукты, содержащие белок коровьего молока	11	12,6
Овощи и фрукты	60	69,0
Продукты на злаковой основе	23	26,4
Морепродукты	15	17,3
Реакция на 2 и более вида продуктов	87	100

Таблица 17. Связь симптомов аллергии с приёмом отдельных групп продуктов по данным анамнеза у детей с пищевой аллергией в возрасте 10–17 лет

Связь симптомов аллергии с приёмом определённых продуктов	Количество детей n=78	
	абс.	%
Продукты, содержащие белок коровьего молока	5	15,4
Овощи и фрукты	75	96,2
Продукты на злаковой основе	17	21,8
Морепродукты	41	52,6
Реакция на 2 и более вида продуктов	78	100

Однако следует отметить, что, согласно данным анамнеза, элиминации данных продуктов из питания в большинстве случаев не было достаточно для ремиссии заболевания, что говорило о необходимости аллергологического обследования, в том числе для выявления всех причинно-значимых факторов, а также комплексного лечения.

Независимо от характера ведущей аллергической патологии и особенностей сенсibilизации к моменту обследования в группах детей 3–10 и 10–17 лет в подавляющем большинстве случаев ПА отмечалась в анамнезе на первом году жизни как дебют аллергии — в 91,3% и 89,7% соответственно.

Анализ клинической значимости реакций на отдельные группы продуктов у детей с ПА различного возраста показал, что с возрастом уменьшается частота клинических реакций на продукты, содержащие БКМ ($p>0,05$), однако возрастает частота реакций на овощи и фрукты, также увеличивается частота реакций на морепродукты (рис. 7).

Во всех группах детей старше года статистически значимо чаще ($p<0,01$), чем на первом году жизни, отмечались реакции на 2 и более продуктов.

Отдельная категория больных — это дети с бронхиальной астмой и поллинозом, у которых проявления ПА носили эпизодический характер и зачастую были обусловлены перекрёстной сенсibilизацией с пыльцевыми и эпидермальными аллергенами.

Гастроинтестинальная симптоматика присутствовала у большинства обследованных детей старших возрастных групп. Боли в животе отмечались более чем у половины больных старших возрастных групп (55,2% и 52,6%) с преимущественной локализацией в эпигастрии, в области правого подреберья и по ходу кишечника. При этом 2/3 детей связывали болевой синдром с употреблением определённых продуктов пита-

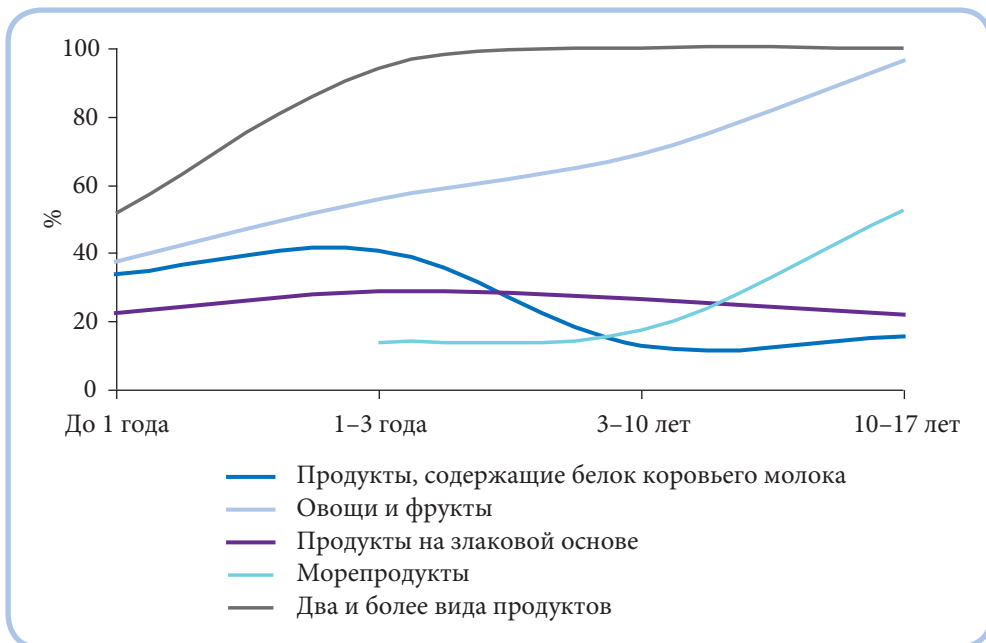


Рис. 7. Частота выявления причинно-значимой связи симптомов пищевой аллергии с определёнными продуктами питания по данным анамнеза

ния. Болезненность при пальпации живота, чаще в гастродуоденальной области, выявлялась у 56,3% и 62,9% больных, положительные «пузырные» симптомы определялись в 55,2% и 57,7% случаев. Отмечались также метеоризм, рвота на фоне болей в животе, тошнота после еды.

Дискинетический синдром кишечника в виде неустойчивого стула отмечался у 21,8% и 19,5% детей, склонность к запорам — у 32,2% и 24,4% детей старших возрастных групп [5].

Говоря о гастроинтестинальной ПА, характерной для детей более старшего возраста, следует отметить оральный аллергический синдром, как часто встречающееся состояние у детей с поллинозом, и эозинофильную гастроинтестинальную патологию [1].

Оральный аллергический синдром (ОАС) — реакция гиперчувствительности на продукты растительного происхождения у детей, ранее сенсибилизированных к пыльце (другие названия: синдром пищевой аллергии, ассоциированный с пыльцой, — *Pollen food allergy syndrome*, или контактная крапивница oroфарингеальной области — *Contact urticaria of the oropharyngeal sites*) [1, 30, 31]. В основе ОАС лежит феномен перекрёстной реактивности между ингаляционными и пищевыми растительными аллергенами, возникающий из-за схожести аминокислотной

последовательности и пространственной конфигурации белковых молекул [32]. Ведущие проявления ОАС: зуд, жжение слизистой рта, обусловленные ангиоотёком губ, языка, мягкого нёба, глотки, нередко сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах. В большинстве случаев симптомы возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого продукта и обычно недолгительны, спонтанное улучшение, как правило, наступает спустя 10–30 минут. Причинные аллергены являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления, однако 5% пациентов могут впоследствии развить системные реакции (тошноту, рвоту, абдоминальные боли, обструкцию верхних дыхательных путей вплоть до анафилаксии) [30, 31]. Вопросы перекрёстной пищевой аллергии подробно рассмотрены в соответствующем разделе.

Эозинофильная гастроинтестинальная патология относится к реакциям на пищу смешанного типа [1]. В зависимости от локализации процесса выделяют такие клинические формы, как эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит. Однако в ряде случаев эозинофильное воспаление может затрагивать все отделы гастроинтестинального тракта. В тех случаях, когда при эозинофильной гастроинтестинальной патологии превалируют не-IgE-опосредованные механизмы реакций замедленного типа, связь симптомов с пищей неочевидна, и выявление причинно-значимых пищевых продуктов затруднено. В связи с этим дети длительно наблюдаются как больные гастроэнтерологического профиля. Отличительными признаками этих больных являются:

- наличие аллергологического анамнеза (у 70% больных);
- отсутствие эффекта от обычной терапии.

Для диагностики могут применяться такие методы, как определение катионных белков эозинофилов, эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (EPO) и так называемый major basic protein (MBP) — основной щелочной белок. Однако для окончательного подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптата с обнаружением не менее 15 эозинофилов в поле зрения при эозинофильном эзофагите и более высоких количеств эозинофилов при другой эозинофильной патологии [33, 34].

Эозинофильный эзофагит

Увеличение заболеваемости эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) отмечают многие авторы. По данным Prasad и соавт., заболеваемость среди взрослых увеличилась с 0,86 на 100 000 в 1976–1985 гг. до 8,78 на

100 000 в 1996–2006 гг. [35]. Исследование Liacouras с соавт., включающее 381 ребёнка с ЭоЭ, наблюдаемых в 1994–2003 гг., показало 70-кратное увеличение числа диагностированных случаев ЭоЭ в период с 1994 до 2003 г. [36]. Noel и соавт. продемонстрировали 4-кратное увеличение заболеваемости у детей за период с 2000 по 2003 г. [37].

Частота ЭоЭ у пациентов с IgE-опосредованными реакциями на пищу значимо выше, чем в популяции (4,7% по сравнению с 0,04% соответственно). Наиболее часто в качестве причинно-значимых продуктов выступают молоко, соя, яйца, зерновые, мясо [38].

Генетическая предрасположенность к ЭоЭ играет существенную роль и определяется мутациями в генах, ответственных за синтез компонентов соединительной ткани, филагтрина [39], хемокина эозинофилов (eotaxin-3) [40, 41], а также цитокина TLSP, участвующего в Th2-ответе дендритных клеток [39, 41, 42].

Согласно современным представлениям, патогенез формирования ЭоЭ при ПА заключается в следующем: на фоне генетической предрасположенности и/или рефлюксной болезни пищевая сенсibilизация приводит к нарушению эпителиального барьера и влияет на микробиоту. Антигенпрезентирующие клетки могут мигрировать в региональные лимфатические узлы, где они стимулируют специфический Т-клеточный ответ на пищевые белки. При этом пищевые белки могут индуцировать Т-клеточный ответ как посредством презентации антигена дендритными клетками, так и за счёт активации эозинофилов. Дегрануляция эозинофилов с высвобождением токсичных белков и цитокинов, направленная на защиту от проникновения патогенов, при ЭоЭ вызывает повреждение тканей, способствует фиброзу и хронизации воспалительного процесса [43].

В то время как о высокой значимости ингаляционных аллергенов у больных с ЭоЭ хорошо известно, патогенетические механизмы их воздействия недостаточно ясны. Показано, что для ЭоЭ характерна та же сезонность, что и для поллиноза; предполагается, что имеет значение заглатывание пыльцы в сезон цветения [41, 44, 45]. Есть данные, что мононуклеары больных ЭоЭ показывают значимо более высокий уровень IL-5 и IL-13 под воздействием ингаляционных аллергенов в сравнении со здоровыми даже при отсутствии IgE-сенсibilизации к этим аллергенам [46].

Проявления ЭоЭ могут быть аналогичны манифестации гастроэзофагальной рефлюксной болезни, однако дифференциально-диагностическим признаком считают отсутствие ответа на антирефлюксную терапию. Рвота, отказ от еды и абдоминальные боли более характерны

для ЭоЭ, кроме того, возможны анемия (вследствие скрытого кровотечения), потеря веса, ахалазия, дисфагия, аллергические симптомы, при эозинофильном воспалении в субэпителиальных и мышечных слоях пищевода возможно развитие стриктур.

Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная эозинофилия слизистой оболочки пищевода на всём её протяжении. Гистологический диагностический критерий ЭоЭ — как минимум 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа (при разрешении $\times 400$) в одном биоптате слизистой оболочки пищевода [47, 48].

Согласно разработанному ESPHAN алгоритму [33], всем пациентам с эозинофилией слизистой оболочки пищевода необходимо провести пробный курс лечения препаратами из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 2 мес. Повторная ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендована всем детям, даже с исчезновением симптомов [33]. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением классифицируются как имеющие либо ГЭРБ, либо ИПП-чувствительную эозинофилию пищевода. Однако, согласно тем же рекомендациям, лечение ИПП может быть остановлено раньше у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приёма пищи с нарушениями развития ребёнка), если не наступает улучшения в ответ на терапию, во избежание неоправданного откладывания постановки диагноза и начала лечения.

Несмотря на то, что эозинофильный эзофагит в настоящее время относится к заболеваниям со смешанным патогенезом — «смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции» [1] и чаще встречается у лиц с IgE-опосредованной аллергией, консенсус аллергологов на основании всех имеющихся данных исследований сделал вывод, что патогенетические механизмы развития эозинофильного эзофагита отличаются от механизмов IgE-опосредованных реакций на пищу, и предлагает рассматривать его как в основном не-IgE-опосредованную патологию [43].

Эозинофильный гастроэнтерит встречается в любом возрасте и проявляется такой неспецифической симптоматикой, как абдоминальные боли, рвота, диарея, потеря массы тела, мелена и т. д. В биоптате слизистой оболочки желудка и кишечника выявляется эозинофильная инфильтрация, возможна также эозинофилия в периферической крови. Необходимо помнить, что эозинофилы обнаруживаются в слизистой ЖКТ и при ряде других заболеваний (паразитарные инфекции, воспалительные заболевания кишечника). Диагноз эозинофильного гастроэнтерита устанавливается только после исключения этих заболеваний [49].

Эозинофильный колит встречается как изолированная патология, так и в сочетании с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, лимфоидным колитом [50–52].

Считается, что эозинофильный колит чаще встречается у взрослых, чем у детей, тем не менее, в настоящее время растёт количество публикаций о случаях этой патологии у детей. В работе U. Grzybowska-Chlebowczyk и соавт. проанализировано 43 случая эозинофильного колита в детском возрасте [51]. Наиболее частым клиническим проявлением изолированного эозинофильного колита были абдоминальные боли (у 54,5%) и диарея (у 39,1% — с кровью). Снижение индекса массы тела было более характерно для сочетания эозинофильного воспаления толстой кишки с болезнью Крона (у 45,5%) и лимфоидным колитом (50%) и реже встречалось при изолированном эозинофильном колите (13%). В обследованной группе повышенный уровень общего IgE был выявлен у 39,5% детей, специфические IgE к пищевым аллергенам (в основном, к белкам коровьего молока и яйца) — в 11,6% случаев. Есть данные, что в 50–75% случаев эозинофильного колита присутствует коморбидность с аллергическими заболеваниями, особенно с пищевой аллергией на белок коровьего молока, сои, арахиса [51]. По мнению авторов статьи, значительная эозинофилия в толстой кишке, ассоциированная с высоким уровнем общего IgE, указывает на то, что эозинофильный колит — проявление аллергии, однако независимо от наличия повышенного уровня IgE в крови все больные с эозинофильным колитом требуют аллергологического обследования [51].

В нашем наблюдении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проявления ПА у детей старших возрастных групп носили только сочетанный характер с вовлечением в аллергический процесс двух и более систем, с возрастом уменьшалась доля кожно-гастроинтестинальной формы ПА за счёт возрастания частоты сочетанных проявлений ПА с участием респираторной системы — до 57,5% и 62,9% в старших возрастных группах (рис. 8).

Таким образом, клинические формы ПА у детей разнообразны, что обусловлено полиорганным характером патологического процесса. По нашим данным, изолированные проявления ПА встречаются достаточно редко даже в раннем возрасте (у детей до года с частотой 19,2% — кожные и с частотой 4,2% — гастроинтестинальные проявления, у детей 1–3 лет 3,8% — кожные проявления). Общая частота гастроинтестинальных проявлений аллергии в целом по всей обследованной группе 462 детей с различными формами ПА в возрасте от 1 месяца до 17 лет составляла 84,4% и не имела значимых возрастных различий [5]. Высокая

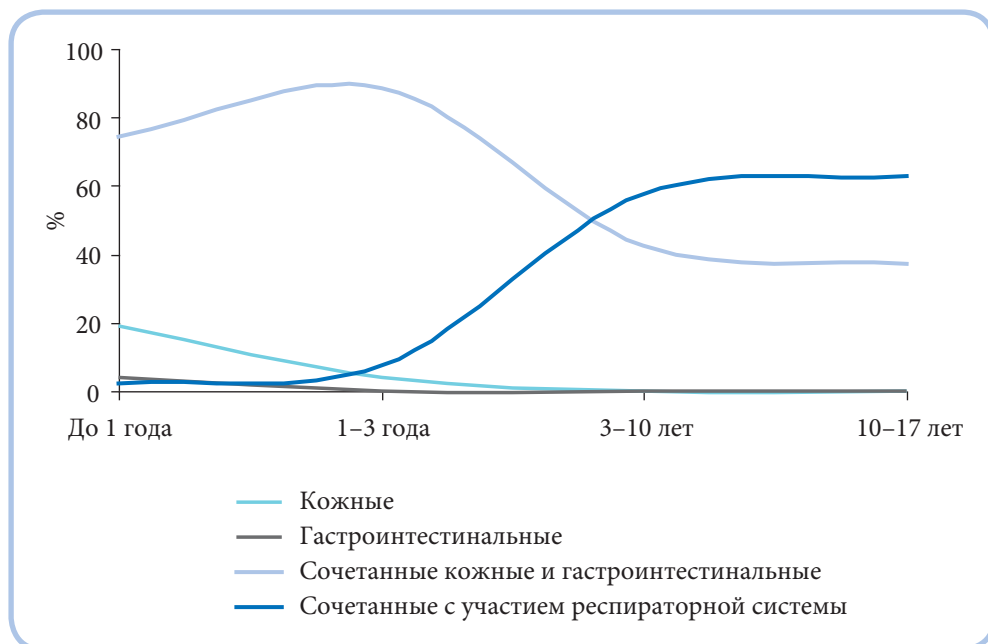


Рис. 8. Клинические формы пищевой аллергии у детей разных возрастных групп [5]

частота выявления клинических и субклинических нарушений со стороны пищеварительных органов у детей с ПА могут трактоваться двояко: с одной стороны, существующие у ребёнка нарушения функции органов пищеварения, такие, например, как дискинезия желчных путей на фоне врождённой деформации желчного пузыря, низкая секреция соляной кислоты в желудке и др., приводят к несостоятельности полостного пищеварения. В свою очередь, накопление нерасщеплённых макромолекул в просвете кишки может вести к избыточному поступлению их во внутреннюю среду и развитию сенсибилизации. С другой стороны, при наличии ПА реакция органов пищеварения на энтерально поступающий аллерген может выражаться в нарушениях дискинетического или воспалительного характера, способствующих дальнейшей сенсибилизации. Таким образом, замыкается патологический порочный круг, который приводит к прогрессированию аллергического процесса, расширению спектра непереносимых продуктов и утяжелению течения заболевания. Важный фактор для такого неблагоприятного развития событий — несостоятельность кишечного барьера, собственно, проницаемость его для макромолекул.

Анализ этиологической структуры ПА у детей разного возраста, проведённый с учётом анамнестических данных и характера сенсибилиза-

ции по данным определения уровня специфических иммуноглобулинов, показал, что пищевая сенсibilизация имеет возрастные особенности. В первую очередь следует отметить, что при внимательном анализе анамнестических данных связь первых симптомов ПА с определённым продуктом с высокой долей вероятности может быть установлена у 46,1% детей с ПА. Основной пищевой аллерген раннего детского возраста — это БКМ.

Однако при множественном характере сенсibilизации анамнестических данных оказывается недостаточно для выявления всех причинно-значимых факторов и составления адекватного элиминационного рациона, в связи с этим у этих детей возрастает значение лабораторных методов диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, 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.
2. Детская аллергология. / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М.: Гэотар-медиа, 2006. — 688с.
3. Балаболкин И.И., Карсыкбекова Л.И., Ахмеджанова С.Б., Субботина О.В. Состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с пищевой аллергией / Сб.: Диагностика, патогенез и лечение пищевой аллергии. — Рязань, 1990. — С. 25–28.
4. Дворяковский И.В., Мамедова Р.Ю., Никитина И.П., Дворяковская Г.М. Состояние желчевыводящих путей и поджелудочной железы у детей с аллергодерматозами // Вопросы охраны материнства и детства. — 1988. — № 7. — С. 8–10.
5. Макарова С. Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2008. — 369 с.
6. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 238 с.
7. Кудрявцева А.В., Катосова Л.К., Балаболкин И.И., Асеева В.Г. Роль золотистого стафилококка при атопическом дерматит у детей // Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 32–37.
8. Кунгуров Н.Б., Смолкин Ю.С., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В. Атопический дерматит: типы течения и катамнез // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 9–12.
9. Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. — 222 с.
10. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Mar;30(2):149–158. DOI: 10.1111/pai.13000. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30403301.
11. Indrio F et al. Gut motility alterations in neonates and young infants. 2013.
12. Vandenplas Y, et al. Pediatric GER clinical practice guidelines: NASPGHAN-ESPGHAN. 2009.
13. Carroccio A, et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. 2005.

14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):57–161.
15. Vandenas Y, et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. 2012.
16. Dehghani SM, et al. The Role of Cow's Milk Allergy in Pediatric Chronic Constipation: A Randomized Clinical Trial. 2012.
17. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma, and immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017. Available from: <http://fpies.org/images/FPIESGuidelines.pdf>.
18. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011;127,647–653.
19. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current opinion in pediatrics.* 2012;24:739–745.
20. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the niaid-sponsored expert panel report. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126,1105–1118.
21. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829–835.
22. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology.* 2006;17:351–355.
23. Monti G, Castagno E, Liguori SA, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2011;127:679–680.
24. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE-gastrointestinal allergies in breastfed infants — An EAACI Position Paper. *Allergy.* 2020;75:14–32. DOI: 10.1111/all.13947.
25. Hill DJ, Hosking CS. The cow milk allergy complex: overlapping disease profiles in infancy. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(1):1–12.
26. Petrus N, Schoemaker A-F, van Hoek MW, et al. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):759–765.
27. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:6–17.
28. Lee JH, Choe YH, Lee SK, et al. Allergic proctitis and abdominal distention mimicking Hirschsprung's disease in infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1784–9.
29. Боровик Т.Э. Медико-биологические основы диетотерапии при пищевой непереносимости у детей раннего возраста: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1994. — 238 с.
30. Vargiu A, Vargiu G, Locci F, et al. Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy.* 1994;49:386–387.
31. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70:1079–1090.
32. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78–88. DOI: 10.1097/DER.000000000000087.

33. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschke LR, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107–118. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
34. Ridolo E, Melli V, De' Angelis G, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:17.
35. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1055–1061. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
36. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1198–1206. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2.
37. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):940–941. DOI: 10.1056/nejm200408263510924.
38. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016.
39. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Co-ordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol.* 2010;184:4033–41.
40. Guarino MPL, Cicala M, Behar J. Eosinophilic esophagitis: new insight in pathogenesis and therapy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):66–77.
41. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116:536–47.
42. Sherill JD, Gao P, Stucke EM, et al. Variation of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:160–5.
43. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity: Review initiated by the EAACI Eosinophilic Esophagitis Interest Group Allergy. 2016;71(5):611–620. DOI: 10.1111/all.12846.
44. Blanchard C. Molecular pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:321–7.
45. Ridolo E, Montagni M, Olivieri E, et al. Eosinophilic esophagitis: which role for food and inhalant allergens? *Asia Pac Allergy.* 2012;2:237–41.
46. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1934–41.
47. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
48. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol.* 2013;48(1):81–85. DOI: 10.1007/s00535-012-0608-x.
49. Ridolo E, Melli V, De' Angelis G, Martignago I. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: an update. *Clin Mol Allergy.* 2016;14:17.
50. Inamura H, Kashiwase Y, Morioka J, et al. Accumulation of mast cells in the interstitium of eosinophilic colitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(5):228–30.
51. Grzybowska-Chlebowczyk U, Horowska-Ziaja S, Kajor M, et al. Eosinophilic colitis in children. *Advances in Dermatology and Allergology / Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2017;34(1):52–59. DOI: 10.5114/ada.2017.65622.
52. Камалова А.А., Гарина Г.А. Эозинофильный колит у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99. — № 5. — С. 149–154.

9.7. Пищевая аллергия и вегетарианство

Растущая популярность ограничительных диет, основанных на исключении или ограничении потребления белка животного происхождения, стала причиной изучения влияния таких диет на формирование и течение пищевой аллергии. Составление рациона у детей-вегетарианцев сопровождается исключением определённых продуктов питания и увеличением объёма других. Так, при соблюдении лакто-ово-вегетарианской диеты из рациона исключаются мясо, рыба и морепродукты, а объём потребления молочных продуктов и яиц увеличивается. При веганской диете из диеты исключают все продукты животного происхождения, увеличивая при этом потребление фруктов, овощей, злаковых и бобовых [1].

Существует представление, что вегетарианская диета может сыграть роль в предотвращении пищевой аллергии в результате потребления большого количества антиоксидантов с фруктами и овощами [2]. В то же время, согласно другим исследованиям, показано, что избыточное потребление аллергенов фруктов и овощей может вызывать пищевую аллергию у подростков и взрослых [3, 4]. В небольшом исследовании в Тайване отмечено, что вегетарианцы могут иметь перекрёстную пищевую аллергию к белку креветки в связи с первичной сенсibilизацией к клещу домашней пыли [5].

В исследовании, проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с участием 129 детей, получавших различные вегетарианские типы питания, и 81 ребёнка на смешанном питании [6], изучалась частота сенсibilизации к пищевым белкам в обеих группах и частота аллергических реакций на пищу в группе детей-вегетарианцев. Клинические реакции на приём пищевых продуктов среди детей-вегетарианцев отмечались в 65,1% случаев. Наиболее частые проявления ПА в результате приёма причинно-значимых пищевых триггеров — кожные высыпания, которые отмечались у 51,1% детей. Среди причинно-значимых продуктов были молочные продукты, куриные яйца, овощи (морковь, сельдерей) и фрукты (киви, персики, цитрусовые). Пищевая аллергия к белку коровьего молока в анамнезе отмечалась у 17,7% детей-вегетарианцев.

Частота сенсibilизации к одному или нескольким пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев значимо не отличалась от детей на смешанном рационе (19,4% против 17,3%, $p=0,71$) [7]. Однако вероятность наличия сенсibilизации к яичному белку у детей-вегетарианцев оказалась выше, а к пшенице наоборот — выше у традиционно питающихся детей (табл. 18).

Таблица 18. Частота выявления повышенного уровня IgE к пищевым аллергенам у детей на различных типах питания

Пищевой аллерген	Дети-вегетарианцы (n=129)					Дети группы сравнения (n=81)	OR (95% CI)	p*
	Полу-вегетарианцы (n=12)	Лакто-ово-вегетарианцы (n=20)	Лакто-вегетарианцы (n=82)	Веганы (n=15)	Всего, %			
Коровье молоко	1 (0,7%)	5 (3,9%)	9 (7%)	1 (0,7%)	16 (12,4%)	10 (12,3%)	1 (0,4; 2,4)	0,99
Яичный белок	1 (0,7%)	5 (3,9%)	6 (4,6%)	1 (0,7%)	13 (10,1%)	7 (8,6%)	1,2 (0,4; 3,3)	0,74
Говядина	0	0	0	0	0	0	—	—
Свинина	0	0	0	0	0	0	—	—
Курица	0	0	0	0	0	0	—	—
Рыба (треска)	0	0	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	—	—
Пшеница	1 (0,7%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	6 (4,6%)	4 (4,9%)	0,9 (0,2; 3,8)	0,91
Соя	2 (1,5%)	3 (2,3%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	7 (5,4%)	0	—	—

Примечание: * критерий статистической значимости различий в частоте сенсibilизации между группой детей-вегетарианцев и традиционно питающимися детьми.

Корреляционный анализ показал слабую ассоциацию между потреблением вегетарианских типов питания и уровнем sIgE только в отношении сенсibilизации к сое ($r=0,22$, $p<0,05$). В отношении других пищевых белков корреляции отсутствовали.

В группе детей-вегетарианцев обнаружена сенсibilизация 3 класса к белку коровьего молока и яичному белку, а сенсibilизация к сое выявлена у 5,4%. В то же время анализ полученных данных показал отсутствие сенсibilизации 3 класса к исследуемым аллергенам и сенсibilизации к сое у детей группы сравнения (рис. 9, 10).

Повышенные уровни специфических IgE к белку коровьего молока выявились одинаково часто среди детей обеих групп (табл. 18). При этом среди детей-вегетарианцев концентрация sIgE встречалась от низкого до умеренно высокого класса сенсibilизации (0,35–7,4 kUA/l), а среди детей группы сравнения — от низкого до среднего (0,38–1,68 kUA/l). Частота выявления sIgE к яичному белку у вегетарианцев оказалась несколько выше, чем у детей группы сравнения (11,3% против 8,6%). Классы сенсibilизации у детей-вегетарианцев варьировались от низкого до умеренно высокого класса сенсibilизации (0,35–12,3 kUA/l), у традиционно питающихся

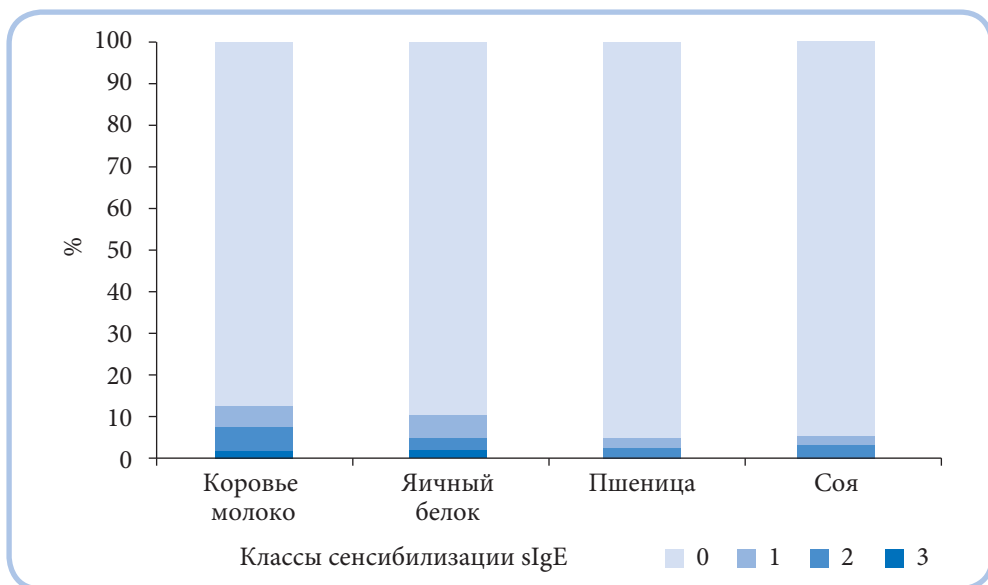


Рис. 9. Распределение классов сенсibilизации sIgE у детей-вегетарианцев

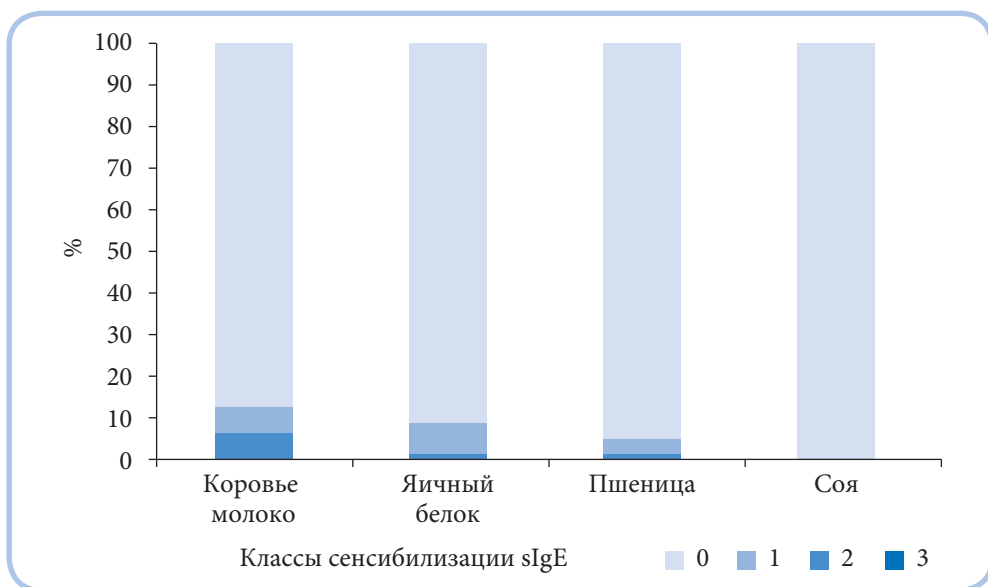


Рис. 10. Распределение классов сенсibilизации sIgE у традиционно питающихся детей

детей — от низкого до среднего (0,35–1,57 kUA/l). Повышенные титры sIgE к пшенице у детей обеих групп не различались и встречались в пределах от низкого до среднего класса. Сенсibilизация к сое определялась в пределах от низкого до среднего класса (0,35–2,05 kUA/l) и лишь у детей-вегета-

рианцев, что, вероятно, связано с её высоким потреблением. Полученные данные некоторым образом согласуются с исследованием, проведённым на большой выборке в Индии (2001) [8]. Так, у 5% обследованных взрослых участников исследования получены положительные кожные пробы к нуту, который часто потребляют в этой стране [8].

Моносенсибилизация к пищевым белкам чаще встречалась у детей-вегетарианцев, чем у традиционно питающихся детей (8,8% против 4,6%), однако статистически значимой разницы не обнаружено. Множественная сенсibilизация к пищевым белкам была выявлена среди детей обеих групп (табл. 19) без статистически значимой разницы. При этом шанс наличия множественной сенсibilизации к 3 аллергенам у детей-вегетарианцев оказался выше, чем у традиционно питающихся детей, а к 2 аллергенам — наоборот (табл. 19).

Таблица 19. Частота множественной сенсibilизации у детей на различных типах питания

Сенсibilизация	Дети-вегетарианцы (n=129)	Дети группы сравнения (n=81)	OR (95% ДИ)	p
к 2 аллергенам	6 (4,6%)	5 (6,2%)	0,74 (0,21; 2,7)	0,63
к 3 аллергенам	4 (3,2%)	1 (1,2%)	2,55 (0,31; 64,1)	0,44
к 5 аллергенам	1 (0,7%)	0	—	—

Наличие клинических реакций на пищу при отсутствии специфических IgE трактовалось как не-IgE-опосредованная пищевая аллергия. При необходимости её верификации проводилась диагностическая элиминационная диета и последующее диагностическое введение продукта.

В результате не-IgE-опосредованные реакции на пищевые продукты в целом встречались у 63 детей-вегетарианцев (48,8%). Из них реакции на молочные продукты встречались у 21 ребёнка (16,3%), на куриное яйцо — у 14 детей (10,8%), на яркоокрашенные овощи или фрукты — у 17 детей (13,2%). При этом на один пищевой продукт имели реакцию 40 детей (31%), одновременно на 2 и более пищевых продукта — 10 детей (7,7%). У 13 детей (10%) точно выявить причинно-значимый пищевой аллерген не удалось.

Особое внимание в отношении пищевой аллергии и сенсibilизации привлекли дети лакто- и лакто-ово-вегетарианцы. 34,8% из этих детей имели клинические реакции на приём в пищу молочных продуктов. У 16 детей проведена диагностическая элиминационная диета и открытая провокационная проба, в результате чего у 10 детей диагностирована

аллергия к белкам коровьего молока. У 11,6% детей выявлена сенсibilизация к белкам коровьего молока ($0,35 \leq sIgE \leq 3,5$ kUA/l). Наличие диагностированной пищевой аллергии к белку коровьего молока у детей-вегетарианцев создаёт дополнительные сложности для формирования адекватного рациона у данной категории детей. Были даны рекомендации по формированию рациона с использованием лечебной смеси или отказ от вегетарианского типа питания и расширение рациона.

Таким образом, проведённое исследование [6] показало, что следование вегетарианским рационам не снижает риск развития пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей. Напротив, вегетарианские рационы с избыточным употреблением определенного набора растительных белков могут повысить вероятность сенсibilизации к этим белкам (в приведенном выше исследовании — к белку сои). В то же время выявленная высокая частота не-IgE-опосредованных реакций на пищу у детей-вегетарианцев, возможно, связана с особенностями кишечной микробиоты и, соответственно — с состоянием кишечного барьера, что требует дальнейшего изучения. В случае наличия верифицированной пищевой аллергии формирование адекватного элиминационного рациона ребенку сопряжено с определенными трудностями и может требовать отказа от вегетарианского типа питания. При необходимости использование аминокислотных смесей может решить проблему и позволяет составить сбалансированный рацион.

ЛИТЕРАТУРА

1. Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans. *J Sci Food Agric*. 2013;93:2362–2371.
2. Hosseini B, Berthon BS, Wark P, Wood LG. Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(4):341. DOI: 10.3390/nu9040341.
3. Hassan AK, Venkatesh YP. An overview of fruit allergy and the causative allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47(6):180–187.
4. Couch C, Franxman T, Greenhawt M. Characteristics of tree nut challenges in tree nut allergic and tree nut sensitized individuals. 2017;118(5):591–596. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.010.
5. Cheng-Ying S, Jaw-Ji T, En-Chih L. Cross-reactivity of sIgE to mite and shrimp induced allergies in different age groups and clinical profiles of shrimp sIgE in vegetarians. *Sci Rep*. 2019;9(1):12548. DOI: 10.1038/s41598-019-49068-2.
6. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Сновская М.А. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей-вегетарианцев // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2019. — № 4. — С. 39–41. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-39-41
7. Yasakov D, Makarova S, Fisenko A, Snovskaya M. IgE sensitization to food allergens in vegetarian children. *Allergy*. 2020;75:S109:247.
8. Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM. Chickpea: a major food allergen in the Indian subcontinent and its clinical and immunochemical correlation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 87(2):140–145.

ГЛАВА 10.

ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

10.1. Диетотерапия пищевой аллергии в различные возрастные периоды

Диетотерапия — важнейшая составляющая часть комплексного лечения детей, страдающих ПА [1–7]. Адекватно подобранное питание на начальных стадиях болезни ускоряет ремиссию заболевания и создаёт условия для полного клинического выздоровления, в тяжёлых случаях способствует более быстрому достижению ремиссии заболевания и длительному её сохранению.

По сути, исключение из питания причинно-значимых продуктов выполняет роль этиологического лечения. В случаях лёгких проявлений ПА и ограниченного количества причинно-значимых белков элиминационная диета может применяться в качестве монотерапии. В случаях длительного исключения из питания ребёнка одной или нескольких групп продуктов соблюдение элиминационной диеты обязательно должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребёнка.

Основные принципы диетотерапии при пищевой аллергии у детей

В целом диетотерапию при ПА можно разделить на 4 этапа [7]:

- 1 этап (диагностический) подразумевает назначение пробной (диагностической) элиминационной диеты на основании данных анамнеза и клинического осмотра.
- 2 этап (лечебный) включает назначение индивидуальной лечебной элиминационной диеты на основании результатов аллергологического обследования, а также оценки эффективности диагностической элиминационной диеты и результатов провокационной пробы (при необходимости). Формирование полноценного по всем нутриентам рациона — не менее важная составляющая этого этапа диетотерапии.
- 3 этап — это постепенное расширение рациона за счёт переносимых продуктов.
- 4 этап представляет собой профилактическую диету (противоревидивную, поддерживающую) — коррекция диеты в период предполагаемого сезонного обострения. Сезонная профилактическая диета назначается детям с поллинозом в сезон цветения, а также может рекомендоваться детям с выраженным сезонным характером обострений атопического дерматита.

В период клинических проявлений ПА основной принцип диетотерапии — **элиминационный**, при этом предусматривается исключение из питания ребёнка следующих групп продуктов:

- причинно-значимых пищевых продуктов, которые определяются на основании данных клинико-лабораторного обследования;
- перекрёстно-реагирующих аллергенов;
- продуктов, обладающих высокой сенсибилизирующей активностью или свойствами гистаминолибераторов, а также содержащих в составе большое количество гистамина и/или других биогенных аминов;
- продуктов и блюд, содержащих экстрактивные вещества, пуриновые основания и обладающих свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ;
- продуктов, имеющих в составе искусственные пищевые добавки.

Соблюдение этих принципов в остром периоде заболевания позволяет уменьшить не только антигенное, но и гистаминолибераторное воздействие пищи, что снижает общий пул гистамина и способствует более быстрому достижению клинической ремиссии заболевания.

Длительность элиминационного периода должна быть достаточна не только для купирования симптомов, но и для выработки толерантности. При этом прогноз толерантности и сроки её формирования для различных аллергенов отличаются.

Второй важный принцип — **создание полноценного соответствующего возрасту рациона**, для чего необходима обязательная замена элиминированных продуктов натуральными продуктами соответствующей пищевой ценности или специальными лечебными смесями или гипоаллергенными продуктами [2–4, 8–10].

В *стадии ремиссии* рацион постепенно расширяют за счёт ранее исключённых продуктов при условии толерантности.

Поэтапная диетотерапия при ПА у детей представлена на рис. 11.

Диетотерапия при пищевой аллергии у детей первого года жизни

В лечении ПА у детей грудного возраста лечебному питанию принадлежит чрезвычайно важная роль. Как уже отмечалось, основной принцип диетотерапии в периоде клинических проявлений ПА — это полная элиминация из диеты ребёнка пищевых аллергенов с доказанной релевантностью для ребёнка [1–5].

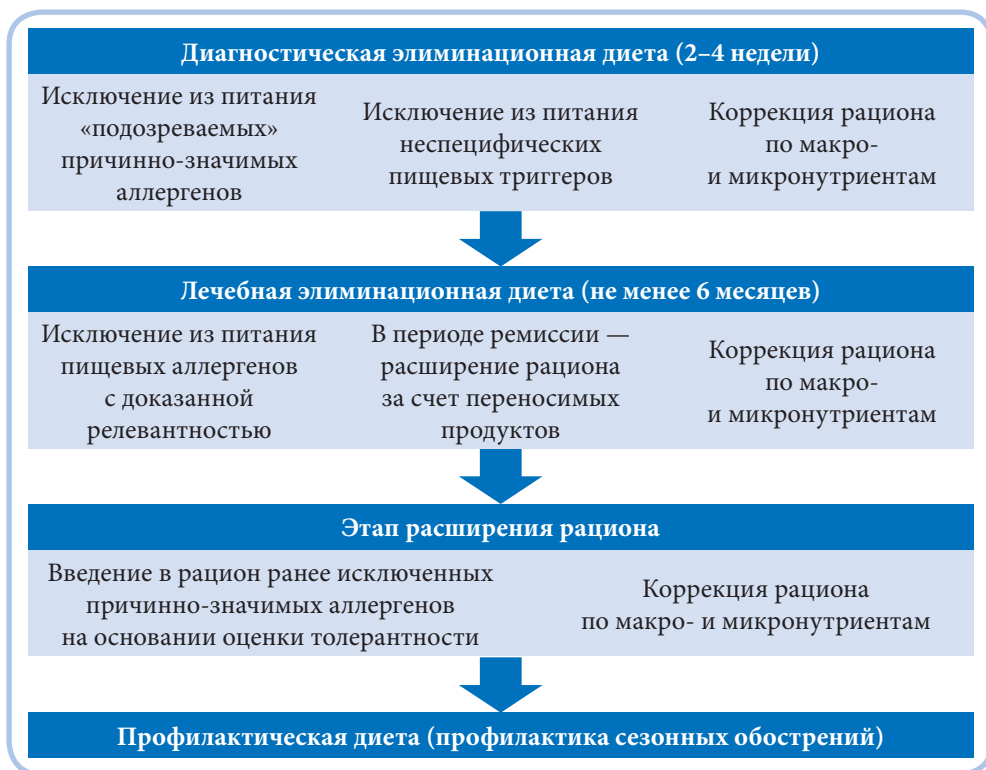


Рис. 11. Поэтапная диетотерапия при пищевой аллергии у детей

Диетотерапия при аллергии к БКМ

Поскольку аллергия к БКМ играет ведущую роль у детей первых 3 лет жизни [2–4, 6], диетологические подходы при этой патологии требуют отдельного рассмотрения.

Диагностическая элиминационная диета с исключением БКМ

Если имеются значимые симптомы и вероятно АБКМ, на определённый период времени назначается диагностическая элиминационная диета с исключением БКМ (из рациона ребёнка или при грудном вскармливании из рациона матери) даже при отрицательном результате анализа на специфические IgE-антитела. Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины. У пациентов с хроническими желудочно-кишечными симптомами (например, хроническая диарея, признаки мальабсорбции) и у детей с атопическим дерматитом для оценки ответа на элиминационную диету может потребоваться 2–4 недели.

Если за эти сроки не происходит улучшение клинической картины, наличие аллергии к БКМ маловероятно. Однако могут быть исключе-

ния, что особенно правомерно для пациентов с множественной сенсibilизацией [2, 3]. Если отсутствует улучшение на фоне безмолочной диеты, то следует рассмотреть возможность аллергии на другие продукты, а также возможность множественной аллергии. Алгоритм ведения детей с аллергией к белку коровьего молока на диагностическом этапе, согласно European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, 2012 г., представлен на рис. 12.

Представленный выше клинический алгоритм особенно актуален при не-IgE-опосредованных формах ПА, когда аллергологическое обследование не даёт необходимой информации [11–13].

Диетотерапия при аллергии к БКМ, возникшей на фоне грудного вскармливания. При выявлении ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, учитывая уникальные свойства материнского молока, необходимо стремиться сохранить его в питании ребёнка в максимальном объёме.

Такой подход закреплён во всех согласительных документах, как отечественных, так и международных [2–4, 11–13], а также в клинических рекомендациях по ведению детей с пищевой аллергией и АБКМ [5, 6].

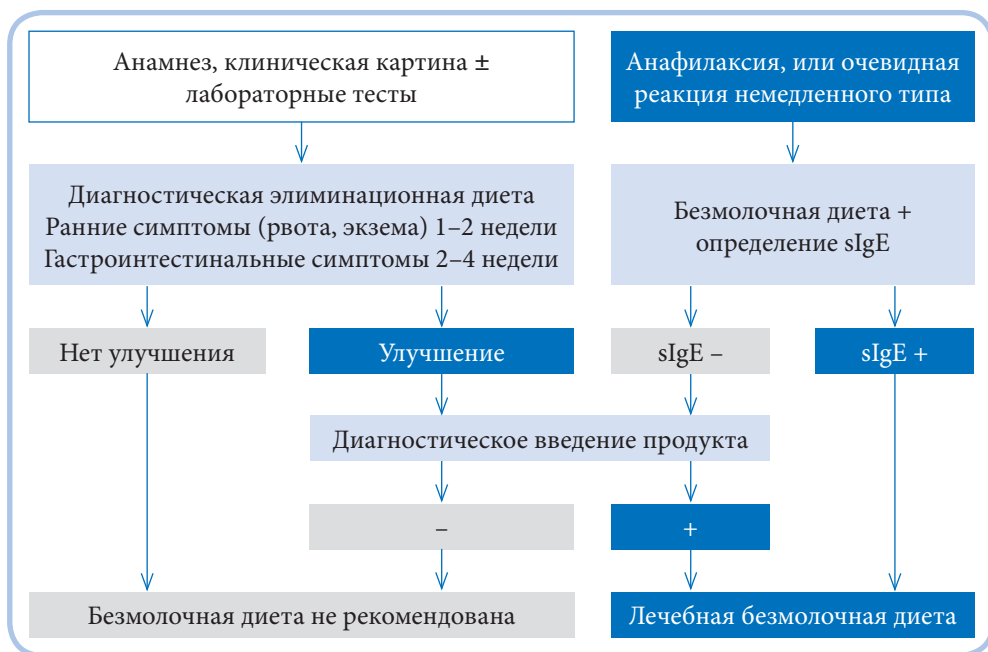


Рис. 12. Алгоритм ведения детей с аллергией к белку коровьего молока на диагностическом этапе, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, 2012 (модифицировано по [3])

Следует поощрять продолжение грудного вскармливания, однако матери необходимо исключить из рациона все молочные продукты. Это обычно требует квалифицированной консультации диетолога, чтобы осуществить полное исключение продуктов-источников скрытого БКМ и чтобы мать получила все рекомендации по коррекции рациона.

В позиционном документе ЕААСИ, 2020 г., отмечается, что при отсутствии достаточной доказательной базы в отношении эффективности элиминационной диеты матери она может назначаться индивидуально на основании имеющихся клинических данных. Далее приводятся принципы, которые должны быть соблюдены при назначении элиминационной диеты матери [11]:

- В идеале в составлении рациона должен участвовать сертифицированный нутрициолог или диетолог, что позволяет предотвратить отрицательное влияние элиминационной диеты на нутритивный статус матери.
- Медицинские работники должны знать, что грудное вскармливание влияет на обмен костной ткани, а безмолочная диета увеличивает риски. Поэтому помимо добавления к рациону матери кальция, необходим учёт потребления фосфора и витамина D.
- Неоправданное исключение из питания пищевых продуктов может нанести вред кормящей матери.
- Необходимо соблюдать национальные рекомендации по здоровому питанию и саплементации витамином D в дополнение к индивидуальным рекомендациям по диете.

Диагностическая безмолочная диета матери. Если ребёнок находится на смешанном вскармливании или получает лекарственные препараты, в этих продуктах также не должно быть БКМ. Если подозреваются отсроченные реакции (например, аллергический проктоколит), диагностическую диету следует соблюдать не менее 14 дней. При отсутствии улучшения состояния вероятнее всего причина симптомов не аллергия к БКМ, а другое заболевание, и ребёнку показано дополнительное обследование. Если клиническая картина улучшается, для того чтобы верифицировать диагноз и избежать назначения неоправданной диеты, всё же рекомендуется ввести молочные продукты в рацион матери. Для провокационной пробы рекомендуется использовать молочные продукты в рационе матери в обычном объёме [5, 6, 11]. Провокационная проба не рекомендована при наличии у ребёнка тяжёлых проявлений, таких как энтероколитический синдром, связанный с пищей, или анафилаксия [3, 11].

При положительном результате провокационной пробы следует поощрять желание матери кормить грудью и объяснить матери важность соблюдения диеты с исключением БКМ. Матери должна быть рекомендована консультация диетолога для составления рациона и назначена дотация кальция 1000 мг/сут в несколько приёмов. Однако при отрицательной провокационной пробе важно понимать, что у некоторых детей на грудном вскармливании аллергические реакции могут быть связаны с другими белками (например, с белками сои, куриного яйца, пшеницы). В таких случаях возможно дополнительное обследование и/или назначение с диагностической целью более ограниченной элиминационной диеты, с последующей оценкой её эффективности. Если состояние ребёнка значительно улучшается на фоне соблюдения матерью элиминационной диеты, необходимо рекомендовать матери продолжить грудное вскармливание, исключая из рациона релевантные аллергены.

Детям на грудном вскармливании с тяжёлой клинической картиной (например, тяжёлый атопический дерматит или аллергический энтероколит, осложнённые задержкой роста и/или гипопроотеинемией и/или тяжёлой анемией) может быть рекомендовано вскармливание лечебной смесью (с диагностической целью более рекомендована смесь на основе аминокислот) от нескольких дней до двух недель [3], в то время как мать продолжит сцеживать грудное молоко. По окончании диагностического периода ребёнок может быть снова переведён на вскармливание грудью. При подтверждённой АБКМ мать должна соблюдать безмолочную диету. В клинической практике часто используют аминокислотные смеси для диагностической элиминационной диеты в этой категории тяжело больных детей, получающих грудное вскармливание. Этот подход направлен на стабилизацию состояния ребёнка в то время, как соблюдение диеты матерью с элиминацией БКМ подготавливает грудное молоко. В случаях рецидива симптомов при введении грудного молока, несмотря на строгое соблюдение диеты матерью, рекомендуется дальнейшее исключение других аллергенных продуктов из рациона матери или переход от грудного молока на лечебную смесь [5, 6], что используется крайне редко в тяжёлых случаях.

Питание кормящей женщины при наличии ПА аллергии у ребёнка

Учитывая тот факт, что ПА может носить множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребёнка, кормящей женщине назначают гипоаллергенную диету, при этом степень ограничений и набор продуктов в ней достаточно индиви-

дуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребёнка и наличия аллергической патологии у матери, в частности, непереносимости отдельных видов пищи.

Особенность данной диеты — ограничение или на короткий период полное исключение продуктов, являющихся наиболее распространёнными аллергенами, а также продуктов с высоким содержанием экстрактивных веществ и пуриновых оснований — лука, чеснока, редьки, редиса, мясных, рыбных, грибных и куриных бульонов, острых приправ.

При наличии клинических данных в пользу аллергии к БКМ у ребёнка, матери назначается **безмолочная диета с полным исключением молочных продуктов, говядины и телятины** [1–3, 11].

Гипоаллергенную диету кормящим матерям назначают до купирования острых проявлений у ребёнка. Затем диета может быть несколько расширена за счёт неспецифических пищевых триггеров в переносимых количествах. Однако длительность элиминации причинно-значимых продуктов определяется аллергологом и, согласно всем клиническим рекомендациям, должна составлять не менее 6 месяцев. При этом необходимо обеспечить высокую пищевую и биологическую ценность рациона матери за счёт достаточного поступления животного белка, растительных и животных жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, это необходимое условие для поддержания лактации. Для выполнения этих требований в питание матери следует включать витаминно-минеральные комплексы, препараты кальция, витамин D, а также продукты с пробиотическими свойствами.

По мере улучшения состояния ребёнка рацион может постепенно расширяться, однако основной аллерген (при аллергии к белкам коровьего молока — это молочные продукты) не вводится в питание не менее 6 месяцев. В любом случае, длительная диета требует постоянной коррекции, желательно под контролем специалиста-диетолога.

Ниже представлены рекомендации по включению в рацион продуктов при соблюдении матерью безмолочной гипоаллергенной диеты, разработанные специалистами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (табл. 20).

Указанные элиминационные мероприятия, как правило, оказываются эффективными.

Только в исключительных случаях — при неэффективности элиминационной диеты матери и медикаментозного лечения ребёнка — возможно ограничение грудного вскармливания, а в отдельных случаях полное его исключение с заменой смесями на основе высокогидролизо-

Таблица 20. Рекомендации по использованию продуктов при соблюдении гипоаллергенной безмолочной диеты кормящей матери [адаптировано по 5, 6, 10]

<p>Исключаются из питания:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • все продукты, содержащие белки коровьего молока (включая цельное молоко, все кисломолочные продукты, сыр, творог, сливочное масло), продукты из молока других животных, говядина, телятина; • высокоаллергенные продукты — яйца, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя; • продукты, часто вызывающие как аллергические, так и не иммунные (псевдоаллергические) реакции (икра, грибы, мёд, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананасы); • бульоны, маринады, солёные и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчёности, пряности; • продукты, содержащие искусственные добавки — красители, ароматизаторы, консерванты; • продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин (квашеная капуста, щавель, шпинат); • продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока; • лук, чеснок, редька, редис.
<p>Разрешаются с учётом индивидуальной переносимости:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • овощи и фрукты зелёной и белой окраски (все виды капусты, кабачки, патиссоны, батат, топинамбур, яблоки, груши, жёлтые сливы, белая смородина, белый изюм и др.); • супы — вегетарианские; • мясо — индейка, кролик, нежирная свинина (отварная, тушёная, на пару); • крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная, пшеница, перловая); • макаронные изделия; • хлеб пшеничный, пшенично-ржаной; • напитки — чай, компоты, морсы из перечисленных выше фруктов.

ванного белка или свободных аминокислот. Данное решение принимается коллегиально, обязательно с участием врачей-специалистов — аллергологов и диетологов.

Диетотерапия при пищевой аллергии, возникшей на фоне смешанного или искусственного вскармливания

В тех случаях, когда причинно-значимая роль аллергенов белка коровьего молока не подтверждена, ребёнок может получать в питании молочную смесь или смесь на основе умеренно гидролизованного молочного белка. Однако при отсутствии эффекта от проводимой фармакотерапии или недостаточном её эффекте должен быть повторно рассмотрен вопрос об исключении АБКМ.

Успех диетотерапии детей первого года жизни, находящихся **на смешанном или искусственном вскармливании**, с ПА, обусловленной аллергией на молочные белки, практически полностью зависит от правильно подобранной специализированной смеси.

Выбор смеси при АБКМ

Важно остановиться на значении термина «гипоаллергенный» в отношении продуктов детского питания. В нашей стране под термином «гипоаллергенная смесь» традиционно подразумевают смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, которые используются для профилактики аллергии у детей из группы риска (рис. 13).

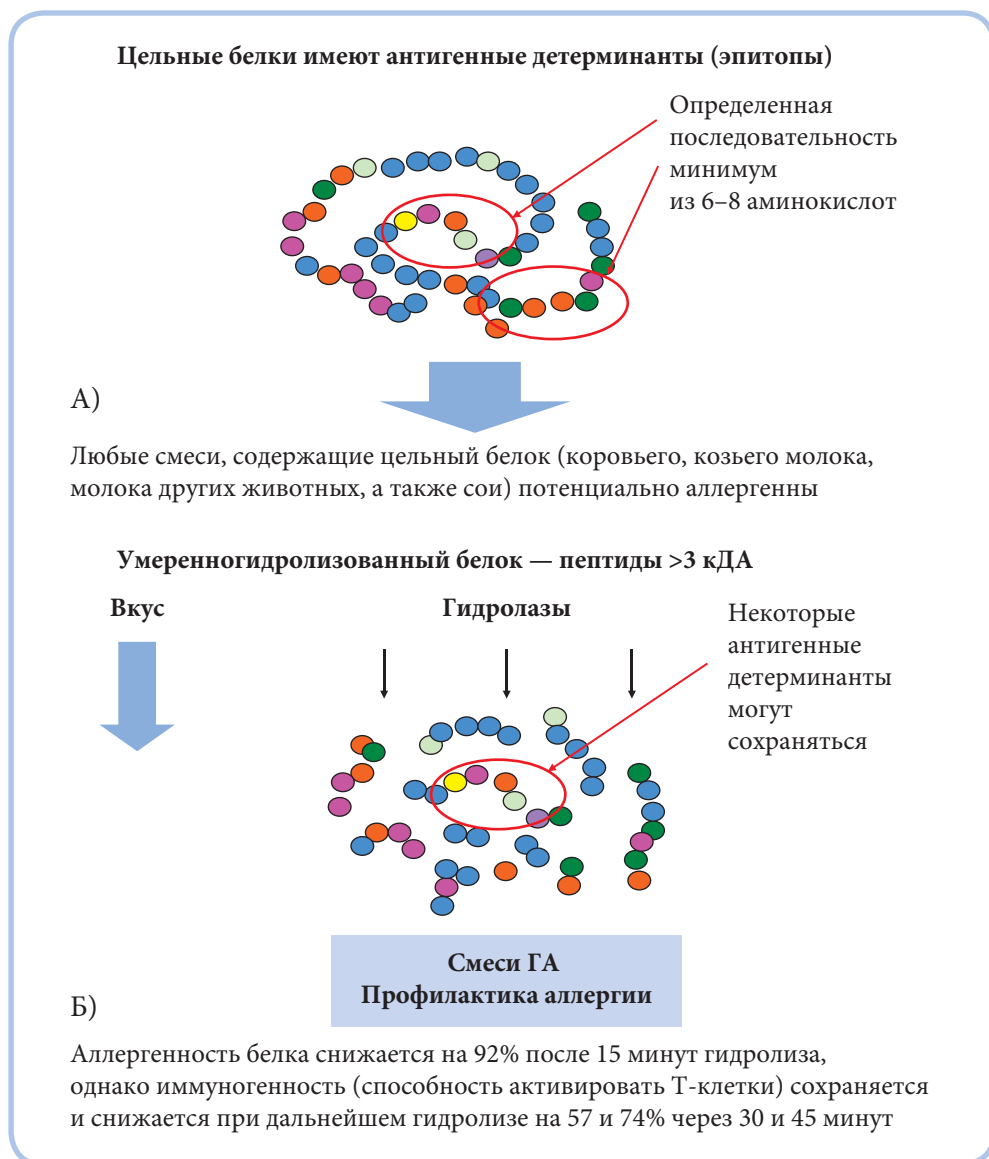


Рис. 13. Схематическое изображение молекулы молочного белка и пептидов в составе умеренногидролизованых гипоаллергенных смесей для профилактики аллергии (ГА)

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного молочного белка (ГА-смеси) не могут быть использованы при наличии аллергии к БКМ у детей.

Согласно всем современным рекомендациям мировых и европейских научных медицинских сообществ [1–4, 11–13] и отечественным клиническим рекомендациям [5, 6], у детей на искусственном вскармливании необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие немодифицированные молочные животные белки (например, козье, овчье молоко). Элиминационная диета у детей на искусственном вскармливании обычно начинается со смеси на основе глубокого гидролизата белка, доказавшей свою эффективность у детей с аллергией к БКМ, или смеси на основе аминокислот. Все лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот имеют сбалансированный состав и, согласно требованиям, должны в клинических исследованиях продемонстрировать отсутствие негативного влияния на физическое развитие ребёнка. Алгоритм диагностического этапа ведения детей с аллергией к белку коровьего молока представлен на рис. 14.

Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка

Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка относятся к лечебным, и в соответствии с рекомендациями комитета по питанию Американской академии педиатрии (AAP) к ним могут быть отнесены только те смеси, которые с 95%-й вероятностью, по крайней мере, у 90% пациентов не должны вызывать реакций при их тестировании. Этому условию удовлетворяют только смеси, созданные на основе высокогидролизованных молочных белков или свободных аминокислот, которые являются первыми продуктами выбора при установленном диагнозе аллергии к БКМ. Соответственно, все имеющиеся в современном арсенале врачей-педиатров и аллергологов высокогидролизованные смеси различных производителей соответствуют указанным критериям и эффективны не менее чем у 90% детей с аллергией к БКМ.

Основу для специализированных гипоаллергенных смесей получают в результате расщепления белков коровьего молока путём его тепловой и ферментативной обработки до пептидов и свободных аминокислот, что позволяет значительно снизить или практически полностью устра-

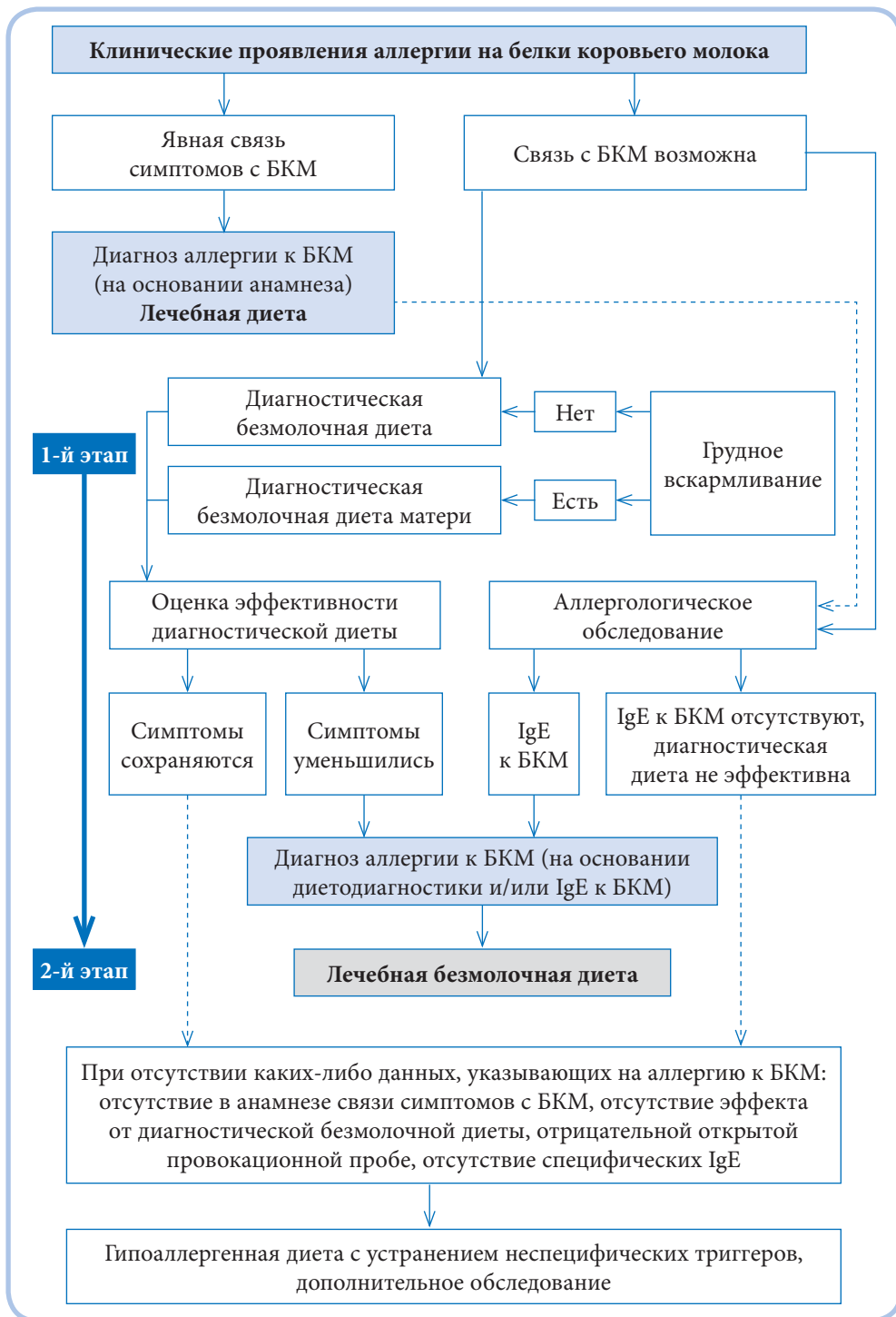


Рис. 14. Алгоритм диагностического этапа ведения детей с аллергией к белку коровьего молока (модифицировано по [5, 7])

нить антигенные детерминанты белка. После достижения необходимой степени гидролиза смесь пептидов и аминокислот очищается от нерасщеплённых молекул и их фрагментов ультрафильтрацией, центрифугированием и обработкой на абсорбентах. При этом задаются необходимые степень гидролиза, состав и размер пептидов, состав и процентное соотношение аминокислот, удаляются нежелательные примеси.

Гидролизу могут подвергаться как сывороточные фракции белка коровьего молока, так и казеин. Помимо того, смеси на основе гидролизата сывороточных белков могут быть низколактозными или безлактозными. Продукты на основе гидролизата казеина не содержат лактозы. Варианты смесей на основе высокогидролизованного молочного белка представлены на рис. 15.

К смесям на основе казеиновой фракции относятся представленные на российском рынке смесь «Фрисопеп АС» и «Симилак Алиментум». В исследовании, проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [14], была показана высокая эффективность диетотерапии с включением смеси «Фрисопеп АС» у детей с тяжёлой и среднетяжёлой формами атопического дерматита. Отмечено также, что на фоне успешно проводимой диетотерапии существенно уменьшался объём наружной терапии и фармакотерапии.

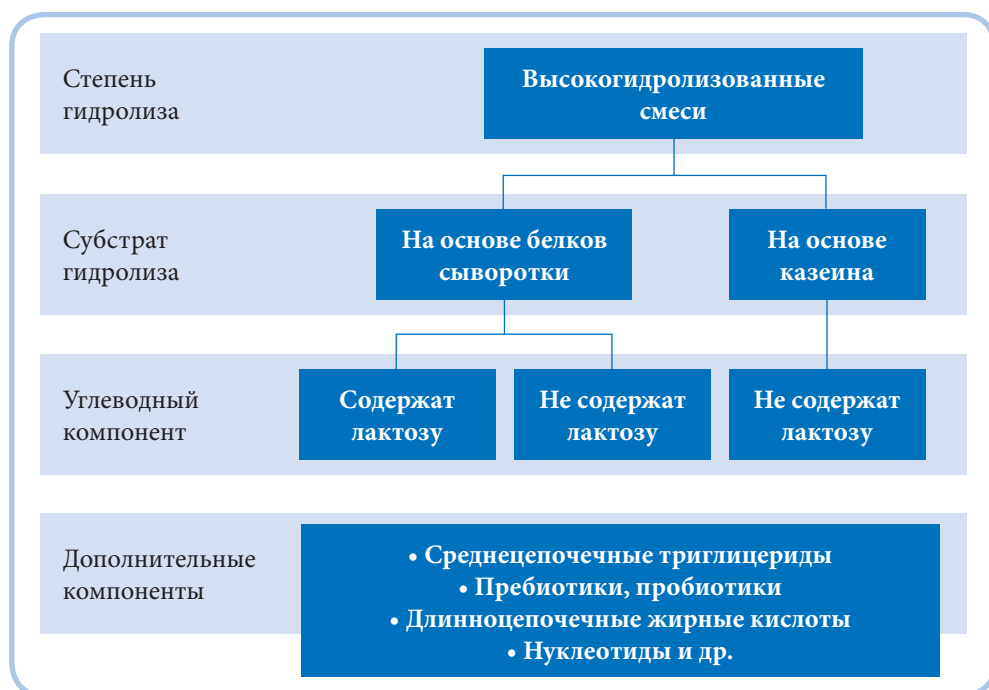


Рис. 15. Смеси на основе высокогидролизованного молочного белка

При изолированных кожных проявлениях атопии целесообразно использовать смеси на основе высокогидролизованных сывороточных белков, содержащих в составе углеводного компонента пребиотиков и имеющих сниженное содержание лактозы «Алфаре Аллергия», «Нутрилон Пепти Аллергия», «Фрисопеп».

При наличии клинико-лабораторных признаков мальдигестии жира предпочтение следует отдавать специализированным смесям «Алфаре», «Нутрилон Пепти Гастро», «Нутрилак пептиды СЦТ», предназначенным для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА и синдромом мальабсорбции. В состав данных продукта введены среднецепочечные триглицериды (до 50–70% общего количества липидов), которые легко всасываются в систему воротной вены, минуя лимфатические сосуды, не требуя эмульгирования и участия панкреатической липазы. Учитывая особенности липидного состава перечисленных смесей, они назначаются и в случаях выраженного нарушения нутритивного статуса у больных с ПА. Указанные лечебные смеси также являются безлактозными, поэтому применяются при пищевой аллергии в сочетании с лактазной недостаточностью.

Несмотря на то, что существует определённая корреляция между длиной пептида и аллергенностью, пептиды идентичного молекулярного веса могут различаться по их потенциалу в индуцировании аллергических реакций. Молекулярный вес пептидов, ниже которого аллергенность гидролизата становится минимальной, зависит от исходного белка и колеблется для белков коровьего молока от 1,5–2 до 2,5–3 кДа. Однако в составе гидролизатов возможно сохранение остаточных количеств белковых антигенов, способных вызвать аллергические реакции у больных с высокой чувствительностью к аллергену белка коровьего молока [15–20]. Поэтому важно помнить, что при неэффективности высокогидролизованной смеси в течение 2–4 недель ребёнок с АБКМ должен быть переведён на питание смесью на основе аминокислот [5].

Аминокислотные смеси

В смесях на основе аминокислот «белковый компонент» полностью заменён композицией аминокислот. Энергетическая и питательная ценности аминокислотных смесей не отличаются от базовых молочных смесей для искусственного вскармливания. Состав их сбалансирован по всем нутриентам и адаптирован к потребностям детей первого года жизни. «Белковый компонент» данного вида лечебных смесей полностью замещён смесью свободных аминокислот: L-аланин, L-аргинин,

L-аспарагиновая, L-цистеин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, L-карнитин, таурин, L-глутамин. Их концентрация и соотношение приближены к аминокислотному составу грудного молока и соответствуют требованиям к продуктам для вскармливания детей первого года жизни. Однако соотношения аминокислот могут иметь некоторые различия в зависимости от компании-производителя.

Важными компонентами смесей являются жирные кислоты (насыщенные, моно- и полиненасыщенные), витамины и минеральные вещества. Состав жирового компонента аминокислотных смесей также соответствует требованиям, предъявляемым к смесям для искусственного вскармливания детей, и может иметь некоторые различия в пределах существующих рекомендаций по содержанию насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты в составе смесей представлены омега-3 и омега-6. Докозагексаеновая кислота (DHA/класс омега-3) играет роль в синтезе клеток, определяет функциональные характеристики клеточных мембран, увеличивая их текучесть, способствует межклеточному взаимодействию, а также участвует в созревании синапсов и метаболизме нейротрансмиттеров. Арахидоновая кислота (ARA/омега-6) — предшественник таких сигнальных молекул, как простагландины, лейкотриены, тромбоксан [21, 22]. Для развития когнитивных функций особенно важен баланс между ARA и DHA. Оптимальным для детей с аллергией считается соотношение $ARA : DHA = 1 : 1$ [21, 23]. Нарушение этого баланса может негативно влиять на когнитивное развитие ребёнка [24].

Углеводный компонент аминокислотных смесей характеризуется отсутствием лактозы, что сделано с учётом особенностей группы пациентов, для которых они предназначены.

Все аминокислотные смеси обогащены витаминно-минеральным премиксом в соответствии с требованиями к составу искусственных смесей для питания детей первого года жизни. Кроме того, в ряде смесей содержатся нуклеотиды, способствующие правильному формированию иммунной системы и положительно влияющие на созревание и восстановление кишечника [3, 25].

Основными показаниями для использования аминокислотных смесей являются аллергия к белкам коровьего молока, множественная пищевая аллергия, синдром мальабсорбции, а также другие состояния, когда показана элементная диета. В связи с тем, что аминокислотные смеси изго-

товлены на основе свободных аминокислот, они не запускают и не поддерживают аллергическую реакцию. Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии к белкам коровьего молока, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с пищевой аллергией.

**Элементарная диета — лечебный рацион,
полностью составленный на основе аминокислотной смеси.**

Корректное назначение АКС — актуальная тема, так как их использование накладывает определённую финансовую нагрузку на родителей и/или систему здравоохранения. Помимо финансовых затрат при применении лечебных смесей (ВГС и АКС), более важно развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни [26, 27]. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии приёма определённых лечебных смесей на качество жизни пациентов. Однако, по данным исследования, проведённого Lozinsky и соавт., медленное разрешение симптомов приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. Таким образом, особенно важно выделить группу пациентов, которым необходимо раннее назначение аминокислотных смесей для быстрого купирования проявлений АБКМ [28].

По данным опубликованной литературы, показаниями для назначения аминокислотных смесей могут являться следующие клинические критерии [2–5, 29]:

- 1) неэффективность/неполное разрешение симптомов на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 недель;
- 2) задержка физического развития;
- 3) плохая прибавка в весе/росте на фоне применения ВГС, даже если другие симптомы разрешились;
- 4) эозинофильный эзофагит;
- 5) тяжёлые формы не-IgE-зависимой АБКМ (индуцированная БКМ энтеропатия, индуцированный пищевыми белками энтероколит);
- 6) множественная пищевая аллергия;
- 7) анафилаксия;
- 8) отказ ребёнка от приёма высокогидролизованных смесей.

В настоящее время на российском потребительском рынке для больных с ПА представлены 2 продукта, созданных на основе смеси свободных аминокислот, — «Неокейт» и «Алфаре Амино». Также присутствует

смесь, специально предназначенная для детей старше 1 года — «Неокейт джуниор».

Аминокислотная смесь «Неокейт» имеет более чем 25-летнюю доказательную базу в лечении различных заболеваний и состояний: при АБКМ, множественной пищевой непереносимости, атопическом дерматите, эозинофильном эзофагите [2–4, 12–14, 30–32].

Один из подходов к терапии детей в начальном периоде аллергического заболевания — использование аминокислотных смесей в течение нескольких недель до достижения стабилизации состояния, с последующим переходом на смеси на основе высокогидролизованного белка, если лечение оказывается успешным.

Смеси на основе гидролизованного белка риса

Частично или глубоко гидролизованные смеси на основе протеина риса считаются безопасными и достаточно эффективными для лечения детей с аллергией к БКМ. В связи с небольшим объёмом ближайших и отдалённых результатов по аллергическим реакциям (не сенсibilизации) на рисовые смеси комитет экспертов ESPHAN придерживается мнения, что смеси на основе гидролиза белка риса могут рассматриваться в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые либо отказываются, либо не переносят смеси на основе глубокого гидролиза БКМ, либо воспитываются в семьях вегетарианцев [3].

Смеси на основе гидролизата рисового белка в РФ в настоящее время не зарегистрированы.

Смеси на основе изолята соевого белка

В настоящее время соевые смеси используются у ограниченного числа пациентов с аллергией к белкам коровьего молока, поскольку в их состав входит нативный соевый белок, который сам по себе — аллерген. Так, широкое применение указанных продуктов в питании детей с аллергией к БКМ в 80–90 годы XX века привело к резкому росту сенсibilизации к соевому белку, частота которой достигала 20–25% у детей раннего возраста с пищевой аллергией. В последние годы, в связи с тем, что показания к назначению соевых смесей были пересмотрены и они перестали являться первыми продуктами выбора в питании данной категории больных, частота сенсibilизации к соевому белку среди детей раннего возраста с ПА снизилась и составляет 5–10% [34, 35].

В настоящее время соевые смеси используют в питании детей с ПА не ранее второго полугодия жизни, при отсутствии гастроинтестиналь-

ных проявлений аллергии и данных об аллергии к бобовым [1, 3, 34, 35]. Их применение оправдано при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ в период ремиссии заболевания из соображений экономии средств родителей. Данные смеси также могут назначаться на этапе расширения рациона с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона [33, 34].

Современные детские соевые смеси производят на основе изолята соевого протеина. Их энергетическая ценность составляет 65–67 ккал на 100 мл восстановленной смеси. Белковый компонент обогащен L-триптофаном, L-метионином, L-карнитином и таурином, содержание белка составляет 2,45–2,8 г на 100 ккал, что соответствует 1,6–1,9 г на 100 мл готовой к употреблению смеси. Жировой компонент состоит из композиции различных растительных масел (соевое, пальмовое, подсолнечное, оливковое, сафлоровое, кокосовое), которая сходна с таковой в детских молочных смесях. Источниками углеводов для данных продуктов служат глюкоза, мальтодекстрин, глюкозный сироп при их общем содержании 6,7–7,9 г на 100 мл готовой смеси. Продукты содержат витаминно-минеральный комплекс в соответствии с физиологическими потребностями детей первого года жизни. Отдельно можно отметить готовую к использованию жидкую смесь на основе сои «Нутрилак Соя» отечественного производства.

Продукты, не рекомендованные к использованию у детей с АБКМ первого года жизни:

1. Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка.

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка предназначены для искусственного вскармливания детей из группы высокого риска по развитию аллергической патологии, по своему назначению они являются профилактическими. Соответственно, они **не могут применяться у детей с подтверждённой аллергией на БКМ** [2–6, 10–12].

2. Смеси на основе козьего молока и молока других животных.

В современных международных рекомендациях однозначно указывается на невозможность применения немодифицированных белков козьего, овечьего, верблюжьего и других видов молока млекопитающих в питании детей с аллергией к белку коровьего молока [2, 3, 5, 6, 31]. Показано, что у детей первых трёх лет жизни, страдающих аллергией к БКМ, выявляется высокая степень корреляции ($r=0,92$, по Спирмену) между уровнем специфических IgE к белкам коровьего и козьего молока. При анализе больных ($n=24$), имеющих доказанную клинически

значимую IgE-опосредованную сенсibilизацию к БКМ (IgE к БКМ $55,95 \pm 8,5$ kU/ml), уровень специфических IgE к белкам козьего молока составлял $44,7 \pm 8,4$ kU/ml [35–37]. При этом известно, что для диагностики аллергии к БКМ 95%-м положительным прогностическим уровнем (positive predictive value, PPV) обладает концентрация специфических IgE к БКМ более 5 kU/l (то есть можно ожидать, что у 95 из 100 детей при проведении провокационных проб возникнут симптомы). Необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство родителей не упоминали об использовании козьего молока в питании ребёнка. Аналогичные результаты получены в проспективном когортном исследовании, проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, при этом отмечался практически одинаковый ответ как IgE-, так и IgG4-иммунный ответ на антигены коровьего и козьего молока [36–38].

Известно, что в процессе производства смесей на основе козьего молока не применяется такой важный метод снижения аллергенности белков, как гидролиз, поэтому такие продукты не могут считаться гипоаллергенными. Поэтому аналогичные подходы должны относиться и к детским смесям на основе козьего молока. Так, Т. Э. Боровик с соавт. [36] показано, что у 44,8% детей первого года жизни с атопическим дерматитом выявлены IgE к суммарному белково-пептидному антигену смеси на основе козьего молока, и отмечались они как у детей получавших, так и не получавших ранее продукты на основе козьего молока.

3. Напитки, сделанные из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана и других растительных компонентов. Эти продукты, приготовленные из сои, риса, миндаля, овса, кокоса или каштана, неправомочно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и, согласно рекомендациям [3, 5], не должны использоваться в качестве искусственной смеси для вскармливания ребёнка первого года жизни. Они могут применяться с целью разнообразить рацион ребёнка, находящегося на безмолочной диете в более старшем возрасте. Однако важно помнить и сообщить родителям, что эти напитки не обладают достаточной пищевой ценностью, чтобы сбалансировать рацион по белку и микронутриентам.

Организация лечебной элиминационной диеты при АБКМ и коррекция рациона

Если диагноз аллергии к БКМ подтверждён, ребёнок должен соблюдать элиминационную диету минимум в течение 6 месяцев или до достижения возраста 9–12 месяцев.

Целесообразность продолжения диеты должна периодически оцениваться (при не тяжёлой ПА — каждые 6 мес) на основании аллергообследования и/или открытой провокационной пробы (рис. 16).

Показано, что соблюдение элиминационных диет сопряжено с недостаточным потреблением таких микронутриентов, как кальций, железо, витамин D, витамин E и цинк [39]. Поскольку потребление кальция при безмолочной диете, согласно расчётам, составляет только 25% от реко-



Рис. 16. Диетотерапия аллергии на белок коровьего молока на элиминационном этапе (по [5, 7])

мендуемого количества [40, 41], рекомендуется дополнительный приём кальция, чтобы предотвратить развитие остеопороза в дальнейшем. Важно отметить, что задержка роста ребёнка с АББКМ коррелирует со снижением потребления основных нутриентов, таких как кальций [40, 41]. Однако считается, что создание полноценного рациона с использованием специализированных смесей позволяет предотвратить негативное влияние диеты на нутритивный статус ребёнка [42–44].

К негативным сторонам излишней длительности элиминационной диеты помимо нарушения нутритивного статуса относят снижение качества жизни и нарушения пищевого поведения. Эти вопросы будут детально рассмотрены ниже.

Расширение рациона — введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке производят постепенно, начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости.

Тактика введения прикорма

В настоящее время в связи с широким ассортиментом лечебных смесей рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим ПА, не отличаются от таковых у здоровых детей. Современные представления об оптимальном формировании пищевой толерантности требуют введения продуктов прикорма в возрасте не ранее 4 и не позже 6 месяцев, у детей с ПА также рекомендуется ориентироваться на эти сроки. Однако в каждом конкретном случае вопрос о времени введения прикорма решается индивидуально [10]. На протяжении ряда лет педиатры и аллергологи рекомендовали откладывать начало введения прикорма до 6-месячного возраста детям с пищевой аллергией и с высоким риском её развития. Результаты исследований, проведённых с целью изучения влияния прикорма и сроков его введения на развитие симптомов аллергии, позволили сформировать концепцию «критического окна» формирования пищевой толерантности, которое приходится на интервал 4–6 месяцев жизни. В этот возрастной период отмечается оптимальная колонизация кишечника, готовность функционального состояния органов пищеварения здоровых доношенных младенцев к адекватному усвоению прикорма, а также снижение изначально повышенной проницаемости кишечника [45, 46]. Тактика введения прикорма в зависимости от фазы заболевания и этапа диетотерапии представлена на рис. 17.

При этом важно отметить, что в острый период аллергического заболевания новые продукты прикорма не назначаются. У детей с аллергией



Рис. 17. Тактика введения прикорма в зависимости от фазы заболевания и этапа диетотерапии (модифицировано по [47])

на коровье молоко прикорм не должен включать молочные продукты или продукты, содержащие в составе молоко животных, а также говядину и телятину из-за высокого риска перекрёстной пищевой аллергии. Продукты прикорма должны вводиться в рацион по одному, в небольших количествах, предпочтительно на фоне продолжающегося грудного вскармливания.

Введение прикорма — своего рода стресс для организма ребёнка, поскольку усвоение новой пищи, значительно отличающейся от грудного молока и адаптированных молочных смесей, требует активизации ферментной, иммунной и моторно-эвакуаторной систем ЖКТ. Включение в состав питания ребёнка продуктов прикорма естественным образом сокращает объём материнского молока и снижает пассивную иммунную защиту, повышает риск развития функциональных нарушений пищеварения и развития инфекций (кишечных, респираторных). Одновременно изменяется состав микробиоты кишечника. Именно поэтому при введении продуктов прикорма детям, имеющим проявления пищевой аллергии, требуется подбор гипоаллергенных продуктов и блюд.

В «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [10] указывается, что при назначении прикорма принимаются во внимание особенности функционального состояния пищеварительной системы, физического развития ребёнка, наличие сопутствующих заболеваний (железодефицитная анемия, рахит и др.), а также активность аллергического процесса и индивидуальная переносимость того или иного продукта детьми с ПА. Так, детям с гастроинтестинальными проявлениями ПА (неустойчивый стул, запор или диарея, колики), а также при сниженной массе тела первым вводится зерновой прикорм, при склонности к запорам или избыточном питании — овощное пюре.

Гипоаллергенные продукты прикорма должны иметь монокомпонентный состав, не содержать молока, глютена, сахара, соли, бульона, а также консервантов, искусственных красителей и ароматизаторов [10, 33].

Промышленные продукты прикорма обогащаются необходимыми для поддержания здоровья ребёнка функциональными пищевыми компонентами: витаминами и минеральными веществами, полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) ω -3 и ω -6, пищевыми волокнами, пре- и пробиотиками, антиоксидантами, которые наряду с нутритивным эффектом оказывают положительное влияние на адаптационные возможности организма и снижают риск возникновения различных заболеваний, в том числе аллергических.

Для организации гипоаллергенного **зернового прикорма** выбирают монокомпонентные безмолочные и безглютеновые каши (гречневую, кукурузную, рисовую), не содержащие сахар.

Злаковые продукты прикорма обогащают витаминами и минеральными веществами, они не содержат сахара, генетически модифицированных организмов, искусственных консервантов и красителей, не требуют варки. Гипоаллергенные каши не содержат молока.

Инновационные технологии, используемые в детском питании, позволяют придавать функциональные свойства детским кашам за счёт включения в их состав про- или пребиотиков. Известно, что уменьшение количества бифидобактерий в кишечнике младенца снижает возможность адекватной иммунологической защиты и увеличивает риск развития атопии в критический период введения прикорма. Установлено, что про- и пребиотики, включённые в состав каш, способствуют улучшению состава кишечной микробиоты и снижают риск нарушения иммунного статуса у младенцев [45, 46]. Обогащение продуктов детского питания пробиотиками и пребиотическими факторами физиологически оправда-

но, поскольку имеет существенное теоретическое основание — обнаружение в составе грудного молока бифидобактерий и лактобацилл, которые наряду с другими важными защитными факторами обеспечивают его протективную роль, а также то, что значительную часть углеводной фракции грудного молока составляют олигосахариды, обладающие пребиотическим эффектом. Диетологические возможности коррекции микробиоты кишечника у детей с аллергией к белкам коровьего молока, нуждающихся в длительном назначении безмолочной диеты, с исключением в том числе и кисломолочных продуктов, ограничены. Использование специальных продуктов прикорма, обогащённых про- и пребиотиками, значительно расширяет возможности диетологического метода лечения. Показано, что применение каш, обогащённых пробиотиком, у детей в период введения прикорма снижает частоту экземы в группе риска, при этом отмечается повышение соотношения IFN-gamma/IL4, при отсутствии динамики общего IgE [45, 46].

В качестве гипоаллергенного **овощного прикорма** используются кабачки, патиссоны, цветная, белокочанная, брюссельская капуста и др. с добавлением петрушки и укропа. Овощи и зелень являются источником растительного белка, жира и углеводов, калия, магния и многих других минеральных веществ и витаминов, таких как С, Р, РР, К, каротин, фолиевая кислота. Содержащиеся в овощах органические кислоты повышают аппетит и стимулируют пищеварение. Пищевые волокна улучшают моторную деятельность кишечника. В овощное блюдо добавляют растительные масла (подсолнечное, кукурузное, оливковое) [10].

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребёнка с 6 месяцев можно начать вводить **мясное пюре**. Мясо — источник полного спектра незаменимых аминокислот, легкоусвояемого гемового железа, цинка, фосфора, магния, калия, источником витамина В₁₂, а также витаминов группы В (В₁, В₂, В₆) и РР, липотропных веществ, насыщенных животных жиров и холестерина. При непереносимости говядины, имеющей антигенное сродство с БКМ, рекомендуется использовать пюре из мяса кролика, индейки, конины, свинины. Гипоаллергенные мясные консервы не содержат бульон и специи.

Фруктовые и ягодные соки из-за раздражающего воздействия на поджелудочную железу и кишечник могут приводить к появлению колик и разжиженного стула, поэтому их рекомендуется давать позже, чем здоровым детям — к концу первого года жизни.

Гипоаллергенный **фруктовый прикорм** формируется главным образом из яблок и груш зелёной окраски. С учётом индивидуальной пере-

носимости используют сливы. Тепловая обработка фруктов улучшает их клиническую переносимость.

В качестве примера приведён рацион, который может быть сформирован ребёнку с АБКМ в 7–8 месяцев жизни (табл. 21).

Таблица 21. Ориентировочные рекомендации по организации суточного рациона для ребёнка второго полугодия жизни с аллергией к белкам коровьего молока

I кормление	Грудное молоко* или лечебная смесь**	200 мл
II кормление	Безмолочная каша с добавлением грудного молока или лечебной смеси	160 мл
	Фруктовое пюре (яблоко, груша)	80 г
III кормление 14 ч	Овощное пюре	160 мл
	Растительное масло	3 мл (1/2 ч. л.)
	Мясное пюре	30–40 г
IV кормление 18 ч	Овоще-крупяное блюдо	100 мл
	Мясное пюре***	30–40 г
	Фруктовое пюре	20–30 г
	Грудное молоко* или лечебная смесь**	60 мл
V кормление 22 ч	Грудное молоко или лечебная смесь	200 мл

Примечание: * грудное вскармливание при соблюдении матерью безмолочной гипоаллергенной диеты; ** смесь на основе высокогидролизованного белка или аминокислот; *** объём мясного прикорма несколько увеличен в связи с отсутствием в рационе творога.

Кисломолочные продукты и творог включаются в питание ребёнка с пищевой аллергией только при отсутствии аллергии к белкам коровьего молока.

Диетотерапия при пищевой аллергии у детей старше года

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше одного года в качестве основы используют гипоаллергенную диету.

Целевое назначение гипоаллергенной диеты — уменьшить антигенное и гистамино-либераторное воздействие пищи на организм ребёнка, способствовать нормализации процессов пищеварения, что в конечном счёте позволяет добиться более длительной и стойкой ремиссии заболевания [8].

Из гипоаллергенной диеты исключены продукты, обладающие повышенной сенсибилизирующей активностью, содержащие искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), а также блюда со свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ. Предусматривается щадящая кулинарная обработка — блюда готовятся на пару, отвариваются, запекаются.

Из питания рекомендуется исключить: бульоны, острые, солёные, жареные блюда, копчёности, пряности, колбасные и гастрономические изделия (варёную и копчёную колбасы, сосиски, сардельки, ветчину), печень, рыбу, икру, морепродукты, яйца, острые и плавленые сыры, мороженое, майонез, кетчуп; горчицу, хрен, перец; из овощей — редьку, редис, щавель, шпинат, томаты, болгарский перец, квашеную капусту, солёные и маринованные огурцы, а также дыню, арбуз, грибы, орехи, фрукты и ягоды красной и оранжевой окраски (цитрусовые, землянику, клубнику, малину, абрикосы, персики, гранаты, виноград, облепиху, киви, ананас), тугоплавкие жиры и маргарин, газированные фруктовые напитки, квас, кофе, какао, кисели, мёд, шоколад, карамель, зефир, пастилу, торты, кексы, свежую выпечку, жевательную резинку.

С учётом индивидуальной переносимости рацион формируется из следующих продуктов: различные крупы, кисломолочные продукты без фруктовых добавок, неострые сорта сыра, нежирное мясо (говядина, свинина, кролик, индейка, конина); из овощей — все виды капусты, кабачки, патиссоны, светлая тыква, зелень петрушки, укропа, молодой зелёный горошек, стручковая фасоль; из фруктов — зелёные и белые яблоки, груши, светлые сорта черешни и сливы, белая и красная смородина, крыжовник. Разрешается сливочное масло, рафинированное растительное масло (кукурузное, подсолнечное, оливковое и др.), хлеб, зерновые хлебцы, несладкие кукурузные и рисовые палочки и хлопья, простые сушки.

Ограниченно используются в питании: манная крупа, макаронные изделия, цельное молоко и сметана (дают только в блюдах), творог, йогурты с фруктовыми добавками, хлеб из муки высших сортов, баранина, курица, морковь, репа, свёкла, лук, огурцы, салат; из фруктов и ягод — черника, вишня, слива, чёрная смородина, бананы, брусника, клюква, ежевика.

В некоторых случаях детям с множественной пищевой гиперчувствительностью, не тяжёлыми клиническими реакциями на пищу при отсутствии IgE-сенсibilизации может применяться ротационный принцип диетотерапии, когда условно переносимые продукты используются в питании один раз в 3–4 дня.

При достижении ремиссии аллергического заболевания питание должно постепенно расширяться за счёт ранее исключённых продуктов и блюд. Наиболее частые пищевые триггеры — такие продукты как шоколад, кофе, какао, рыба, орехи, грибы, мёд и т. п., часто вызывающие как истинные аллергические реакции, так и реакции не иммунного характера, могут ограничиваться в течение продолжительного времени,

при этом длительность и строгость элиминации всегда определяется индивидуально.

Питание детей с перекрёстной пищевой аллергией

При наличии сенсibilизации к ингаляционным аллергенам диета назначается с учётом как выявленной пищевой сенсibilизации, так и возможности перекрёстной сенсibilизации между ингаляционными и пищевыми аллергенами. При поллинозе должен учитываться период цветения — на время цветения причинно-значимых растений следует рекомендовать более строгую элиминацию пищевых продуктов, дающих перекрёстные аллергические реакции.

Проблема перекрёстной пищевой реактивности подробно освещена в соответствующем разделе руководства. В табл. 22 ниже представлены наиболее часто встречающиеся в клинической практике перекрёстные реакции между аллергенами пищевого и непищевого происхождения.

Таблица 22. Перекрёстные реакции между основными непищевыми аллергенами и пищевыми продуктами

Аллерген	Пищевые продукты, дающие перекрёстные аллергические реакции
Пыльца деревьев	Орехи, яблоки, груши, черешня, вишня, слива, персики, берёзовый сок, лесные орехи, грецкие орехи, морковь, сельдерей, картофель
Пыльца дикорастущих злаков	Культурные злаки, мёд, продукты пчеловодства, щавель
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мёд и продукты пчеловодства
Пыльца полыни	Цитрусовые, цикорий, подсолнечное масло, семечки, халва, мёд
Пыльца лебеды	Свёкла, шпинат, мёд
Пыльца амброзии	Подсолнечное масло, халва, дыня, бананы, мёд
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Мясо кролика
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина
Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыров, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персики, абрикосы, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель

Большую роль для уточнения клинической значимости сенсibilизации к различным белкам и построения индивидуальных рекомендаций по питанию играет молекулярная алергодиагностика, возможности которой подробно обсуждены в соответствующей главе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K 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.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57–161.
3. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–9.
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res*. 2011;31(1):61–75.
5. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. Союз педиатров России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf.
6. Клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М., 2018.
7. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 369 с.
8. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е изд. / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М., МИА, 2015. — 718 с.
9. Организация лечебного питания детей в стационарах (пособие для врачей) / Под ред. А.А.Баранова, К.С. Ладодо. — М.: Эвита-проф, 2001. — 239 с.
10. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.: 2019. — 112 с.
11. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants—An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75:14–32. DOI: 10.1111/all.13947
12. Venter C, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3:23.
13. Caubet J-C, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wezgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:6–17.
14. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжёлых форм непереносимости белков коровьего молока у детей // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. — № 1. — С. 45–48.
15. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, et al. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy*. 2017; 72(3):416–424.

16. Salvatore S, Vandenplas Y. Hydrolyzed Proteins in Allergy. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2016;86:11–27.
17. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr.* 2016;16:96.
18. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001; 12(2):83–6.
19. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(1):74–9.
20. Lambers TT, Gloerich J, van Hoffen E, et al. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr.* 2015; 3(1):81–90.
21. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 55–63.
22. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 80–88.
23. Koletzko B. et al. The roles of LCPUFA in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J. Perinat. Med.* 2008;36:5–14.
24. Макарова С.Г., Вишнёва Е.А. Современные представления о влиянии длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на развитие нервной системы у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 55–63.
25. Yu V. et al. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula. *J Paediatric Child Health.* 2002;38:543–549. Singhal A. et al. Dietary Nucleotides and Early Growth in Formula-Fed Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatrics* 2010;126:946–53.
26. Miraglia Del Giudice M, D'Auria E, Peroni D, et al. Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula. *Ital J Pediatr.* 2015;41:42.
27. Leung TF, et al. A randomized, single-blind and crossover study of an amino acid-based milk formula in treating young children with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2004.
28. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, et al. Cow's milk protein allergy from diagnosis to management: the journey described by general practitioners versus parents. *Children (Basel).* 2015;(2):317–329.
29. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2): 383–399. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.003.
30. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(6):808–822. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x.
31. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, et al. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1996;6(1):886–92.

32. Isolauri E, et al. Use of an amino acid-based formula in the management of cow's milk allergy and multiple food intolerance in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;S154.
33. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. Пищевая аллергия. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — Сер. Болезни детского возраста от А до Я.
34. Сенцова Т.Б., Гмошинский И.В., Зорин С.Н. и др. Аллергия к сое у детей раннего возраста. *Педиатрия*, 2000. — Т. 2. — С. 51–55.
35. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Макарова С.Г., Рославцева Е.А. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2012. — Т. 4. — № 1. — С. 138–144.
36. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Семенова Н.Н. и др. Новые подходы в диагностике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Российский аллергологический журнал.* — 2010. — № 3. — С. 30–42.
37. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С. и др. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 283–295.
38. Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П. и др. Маркеры персистенции аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения // *Педиатрия.* — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 88–95. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95.
39. Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. *Pediatrics.* 2003; 111;1645–53.
40. Jensen VB, et al. Bone mineral status in children with cow milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:562–65.
41. Christie L. et al. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet. Assoc.* 2002;102:1648–51.
42. Canani RB, et al. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):632–638.
43. Dupont C, et al. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr.* 2016 Jul 18;16:96.
44. Vandenplas Y, et al. Allar Study Group. Safety of a thickened extensive casein hydrolysate formula. *Nutrition.* 2016;32(2):206–12.
45. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Макарова С.Г. Современный взгляд на роль детских каш в питании детей грудного возраста // *Лечащий врач.* 2006; № 7. С. 37–42.
46. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Макарова С.Г., Лукоянова О.Л. Возможности использования злакового прикорма для улучшения состава кишечной микробиоты у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии.* 2009; 8(3):99–103.
47. Методические материалы в помощь практическому врачу. Под ред. А.П. Фисенко. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, 2020. 72 с.

10.2. Проблемы, связанные с длительным соблюдением элиминационных диет

Основной метод лечения ПА в настоящее время — элиминационная диета. Её назначение и продолжительность должны быть строго обоснованы, а состав рациона приведён в соответствие с возрастными потребностями ребёнка. Тем не менее, считается, что длительное соблюдение элиминационных рационов сопряжено с нарушением статуса питания и пищевого поведения ребёнка.

Нутритивный статус детей, длительно находящихся на элиминационных диетах и методы коррекции рациона

Наличие пищевой аллергии у ребёнка и длительное соблюдение элиминационной диеты может сопровождаться снижением показателей физического развития, и в настоящее время всё больше клинических исследований указывают на отставание в физическом развитии у детей с пищевой аллергией [1–11]. Так, установлено, что от 7% до 24% детей с пищевой аллергией имеют задержку роста (при расчёте показателя рост–возраст < -2 SD). В развитых странах этот показатель варьирует от 9% до 14% случаев, а при аллергии на белок коровьего молока повышается до 25% [6, 8].

Веck с соавт. в исследовании также подтвердили, что дети с пищевой аллергией и атопическим дерматитом (АтД) имели сниженные массоростовые показатели в раннем детстве. Связь между различными проявлениями атопии, воспалительными изменениями и физическим развитием требует дальнейшего изучения для определения причинных факторов [8], и вклад непосредственно диеты и/или самого заболевания в настоящее время до конца не ясен. Возможно, что основной причиной дефицита роста являлось персистирующее недиагностированное воспаление желудочно-кишечного тракта на фоне неполного исключения причинно-значимых аллергенов и/или повышенная потребность кожных покровов в микронутриентах [8, 9]. В частности, известно влияние на ростовые значения таких цитокинов, как ИЛ-6, продуцируемый макрофагами и ФНО- α при различной патологии [10].

Анализ более чем 20 работ, изучавших физическое развитие детей с пищевой аллергией, проведённый R. Meuer, показал, что большинство исследователей выявили: дети с аллергией на продукты питания имеют более низкие параметры роста, чем в популяции или в группах сравнения [10]. При этом степень отставания имеет обратную зависимость

от числа исключённых продуктов. Однако отмечено, что подобные отклонения дети с пищевой аллергией могут иметь ещё до назначения элиминационной диеты [11]. При этом играют роль разные факторы, но доказанную связь со снижением показателей нутритивного статуса имеет только неадекватное восполнение исключённых пищевых продуктов в рационе — то есть, по всей видимости, при ведении пациентов недостаточное внимание уделяется созданию сбалансированного адекватного рациона. В отношении микронутриентного статуса наиболее типично недостаточное потребление кальция, витамина D. Реже выявляется недостаточная обеспеченность цинком, железом, витаминами группы B и незаменимыми ПНЖК. Авторы анализа приходят к выводу, что массо-ростовые показатели детей на фоне элиминационных диет должны мониторироваться при каждом осмотре, при наличии отклонений ребёнок должен быть обязательно направлен к диетологу для проведения тщательной коррекции рациона с использованием в том числе и витаминно-минеральных комплексов [10]. При психологических проблемах с кормлением, которые также чаще встречаются у этой категории детей, семье в идеале должна предлагаться многопрофильная поддержка, включая психолога и диетолога [10].

В недавнем многоцентровом исследовании с участием 430 пациентов в возрасте от 8 до 23 месяцев было показано, что 6% пациентов с ПА имели недостаточный вес, 9% — задержку в росте, и 8% имели избыточный вес. Также было выявлено, что элиминация коровьего молока приводит к более низким Z-скор массы тела к росту, чем при исключении других продуктов. Также более низкие показатели физического развития отмечались у пациентов со смешанной IgE и не-IgE-опосредованной аллергией на БКМ по сравнению с IgE-опосредованной аллергией. Также дети с аллергией, не опосредованной IgE, имели более низкую массу тела и рост, при этом наличие сопутствующих атопических заболеваний не влияло на нутритивный статус [12]. Данные, полученные из различных клинических исследований, подчёркивают важность корректировки массо-ростовых показателей у детей как можно в более раннем возрасте. У детей первого года жизни большое значение имеет выбор смеси. Хотя ряд исследований показали одинаковые темпы набора детьми массы тела при применении смесей на основе высокогидролизованного белка и аминокислотных смесей, ростовые показатели при АБКМ лучше корректируются при применении аминокислотных смесей; это также было отмечено в систематическом обзоре Hill и соавт. [13]. В более позднем исследовании Vanderhoof и соавт.

у детей с недостаточным клиническим эффектом от применения смеси на основе высокогидролизованного белка было показано улучшение состояния и статистически достоверно более значительное ускорение прибавки массы тела на фоне использования смеси на основе аминокислот в течение 12 недель ($p < 0,001$) [14].

В настоящее время все текущие зарубежные и российские рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией рассматривают нарушение роста как основное осложнение АБКМ. При задержке физического развития у детей с АБКМ все методические рекомендации Великобритании, а также ESPGHAN рекомендуют использование аминокислотных смесей. Рекомендации ESPGHAN также особенно подчёркивают наличие нарушения роста на фоне тяжёлой энтеропатии. Хотя существует ограниченное количество подобных исследований, тем не менее, есть данные, что скорость роста увеличивается при применении аминокислотных смесей у детей с плохо купируемыми симптомами АБКМ на фоне глубоких гидролизатов [15, 16].

Так как различий в изменении массо-ростовых показателей не было отмечено в ранее проведённых исследованиях при использовании аминокислотных смесей или смесей на основе высокогидролизованного белка у здоровых детей [17], эта задержка физического развития, вероятнее всего, связана именно с тем, что у определённой категории смесь на основе гидролизата может быть недостаточно эффективна для полного купирования аллергического воспаления стенки кишечника. Соответственно, задержка физического развития у ребёнка с АБКМ на фоне применения ВГС может являться показанием для перевода на аминокислотную смесь, даже если симптомы аллергии разрешились [18].

При длительном соблюдении элиминационных диет, особенно у детей с множественным характером сенсibilизации, должны быть учтены риски дефицита различных макро- и микронутриентов.

Если у детей первого года жизни адекватность гипоаллергенного рациона обеспечивается за счёт достаточного количества микроэлементов и витаминов, содержащихся в специализированных лечебных смесях и продуктах прикорма промышленного производства, то у детей старше года коррекция элиминационной диеты по энергетической ценности, основным пищевым веществам и микронутриентному составу требует специальных диетологических мероприятий.

При исключении из рациона больных с ПА таких ценных белковых продуктов, как молоко, рыба, яйца, мясо курицы, для коррекции белко-

вого компонента рациона использовались с учётом переносимости различные сорта мяса, кисломолочные и соевые продукты. У детей старше года с поливалентной пищевой аллергией при невозможности сформировать полноценный рацион за счёт указанных продуктов в питании могут использоваться специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. При хорошей переносимости на данном этапе диетотерапии могут использоваться соевые смеси. Включение данных продуктов в питание детей позволяет добиться быстрой коррекции рациона, а при признаках мальабсорбции — значительно улучшить нутритивный статус ребёнка.

В табл. 23 представлены основные группы продуктов, наиболее часто ограничиваемые или исключаемые из гипоаллергенных рационов, и связанные с этим возможные дефициты нутриентов в питании.

Таблица 23. *Продукты, наиболее часто исключаемые из гипоаллергенных диет больных атопическим дерматитом, и возникающие при этом дефициты макро- и микронутриентов [19]*

Группы продуктов	Дефицит нутриентов в рационе
Молоко, творог, кисломолочные напитки	Животный белок, кальций, витамины А, D, B ₂
Рыба и морепродукты	Животный белок, ω-3 жирные кислоты, йод, витамины А, D, группы В
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины B ₁ , B ₂ , B ₁₂ , С, D, Е, А
Злаки (каши, макаронные и кондитерские изделия, хлеб)	Растительный белок, селен, витамины группы В, токоферол
Цитрусовые, яркоокрашенные овощи и фрукты	β-каротин, аскорбиновая кислота, пищевые волокна

При необходимости исключения из рациона таких ценных белковых продуктов, как молоко, рыба, яйца, курица, для коррекции белкового компонента рациона используются с учётом переносимости мясо, аминокислотные смеси или смеси на основе высокогидролизованного молочного белка. Показано, что дети с гастроинтестинальной формой ПА, находящиеся на элиминационной диете и не получающие специализированные смеси, имеют повышенный риск развития дефицита микронутриентов, особенно витамина D, кальция и цинка. В то же время у детей, получающих смеси, статистически значимо чаще покрываются потребности в микронутриентах [20].

Выборочный анализ гипоаллергенных рационов у 87 больных с АДД показал, что лишь у 10 (11,5%) детей лечебные рационы по всем основным нутриентам соответствовали их возрастным потребностям [21]. Фактическое питание всех обследованных детей было дефицитным по одному или нескольким витаминам, при этом выраженность дефицита отдельных витаминов достигала 65,5% от возрастной потребности. Компьютерная оценка химического состава неспецифической гипоаллергенной диеты показала, что по количеству основных пищевых веществ и энергии она адекватна потребностям детей дошкольного возраста [21]. Вместе с тем в ней отмечается сниженное содержание водорастворимых витаминов (В₁, В₂, С) — на 5%, 7% и 13% соответственно. Содержание жирорастворимых витаминов А и Е в составе данной диеты не превышало 50% от физиологической потребности. При назначении индивидуальных вариантов диеты (безмолочной, безглютеновой, с исключением других индивидуально непереносимых продуктов) содержание витаминов в рационе ребёнка ещё больше снижалось.

Наиболее сложной стороной адаптации рациона является коррекция его микронутриентного состава: содержания витаминов, минеральных веществ, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др. По мнению ведущих нутрициологов, сбалансировать рацион даже здорового человека по микроэлементам и витаминам только за счёт использования натуральных продуктов в современном мире не представляется возможным.

Ограниченное употребление продуктов, содержащих кальций, является серьёзной предпосылкой для появления остеопороза. Длительное исключение или ограничение в питании детей с аллергией такого важного источника кальция, как молоко и молочные продукты, может способствовать дефициту кальция в организме. Ещё один немаловажный фактор, способствующий развитию остеопороза у детей с аллергическими заболеваниями, — применение глюкокортикоидной терапии. Показано, что дети с ПА потребляют меньше кальция ($p=0,0033$), липидов ($p=0,0123$), чем здоровые дети. Соответственно, у них с высокой частотой встречается низкий уровень в крови ретинола, бета-каротина, ликопина, 25(ОН)D — в 25,9%, 59,3%, 48,1% и 70,3% случаев, соответственно [22]. В результате многие авторы высказываются о необходимости мониторинга микронутриентного статуса детей с ПА, получающих элиминационные рационы [22, 23].

Диетотерапия детей с аллергией должна учитывать все возможные факторы развития остеопороза и обеспечивать достаточное поступление

кальция из молочных (творог, сыр, кисломолочные напитки) и специализированных продуктов, обогащённых кальцием, при их переносимости, а также путём назначения препаратов кальция, при необходимости — в сочетании с витамином D.

Длительное исключение из рациона рыбы приводит к недостаточному поступлению таких незаменимых факторов питания, как полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) класса ω -3 (линоленовая, эйкозапентаеновая, докозапентаеновая и докозагексаеновая), которые содержатся главным образом в рыбьем жире и некоторых растительных маслах (тыквенное, льняное). Омега-3 жирные кислоты играют важную роль в метаболизме фосфолипидов, синтезе простагландинов и лейкотриенов, способствуют стабилизации клеточных мембран, влияют на иммунный ответ. Перечисленные свойства лежат в основе гипоаллергенного и иммунокорректирующего эффекта при применении ихтиенового жира у больных с аллергической патологией. Для повышения содержания в рационе ПНЖК класса ω -3 используются специальные нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения. Жировые нутрицевтики не содержат белкового и углеводного компонентов, могут назначаться детям в лечебных дозах (3–6 г/сут) в подострый период заболевания, а также в период ремиссии с профилактической целью в возрастных дозировках курсами 30–40 дней.

Показано, что витаминная обеспеченность детей с аллергическими заболеваниями ниже, чем у здоровых детей [24]. Есть данные о более высокой предрасположенности к атопическому дерматиту (АтД) среди детей с дефицитом витамина D [25]. С другой стороны, у детей с АтД отмечается более низкая обеспеченность витамином D по сравнению со здоровыми [26], кроме того, выявлена обратная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью АтД [27].

В исследовании с участием 498 детей с АтД и 328 детей группы сравнения показано, что дефицит витамина D ассоциируется с более высоким уровнем IgE, более выраженными проявлениями АтД по шкале SCORAD и более тяжёлым его течением [28]. Более низкая обеспеченность витамином D также более характерна для детей с множественной сенсibilизацией к пищевым белкам по сравнению с детьми с моносенсibilизацией [29].

Показано, что эффект витамина D у детей с АтД зависит от исходного уровня обеспеченности. Так, после применения витамина D₃ в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 3 месяцев у детей с АтД и исходно низкой обе-

спеченностью витамином D отмечалось улучшение — уровень витамина D в крови значимо повысился с $22,97 \pm 8,03$ до $29,41 \pm 10,73$ ng/ml ($p=0,01$). Одновременно отмечалось снижение индекса SCORAD с $46,13 \pm 15,68$ на первом визите до $22,57 \pm 15,28$ на втором визите ($p < 0,001$), а также снижение уровня всех цитокинов, содержание которых было повышено при первом обследовании (IL-2, IL-4, IL-6, IFN γ). На основании своих данных авторы сделали вывод о том, что применение витамина D у детей с АД не только позволяет уменьшить тяжесть клинических проявлений, но и нормализует показатели Th1- и Th2-иммунного ответа [27].

Авторы систематического обзора сообщили также о низком уровне витамина D у детей с эозинофильным эзофагитом [30]. Хотя, как отмечается в работе, недостаточность витамина D отмечалась у детей ещё до начала диеты, поэтому до конца не ясен вклад диеты в этот дефицит. Есть данные, что у детей с АБКМ уровень витамина D в крови обратно коррелировал с уровнем эозинофилии крови [31].

Полигиповитаминоз у детей с атопическим дерматитом может стать дополнительным фактором, способствующим тяжёлому течению кожного процесса (рис. 18), в связи с этим в период ремиссии показано проведение витаминотерапии с использованием современных поливитаминовых комплексов или единичных витаминных препаратов [32].

Длительное соблюдение элиминационных диет способствует ещё большему дефициту микронутриентов, чем это отмечается в среднем в популяции [33–35].

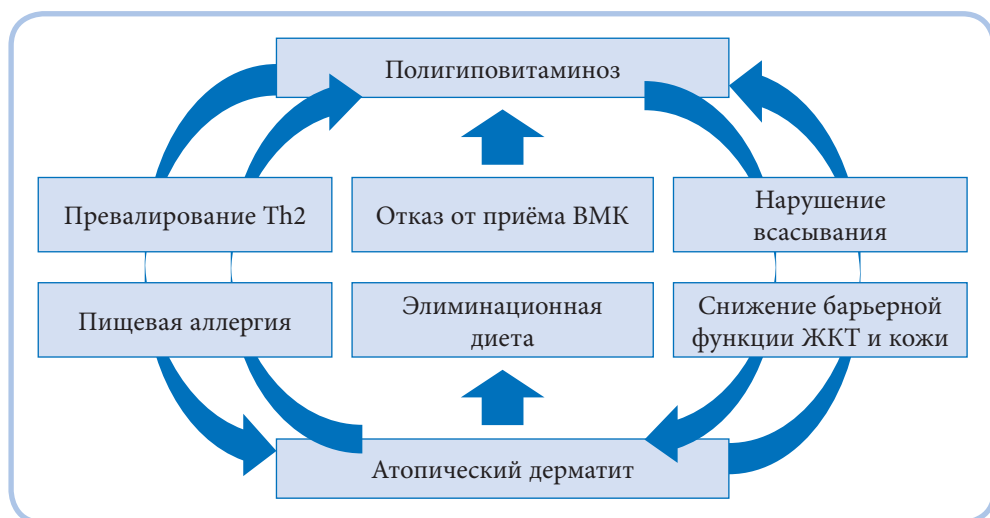


Рис. 18. Связь витаминной обеспеченности, пищевой аллергии и атопического дерматита. «Порочный круг»

В проспективном исследовании было показано, что профилактический прием витаминно-минеральных комплексов у детей снижает риск развития аллергических заболеваний [36].

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в разные годы было проведено несколько исследований, показывающих хорошую переносимость и эффективность применения ВМК у детей.

Так, комплексный препарат, содержащий два мощных антиоксидантных фактора — селен и витамин Е — показал выраженный антиоксидантный эффект. Следует отметить, что для коррекции статуса селена необходимо использовать препараты, содержащие селен в органической форме, что существенно снижает возможность передозировки. Применение таких нутрицевтиков [37] показало их хорошую переносимость даже у детей с множественной пищевой аллергией, отмечалось их положительное влияние на аппетит и состояние кожных покровов (уменьшение сухости кожи). На фоне приёма препаратов с органической формой селена отмечалось статистически значимое повышение уровня селена в крови у детей. Было показано, что приём препаратов в дозировке по селену, отвечающей возрастной норме потребления, позволяет не только скомпенсировать снижение обеспеченности, отмечаемое на фоне курса строгой элиминационной диетотерапии, но и достичь определённого повышения статуса селена.

В другом исследовании была показана эффективность и хорошая переносимость детьми 7–9 лет с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит) напитка, обогащённого комплексом витаминов (витамин С, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин, витамины А, D, Е), а также двумя микроэлементами — железом и йодом [38]. В исследовании, в котором приняли участие 300 детей 3–6 лет с АтД, была исследована эффективность лечебной и профилактической технологии применения витаминных препаратов [21].

Психологические аспекты элиминационных диет и качество жизни

Известно, что длительное соблюдение элиминационной диеты может оказывать влияние на психологическое состояние пациентов, а также формировать некоторые особенности пищевого поведения [19]. В литературе обсуждаются такие психологические аспекты питания, как проблема пищевых предпочтений [39, 40] и пищевая «неофобия» [40–43]. Интересны также данные о том, что дети, находившиеся на элиминаци-

онной безмолочной диете в раннем возрасте, довольно длительно могут сохранять приверженность к горькому вкусу [40]. В связи с этим рекомендации по питанию ребёнка при необходимости длительного исключения определённых продуктов включают в себя ряд деонтологических проблем контакта «врач — семья пациента» и проведение адекватной диетотерапии становится возможным только при заинтересованности и психологической поддержке со стороны родителей, всей семьи, окружения, а при необходимости — и специалиста-психолога.

Опросники качества жизни позволяют оценить как объективные, так и субъективные факторы, влияющие на качество жизни пациентов с различными заболеваниями. Оцениваемые показатели включают в себя физическое здоровье человека, психологическое состояние, уровень независимости, социальные отношения, личные убеждения и их отношение к существенным особенностям их среды. Измерение качества жизни, связанного со здоровьем, чрезвычайно важно для понимания и документирования влияния болезни и медицинских вмешательств на жизнь пациентов. Как показали исследования, родители детей с различной патологией имеют худшее качество жизни, чем у родителей здоровых детей. И важно понимать, что назначаемая диета также может оказать влияние на качество жизни пациента и семьи, и эти факторы должны быть приняты во внимание при оценке результатов диагностической диеты [44–48].

В исследовании Foong и соавт. [46] когорта детей с не-IgE-опосредованной ПА имела худшие физические показатели качества жизни, чем когорта с IgE-опосредованной ПА и более низкие эмоциональные функциональные оценки, чем когорта с функциональными нарушениями ЖКТ. Авторы другого исследования также пришли к выводу, что качество жизни детей с не-IgE-опосредованной ПА затрагивается несколько иначе, чем при IgE-опосредованной пищевой аллергии, и это важно учитывать при лечении этих пациентов [45].

Систематический обзор Mukkada и соавт. [47] включал 22 исследования, в 13 из которых применялись опросники качества жизни у детей с эозинофильным эзофагитом, и показал значительное влияние этой патологии на качество жизни пациентов. Показано также, что более низкие показатели качества жизни отмечались в семьях детей с более тяжёлыми симптомами, и в семьях, где дети были на элиминационных диетах [48].

По данным ряда исследований, качество жизни детей с ПА к БКМ существенно ниже, чем при ПА к другим пищевым продуктам [49, 50].

Наиболее частым клиническим проявлением ПА является атопический дерматит, и качество жизни детей со среднетяжёлыми и тяжёлыми клиническими проявлениями этого заболевания ниже, чем у детей с сахарным диабетом, псориазом, бронхиальной астмой [51].

В проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России исследовании была осуществлена валидация русскоязычной версии специализированного опросника «The Food hypersensitivity family Impact, FLIP» [52]. Опросник предназначен для оценки качества жизни семьи ребёнка с пищевой аллергией. Оригинальная версия опросника включает 19 вопросов и рассчитана на оценку качества жизни семей с детьми с ПА в возрасте от 6 мес до 7 лет [52]. Оригинальный опросник FLIP показал более высокий уровень надёжности (0,95) и значительное влияние ПА на различные сферы жизни семьи ребёнка с ПА [53]. С практической точки зрения наиболее значимо определение влияния длительности элиминационной диеты и, соответственно, сроков формирования толерантности при ПА. Так, в ходе проспективного исследования по мониторингу показателей опросника FLIP в динамике у детей с ПА к БКМ выявлена разница в оценке качества жизни членов семьи, чьи дети сформировали и не сформировали пищевую толерантность по итогам 6-месячного наблюдения [54]. Русскоязычная версия опросника включала 18 вопросов, которые, по аналогии с оригинальной версией, разделены на 3 группы в зависимости от затрагиваемых сфер жизни: питание (вопросы № 4, 12, 13); эмоции и здоровье (вопросы № 6, 7, 9–11, 15, 16); повседневная жизнь (вопросы № 1–3, 5, 8, 14, 17, 18).

В рамках исследования было проведено анкетирование родителей/законных представителей 131 ребёнка с ПА в возрасте от 1 до 18 мес (средний возраст $9 \pm 7,8$ (3; 18)) с кожными, кожно-гастроинтестинальными и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. У всех детей пациентов отмечалась аллергия к БКМ. Среди обследованных детей грудное вскармливание (как минимум до 6 мес) получали 70 (53%) детей, на смешанном вскармливании находилось 27 (21%) детей. У большинства детей 107 (81,7%) первые симптомы ПА возникали в грудном возрасте, в половине случаев — у 63 (48%) — в первом полугодии жизни. Длительность элиминационной диеты к моменту начала исследования у 5 (3,8%) пациентов не превышала 1 мес, у 4 (3%) детей — 3 мес, у 52 (39,7%) детей — 6 мес; 70 (53,4%) детей оставались на элиминационной диете более 6 мес.

При этом строго соблюдали диету 39 (29,8%) детей (и/или матерей в случае грудного вскармливания); 54 (41,2%) пациента строго соблюдали

диету с редкими погрешностями; частичного соблюдения диеты придерживались 34 (26%) пациента.

Оценка надёжности русскоязычной версии опросника (α -коэффициент Кронбаха) при опросе родителей/законных представителей детей в возрасте до 6 мес ($n=59$) составила 0,72; в возрасте 7–12 мес ($n=42$) — 0,78; 13–18 мес ($n=30$) — 0,83, что указывает на удовлетворительную надёжность инструмента.

При определении конструктивной валидности было выявлено, что оценки качества жизни членов семьи детей с пищевой аллергией определялись выраженностью клинических проявлений ПА, длительностью фармакотерапии, продолжительностью и строгостью элиминационной диеты у ребёнка и/или матери, а также длительностью грудного вскармливания (или его отсутствием), количеством продуктов, исключённых из рациона матери и/или ребёнка, количеством диагностических мероприятий в отношении пациентов, и комплаентностью родителей.

Полученные нами данные по оценке психометрических свойств опросника подтвердили негативное влияние ПА на качество жизни членов семьи ребёнка с ПА преимущественно за счёт социально-экономических ограничений, а именно: строгости и длительности соблюдаемой диеты, количества исключаемых из рациона питания ребёнка и/или матери продуктов, длительности фармакотерапии, количества диагностических мероприятий.

В контексте пищевой аллергии чрезмерное беспокойство родителей может быть дезадаптивным и приводить к ненужному ограничению социальной активности. В настоящее время не существует валидированного инструмента для измерения тревожности родителей, обусловленной ПА у их детей. В недавнем исследовании с участием 548 родителей детей с ПА авторы попытались охарактеризовать тревожность родителей, связанной с ПА у детей. Факторный анализ показал, что состояние тревоги и качество жизни обратно коррелировали ($r=0,54$, $p<0,001$), но имели разные конструкции. Более ответственные родители сообщили о более высоком уровне тревожности [55].

В исследовании, в которое вошли дети с ПА всех возрастных групп, включавшем оценку фактического питания и нутритивного статуса детей с ПА, наиболее выраженные отклонения в потреблении отдельных нутриентов отмечаются у детей старшей возрастной группы [19]. Причины этого носили двоякий характер. С одной стороны, к специфическим проблемам диетотерапии ПА в старшем детском и под-

ростковом возрасте можно отнести психологические проблемы, связанные с питанием. В этом возрасте большое значение приобретают не только нутритивные свойства пищи, но и психологические аспекты питания — проблема пищевых предпочтений [19]. Рекомендуемые врачом диетические или просто полезные продукты лежат вне зоны пищевых предпочтений подростков, сформированных во многом под воздействием рекламы и социальной среды. Поэтому проведение диетотерапии в этой возрастной категории становится возможным только при заинтересованности самого пациента, при психологической поддержке со стороны семьи, окружения, возможно даже — специалиста-психолога.

Таким образом, длительное соблюдение элиминационной диеты сопряжено с целым рядом трудностей. Однако соблюдение ряда правил при назначении рациона, в частности, мониторинг адекватности рациона, массо-ростовых показателей ребёнка, а также обеспеченности организма ребёнка микронутриентами позволяет избежать «подводных камней». Следует отметить, что цель врача — через 6–12 месяцев от начала работы с пациентом максимально расширить перечень разрешённых продуктов. Опыт показывает, что у большинства детей с пищевой аллергией в периоде ремиссии лечебный рацион состоит из достаточно полного перечня продуктов за исключением 3–6 продуктов, которые могут быть заменены на соответствующие по составу в своей группе. Безусловно, на неопределённо длительный срок должны исключаться продукты, вызвавшие когда-либо тяжёлые реакции (особенно системного характера), а также исключаться или ограничиваться продукты, содержащие большое количество пищевых добавок (искусственные красители, консерванты, ароматизаторы, стабилизаторы и пр.). Максимально быстрое расширение рациона за счёт переносимых неспецифических «триггеров» позволяет уменьшить психологический груз диеты и расширить пищевые предпочтения ребёнка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavic I, Kolacek S. Growth of children with food allergy. *Horm Res Paediatr.* 2017; 88:91–100.
2. Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1526–1529.
3. Tuokkola J, Luukkainen P, Nevalainen J, et al. Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye. 2017.
4. Mehta H, Ramesh M, Feuille E, et al. Growth comparison in children with and without food allergies in different demographic populations. *J Pediatr.* 2014;165:842.

5. Cho HN, Hong S, Lee SH, et al. Nutritional status according to sensitized food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:53–57.
6. Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:669–675.
7. Berry MJ, Adams J, Voutilainen H, et al. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:133–138.
8. Beck C, et al. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2016;6.
9. Meyer R, De Koker C, Dzubiak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:25.
10. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2018.
11. Colson D, et al. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2014.
12. Chatchate P, Vlieg-Boerstra BJ, Groetch M, Dominguez-Ortega G, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32:175–184. DOI: 10.1111/jhn.12610.
13. Hill DJ, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review. *Clinical and Experimental Allergy.* 2007.
14. Vanderhoof J, Moore N, Boissieu D. De Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016.
15. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–9.
16. Sicherer SH, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *Journal of Pediatrics.* 2001.
17. Borschel MW, et al. Growth of healthy term infants fed an extensively hydrolyzed casein-based or free amino acid-based infant formula: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Pediatrics.* 2013.
18. Meyer R, Groetch M, Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(2):383–399. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.003.
19. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 369 с.
20. Meyer R, De Koker C, Dziubak R, et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy — micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? *Clin Transl Allergy.* 2014;4:31. DOI: 10.1186/2045-7022-4-31.
21. Баранник В.Н. Клинико-биохимическое обоснование коррекции витаминной недостаточности у детей с атопическим дерматитом: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2012. — 27 с.

22. Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, et al. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(6):544–550. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.003.
23. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int*. 2019;68(2):172–177. DOI: 10.1016/j.alit.2018.12.003.
24. Громов И.А., Намазова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Обеспеченность витаминами и минеральными веществами детей с аллергическими заболеваниями в современных условиях // *Педиатрическая фармакология*. — 2008. — Т. 5. — № 3. — С. 76–81.
25. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008;121(2):533–534.
26. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. *Arch. Allergy Immunol*. 2015;166(2):91–96.
27. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br. J. Dermatol*. 2011;164(5):1078–1082.
28. Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014;25(1):30–35.
29. Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J. Pediatr*. 2014;165(4):849–854.
30. Fissinger A, Mages KC, Solomon AB. Vitamin deficiencies in pediatric eosinophilic esophagitis: A systematic review [published online ahead of print, 2020 May 31]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;10.1111/pai.13297. DOI: 10.1111/pai.13297.
31. Li J, Mei X, Cai X, et al. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(3):550–557. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
32. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра. — М.: Педиатръ, 2016. — 299 с.
33. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:1648–51.
34. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:188–95.
35. Fox AT, Du TG, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:566–9.
36. Marmsjö K, Rosenlund H, Kull, Håkansson N, Wickman M, Pershagen G, Bergström A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009;90(6):1693–1698.
37. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2008. — 60 с.
38. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. и др. Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями // *Педиатрическая фармакология*. — 2006. — Т. 3. — № 3. — С. 62–64.
39. Уголев Д.А. Пищевые предпочтения (анализ проблемы с позиций адекватного питания и трофологии) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2001. — Т. 11. — № 4. — С. 52–63.

40. Maslin K, Grimshaw K, Oliver E, et al. Taste preference, food neophobia and nutritional intake in children consuming a cows' milk exclusion diet: a prospective study. *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(6):786–796. DOI: 10.1111/jhn.12387.
41. Robson J, Laborda T, Fitzgerald S, et al. Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder in Diet-treated Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(1):57–60. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002323.
42. Harris G, Mason S. Are There Sensitive Periods for Food Acceptance in Infancy? *Curr Nutr Rep.* 2017;6(2):190–196. DOI: 10.1007/s13668-017-0203-0.
43. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(2):141–146. DOI: 10.1111/pai.12513.
44. Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuis MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life—results from the Care Project. *Pediatrics.* 2008;122(5):1030–8.
45. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):8.
46. Foong RX, Meyer R, Godwin H, et al. Parental perception of their child's quality of life in children with non-immunoglobulin-E-mediated gastrointestinal allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(3):251–256.
47. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, et al. Health-related quality of life and costs associated with eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(4):495–503.
48. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, et al. Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(3):308–316.
49. Howe L, Franxman T, Teich E, Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food allergic children? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(2):69–74.
50. Warren CM, Gupta RS, Sohn MW, et al. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy. *Annals of allergy, asthma and immunology.* 2015;114(2):117–125.
51. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):145–151.
52. Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, Lissner L, Oxelmark L. The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) questionnaire — development and first results. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 574–581.
53. Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника flip для оценки качества жизни членов семьи ребёнка с пищевой аллергией: первые результаты // *Педиатрическая фармакология.* — 2015. — Т. 12. — № 6. — С. 651–656.
54. Mikkelsen A, Mehlig K, Borres MP, et al. Monitoring the impact of cow's milk allergy on children and their families with the FLIP questionnaire — a six-month follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:409–415.
55. Soller L, To S, Hsu E, Chan ES. Current tools measuring anxiety in parents of food-allergic children are inadequate. 2020. DOI: 10.1111/pai.13260.

10.3. Формирование пищевой толерантности

Известно, что у детей, страдающих аллергией к пищевым белкам, со временем может формироваться толерантность. Для разных белков частота формирования такой «вторичной» толерантности различна — наиболее высока она у белков коровьего молока и куриного яйца. Значительно реже формирование толерантности встречается при аллергии к арахису, рыбе и большинству других аллергенов. Именно формирование этой «вторичной» толерантности у детей, уже страдающих пищевой аллергией (ПА), позволяет с возрастом расширить рацион пациентам.

Формирование толерантности к белкам коровьего молока

При аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) в остром и подостром периоде заболевания должна быть сформирована полностью безмолочная диета с исключением всех продуктов, содержащих БКМ и говядину. Врач должен также предупредить родителей (и пациента) о возможности перекрёстных реакций (например, с молоком козы, овцы, буйвола) и настроить родителей ребёнка на обязательное и строгое соблюдение диеты [1].

Однако вопрос, **когда и как** вводить в питание ранее исключённый БКМ, один из наиболее сложных практических вопросов ведения детей с данной патологией. С одной стороны, диета должна быть достаточно продолжительной для полного купирования симптомов и формирования толерантности. С другой стороны, неоправданно длительная диета может отрицательно сказываться на нутритивном статусе ребёнка, формировании пищевого поведения, а также ложиться неоправданным психологическим бременем на ребёнка и всю семью [2].

Минимальная продолжительность лечебной безмолочной диеты определена. Согласно современным рекомендациям [1–3], если диагноз аллергии к БКМ подтверждён, то ребёнок первого года жизни должен оставаться на безмолочной диете как минимум 6 месяцев, или до 12-месячного возраста ребёнка.

При положительном эффекте от проводимого лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключённого продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE-антител в крови не ранее чем через 6 месяцев от начала элиминационной диеты. Дети раннего возраста с тяжёлыми и немедленными IgE-опосредованными реакциями могут оставаться на элиминационной диете до 12–18 месяцев, после чего проводят повторное определение специфических IgE.

Поскольку неоправданная по длительности элиминационная диета считается нежелательной для ребёнка [2], максимальная продолжительность элиминационной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 месяцев даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем IgE к БКМ (18 мес — при очень тяжёлых, более — при анафилактических реакциях). После чего следует провести повторное обследование во избежание необоснованного продолжения ограничивающей диеты. Детям с сохраняющейся высокой IgE-сенсibilизацией сроки соблюдения элиминационной диеты продлеваются.

Детям с не-IgE-опосредованной аллергией к БКМ при отсутствии тяжёлых аллергических реакций в анамнезе может быть проведена открытая провокационная проба, на основании которой делается вывод о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ.

Возраст формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ

Возраст формирования толерантности и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ индивидуальны. Как видно из представленных в табл. 24 данных, частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших аллергию к БКМ на первом году жизни, при не-IgE-опосредованной форме аллергии к БКМ может достигать 100% к 5 годам [4], тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже. Так, по данным К. М. Saariinen с соавт. [5], при IgE-опосредованной аллергии толерантность к БКМ развивается у 74% детей к 5 годам и у 85% — к 8–9 годам. По данным А. Elizur с соавторами [6], это происходит у 41% детей к 2 годам и у 57% детей — к 4-летнему возрасту. Наименее оптимистичный прогноз формирования толерантности к БКМ при IgE-опосредованной форме, дают J. M. Skripak с соавт., [7], проанализировав большое число клинических наблюдений (807 пациентов): 19% — к 4 годам, 64% — к 12-летнему и 79% — к 16-летнему возрасту. Это означает, что каждый пятый ребёнок с IgE-опосредованной аллергией к БКМ, начавшейся в раннем возрасте, не переносит молоко даже к 16 годам. Проведённое в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проспективное когортное исследование показало формирование толерантности к концу 2-го года жизни; толерантность к БКМ сформировалась у 50,3% детей, а к 5 годам полная переносимость молочных продуктов была выявлена у 63,3% детей, среди которых не-IgE-опосредованная форма статистически значимо преобладала [8].

Таблица 24. Частота формирования толерантности у детей с аллергией к белку коровьего молока в разном возрасте в зависимости от формы аллергии по результатам различных исследований

Возраст, г/исследование	Частота формирования толерантности к БКМ (%)									
	1	2	3	4	5	8	9	10	12	16
IgE- и не-IgE-опосредованные формы										
Host A, Halken S. 1990 [9]	56	77	87	—	—	—	—	—	—	—
Saarinen K. M., 2005 [5]	—	51	—	—	—	—	—	—	—	—
Vanto T., 2004 [10]	—	44	69	77	—	—	—	—	—	—
Garcia-Ara M. C., 2004 [11]	—	—	—	68	—	—	—	—	—	—
Wood R. A., 2012 [12]	—	—	—	—	53	—	—	—	—	—
Макарова С. Г., 2020 [8]	28	50	—	—	63	—	—	—	—	—
Kim M., 2020 [13]	—	—	—	—	—	50	—	—	—	—
IgE-опосредованная форма										
Elizur A., 2012 [6]	—	41	—	57	—	—	—	—	—	—
Skripak J. M., 2007 [7]	—	—	—	19	—	42	—	52	64	79
Saarinen K. M., 2005 [5]	—	—	—	—	74	—	85	—	—	—
Макарова С. Г., 2020 [8]	—	—	—	—	53	—	—	—	—	—
He-IgE-опосредованная форма										
Saarinen K. M., 2005 [5]	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—
Макарова С. Г., 2020 [8]	—	—	—	—	85	—	—	—	—	—

Факторы, влияющие на сроки формирования толерантности к БКМ, и продолжительность элиминационной диеты

В норме прайминг лимфоцитов пищевыми антигенами начинается пренатально [14]. В дальнейшем выраженный иммунный ответ на БКМ и другие пищевые белки отмечается в первые месяцы жизни. Показано, что повышение уровня IgG, в том числе подкласса IgG1, есть физиологическая реакция на введение чужеродного белка [15, 16]. Уровень специфических IgG-антител повышается в течение нескольких недель после введения в питание молочных смесей и достигает пика через 3–4 месяца [15, 16]. Специфические IgE в небольшом количестве также являются частью физиологической реакции на чужеродные белки коровьего молока [17]. Однако значительная продукция специфических IgE к БКМ в сочетании с клиническими проявлениями, как уже отмечалось, является диагностическим критерием IgE-опосредованной формы аллергии на молочные белки [1–3], а также, как было показано, предиктором её персистирования [5, 7, 18]. При этом периодическое обследование

с оценкой уровня специфических IgE позволяет прогнозировать развитие толерантности [2, 19, 20].

Помимо формы аллергии (IgE-опосредованной или не IgE-опосредованной), формирование толерантности у детей, страдающих аллергией к БКМ, зависит от не до конца раскрытых факторов. Так, появились данные, что для развития толерантности имеет значение профиль эпитопов БКМ, с которыми связываются специфические IgE. Для персистирующих форм аллергии к БКМ характерно образование IgE к более широкому спектру эпитопов [21–23], а также более высокая avidность (связывающая способность) антител [23].

В ходе мультицентрового исследования было показано влияние выбора лечебной смеси на выработку толерантности к БКМ у детей с аллергией на молочный белок [24]. Результаты провокационной пробы, проведённой после 12 месяцев элиминационной диеты, показали, что использование казеиновых гидролизатов даёт более высокий процент развития толерантности к БКМ по сравнению с использованием аминокислотной смеси, соевой смеси или рисового гидролизата. При этом обогащение продукта лактобациллами (LGG) усиливает толерогенный эффект смеси.

Специфический IgG4-ответ на пищевые белки в настоящее время рассматривается как физиологический [25], при этом показано, что он более выражен при раннем введении молочного белка [26, 27]. В дальнейшем специфические IgG4, по всей видимости, вовлечены в формирование толерантности к пищевым белкам [28]. Так, при обследовании детей 8–9 лет, у которых в раннем возрасте отмечалась аллергия на БКМ, было показано, что дети, имевшие на первом году жизни проявления этой формы аллергии, а в дальнейшем «переросшие» её, имели более высокий уровень специфических IgG4 к этому белку [19, 29]. Есть данные, что IgG4-антитела в сыворотках крови детей, развивших толерантность к БКМ, обладали более высокой связывающей способностью к более широкому спектру эпитопов, чем у детей, с персистирующей аллергией к БКМ [29, 30]. В то же время есть данные, что дети с аллергией к БКМ, имеющие более низкий уровень IgG4 к β -лактоглобулину, нуждаются в пролонгированной элиминационной диете [31].

Предполагается, что соотношение уровня антител класса IgE и IgG4 есть отражение цитокинового статуса и баланса подклассов Т-клеток. В частности, IL-4 индуцируют выработку В-клетками как IgE, так и IgG4, в то время как IL-10 способствует выработке IgG4 и ингибирует продукцию IgE [32–34].

В исследовании, проведённом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [8], толерантность к белкам коровьего молока у детей с диагностированной в возрасте 2–18 месяцев АБКМ, после 6–12 месяцев безмолочной диеты оценивалась по результатам диагностического введения в питание молочного продукта [34] и была установлена у 50,3% наблюдаемых детей. При этом к концу первого года жизни толерантность сформировали 42 ребёнка (27,5% от всей группы детей с пищевой аллергией и 54,5% от всех, сформировавших толерантность), к концу второго года жизни — 35 детей (22,8% от всей группы детей с пищевой аллергией и 45,5% детей из всех, сформировавших толерантность) [8].

По результатам первого этапа исследования были выявлены следующие клиничко-anamnestические предикторы более раннего формирования пищевой толерантности к БКМ: отсутствие отягощённого наследственного анамнеза по аллергической патологии ($p < 0,05$), лёгкие клинические проявления ($p < 0,05$), грудное вскармливание минимум до 6 месяцев ($p < 0,05$). Все дети с изолированными гастроинтестинальными проявлениями АБКМ сформировали толерантность к возрасту 1 год. Исходно низкие уровни IgE к БКМ и его фракциям, а также снижение исходно высоких уровней IgE в динамике на один класс и более тоже были маркерами более раннего формирования толерантности ($p < 0,05$). Уровень IgG4 не имел никакого диагностического значения, однако исходно (до элиминационной диеты) очень высокие (3+) уровни IgG4 к БКМ ($p < 0,05$) или нарастание IgG4 в динамике до очень высокого (3+) уровня оказались предикторами более раннего формирования толерантности [8]. Анализ частоты формирования толерантности к БКМ у детей через 6–12 месяцев безмолочной диеты в зависимости от сочетания исходных иммунологических показателей позволил выделить 4 иммунофенотипа заболевания (рис. 19).

На фоне адекватной элиминационной диеты при аллергии к БКМ обычно наступает ремиссия в большей или меньшей степени параллельно с изменениями результатов лабораторных тестов, и для решения вопроса о расширении рациона должна быть проведена провокационная проба.

Для того чтобы избежать неоправданного преждевременного тестирования и снизить частоту нежелательных реакций при провокационной пробе, разрабатываются предиктивные критерии положительной и отрицательной провокационной пробы. Так, при IgE-опосредованном характере аллергии с определённой долей вероятности можно прогнозировать реакцию на введение молочного белка (или результаты провокационной пробы), опираясь на уровень специфических IgE к БКМ и/или результаты

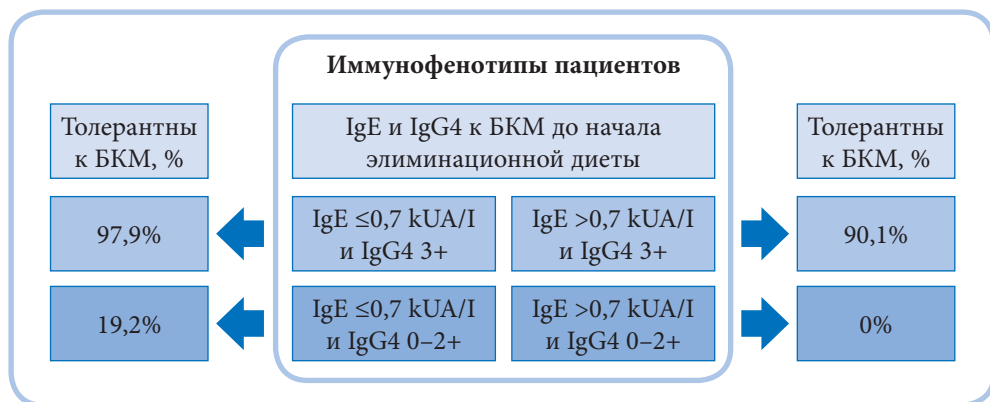


Рис. 19. IgE/IgG-имунофенотипы как предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока у детей раннего возраста с аллергией к белку коровьего молока [8]

прик-тестов. Предикторами положительной реакции при провокационной пробе являются уровень специфических IgE к молоку выше 5 kU/l у детей до 2 лет и 15 kU/l у детей любого возраста [36]. По данным Yavuz и соавт., при анализе 94 провокационных проб с БКМ прогностический порог отрицательной провокационной пробы — уровень sIgE <2,8 kU/l у детей до 1 года, <11,1 — у детей до 2 лет, <11,7 — у детей до 4 лет и <13,7 — для детей до 6 лет [36]. Для кожных прик-тестов предиктивными значениями оказались размеры папулы более 6 и 8 мм соответственно.

Vassilourou и соавт. [37] при анализе 116 провокационных проб на БКМ был определён отрицательный прогностический порог: sIgE <3,94 kU/l и размер папулы при прик-тестах менее 4 мм. Напротив, папула более 7,5 мм и/или уровень sIgE >25,4 kU/l являются предикторами положительного результата провокационной пробы. Соответственно, в этих случаях провокационную пробу (или введение продукта) рекомендуется отложить.

Реакция на минимальные количества коровьего молока (10 мл и менее) при провокационной пробе, а также большой размер папулы при прик-тесте являются предикторами персистирования аллергии к БКМ [6], так же, как и тяжёлое течение атопического дерматита [37]. Напротив, маленький размер папулы и низкий уровень специфических IgE к БКМ позволяют прогнозировать достаточно быстрое развитие толерантности [5, 38, 39]. Для не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано, и врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы (диагностического введения продукта) [36, 40].

Открытая провокационная проба

Количество продукта, содержащего БКМ, для диагностического введения определяется, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после открытой провокационной пробы также зависит от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если открытая провокационная проба отрицательная, то диагностическое введение продукта продолжается, и продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные [41]. При замедленном характере реакции целесообразно на протяжении некоторого времени ведение пищевого дневника.

При отсутствии каких-либо симптомов после диагностического введения молочного белка следуют рекомендации по расширению рациона. Однако показано, что даже при отсутствии реакции на однократную пробу длительная переносимость молочных продуктов может отсутствовать, что связано, по всей видимости, с наличием реакций замедленного типа [42]. Кроме того, у ряда пациентов формируется только частичная переносимость молочных продуктов. Так, может переноситься определённое небольшое количество молочного белка [42], или отмечаться переносимость только термически обработанных молочных продуктов, например, сухого молока в составе выпечки [43, 44].

Определение «переносимой дозы»

В каком количестве и в составе каких продуктов вводить молочный белок — это один из важных вопросов на этапе расширения рациона. Если ребёнок не переносит значительные количества БКМ, но переносит небольшие дозы, многие специалисты рекомендуют использовать переносимые количества молока или молочных продуктов в питании ребёнка. Причём целью таких рекомендаций является, с одной стороны, облегчение приготовления пищи в семье, с другой стороны, что ещё более важно — попытка естественным путём индуцировать толерантность, что показало свою клиническую эффективность [37]. Так, если ребёнок переносит только 30 мл молока или молочной смеси, диагноз аллергии на БКМ сохраняется, однако рекомендуется постепенное прогрессивное увеличение молочного белка в рационе, начиная с минимальных пере-

носимых количеств, установленных при провокационной пробе (или диагностическом введении продукта) [35, 40].

Таким образом, если раньше при пищевой аллергии исключение продукта решалось по принципу «да или нет», то с современных позиций при формировании рациона на этапе его расширения ставится вопрос «сколько переносится?» [44, 45].

Для такого поэтапного введения молочного белка в рацион разработана так называемая «молочная лестница» [46]. А для детей раннего возраста — алгоритм поэтапной диетотерапии, когда на этапе расширения рациона (по окончании периода строгой элиминации БКМ) ребёнок сначала под контролем переносимости переводится с высокогидролизованной смеси на питание гипоаллергенной смесью на основе умеренно гидролизованного молочного белка, и только затем, после диагностического введения продукта и под контролем переносимости — на продукт, содержащий нерасщеплённые молочные белки [47, 48] (рис. 20).

При изучении формирования толерантности к БКМ по мере роста ребёнка, показано, что многие дети с аллергией к молоку со временем могут переносить молочный белок, подвергшийся высокотемпературной обработке [2, 43, 49]. Так, показано, что 75% детей с аллергией к БКМ с возрастом начинают переносить кипячёное или термически

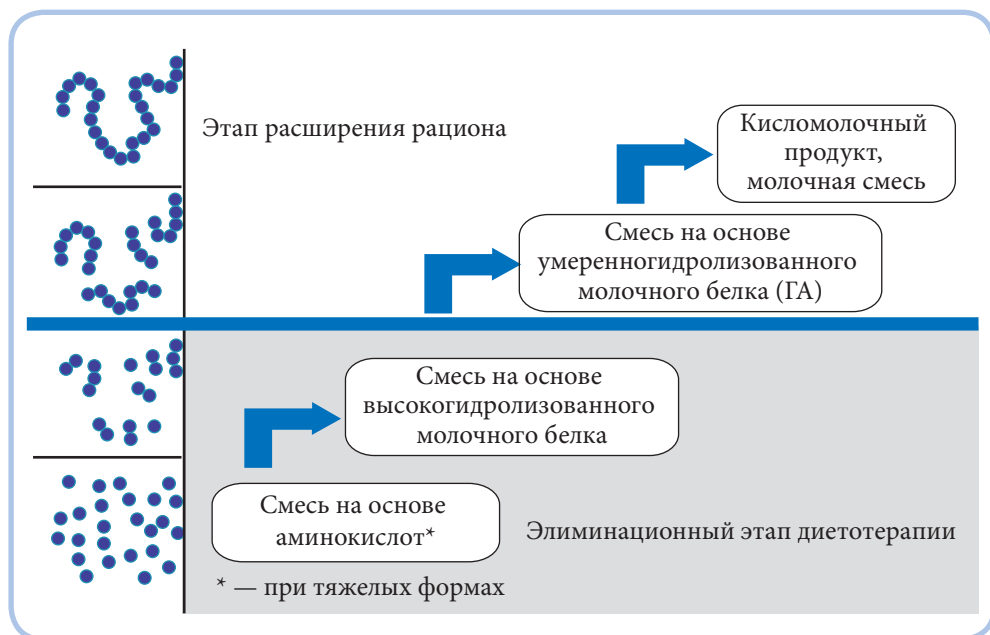


Рис. 20. Алгоритм поэтапного назначения смесей детям с аллергией к белку коровьего молока [42, 43]

обработанное другим образом коровье молоко, в том числе в составе выпечки [49]. Изучение особенностей иммунного ответа у пациентов, которые со временем начинают переносить кипячёное молоко, но сохраняют реакции на сырое молоко, показало, что для них характерен более высокий уровень IgG4 к казеину по сравнению с детьми, реагирующими на все молочные продукты [43]. А у детей, которые не переносят и сырое, и термически обработанное молоко, выше уровень sIgE к БКМ и казеину, а также выше показатель реактивности базофилов и больше размер волдыря при кожном тестировании [49].

Формирование такой переносимости зависит от характера эпитопов антигена, к которым сформированы антитела. Поскольку высокая температура в значительной степени разрушает конформационные эпитопы, дети с IgE к этим эпитопам могут переносить кипячёное молоко. В тех случаях, когда IgE связывают неконформационные эпитопы, толерантности к кипячёному молоку не формируется [50].

В исследовании I. Devenney [45], детям с аллергией к БКМ, которые тем не менее переносили термически обработанное молоко, оно было введено в питание в переносимых дозах (в составе выпечки). После 3-месячного наблюдения было обнаружено, что у этой группы достоверно уменьшился средний размер папулы при кожном тестировании, и повысился уровень IgG4 к казеину по сравнению с исходным уровнем; другие иммунологические показатели, а также показатели роста и проницаемость кишечника существенно не отличались.

В исследовании, проведённом в Италии, было показано, что 58% детей с аллергией к БКМ (было обследовано 70 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет, средний возраст 3 года) переносят зрелый сыр (в исследовании использовался пармезан), при этом переносимость отмечалась у детей с отсутствием IgE к бета-лактоглобулину [51]. Есть данные, что 86% детей с положительными провокационными пробами на молоко (использовалось 25 мл кипячёного молока) не дают реакции на сливочное масло (10 г сливочного масла, что в пересчёте на белки соответствует 2,9 мл молока) [52]. В цитируемом исследовании предиктивным уровнем отрицательного провокационного теста с маслом был уровень специфических IgE к БКМ ниже 17,8 kUA/L [52].

В настоящее время считается, что после 2-летнего возраста у детей, полностью не сформировавших толерантность к белкам коровьего молока (БКМ), следует ввести молочные продукты в тех объёмах и в тех формах термической обработки, в которых ребёнок их способен перенести, при этом считается, что это будет способствовать формированию

толерантности [48, 52]. Однако не исключено, что основную роль в развитии толерантности играет не введение молочных продуктов в питание, а иммунофенотип пациента, вопрос о котором в последнее время активно дискутируется [53–56].

В нашем проспективном исследовании [8] толерантность к БКМ в возрасте 5 лет сформировали 69 (63,3%) из наблюдаемых детей. Средний возраст развития толерантности составил $3,05 \pm 2,2$ г. [8]. У 25 детей толерантность сформировалась частично (переносимость небольшого объема молочных продуктов: кефир — $197,30 \pm 96,44$ мл, творог $88,88 \pm 54,64$ г, сыр $50 \pm 43,58$ г периодически, молоко в составе выпечки). У 15 (13,8%) детей толерантность к БКМ не была сформирована.

Оценка толерантности к БКМ проводилась по данным диагностического введения молочного продукта. Критериями сформированной толерантности к БКМ считали переносимость молочных продуктов в полном возрастном объеме, при полном отсутствии аллергических реакций. Дети с очевидными клиническими проявлениями аллергической реакции при употреблении молочных продуктов считались не сформировавшими толерантность на БКМ. Переносимость небольшого объема молочных продуктов рассматривали как частично сформированную толерантность. В результате дети были разделены на три группы, в зависимости от наличия или отсутствия толерантности к молочным белкам: группа 2А — дети, сформировавшие толерантность, 2АВ — частично сформировавшие толерантность, 2В — не сформировавшие толерантность.

Среди детей с IgE-опосредованной АБКМ ($n=75$) — 40 (53%) детей сформировали толерантность и 23 (31%) частично сформировали толерантность. При не-IgE-опосредованной форме ($n=34$) эти показатели составили 29 (85%) и 2 (6%) детей соответственно с полностью и частично сформированной толерантностью. В результате в группе 2А статистически значимо чаще встречались не-IgE-опосредованные формы АБКМ, чем в группе 2АВ ($p=0,0008$).

Обследование детей в возрасте 5 лет показало, что персистирование аллергии более характерно для IgE-опосредованных форм заболевания, сопряжено с более частым наличием у детей хронической аллергической патологии (рис. 21, 22), более частым нарушением нутритивного статуса, а также отсутствием снижения уровня sIgE к молочным белкам (рис. 22) [8].

При этом у детей с IgE-опосредованной АБКМ, развивших толерантность, отмечалось статистически значимое снижение уровня IgE ($p<0,001$), и у всех детей уровень IgE к молочным белкам в возрасте 5 лет соответствовал нормальным показателям (рис. 23).

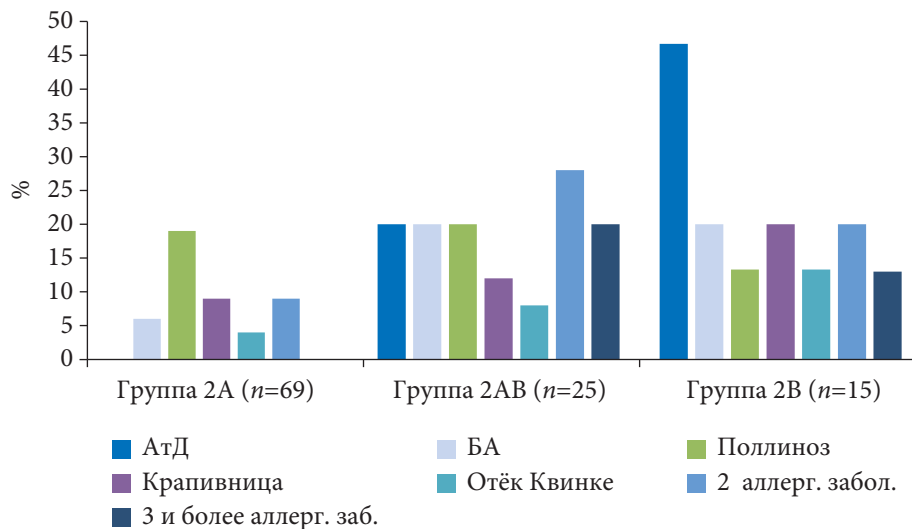


Рис. 21. Частота аллергических заболеваний в группах детей в возрасте 5 лет в зависимости от наличия толерантности к белку коровьего молока [8]

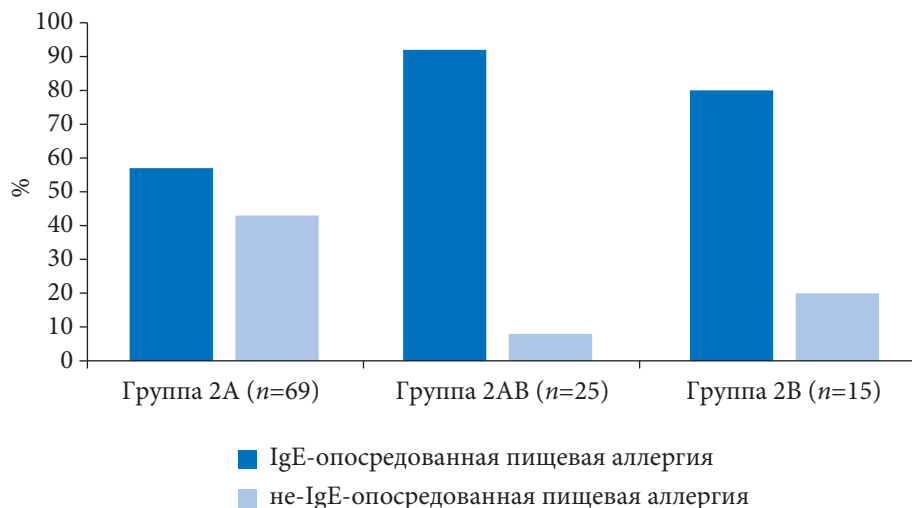


Рис. 22. Распределение IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной пищевой аллергии в группах детей со сформированной (2А), частично сформированной (2АВ) и не сформированной (2В) толерантностью к белку коровьего молока [8]

Важно отметить, что именно отсутствие динамики sIgE, а не его исходный уровень, стал определяющим маркером персистенции АБКМ у детей к 5-летнему возрасту. Уровень антител к белкам козьего молока

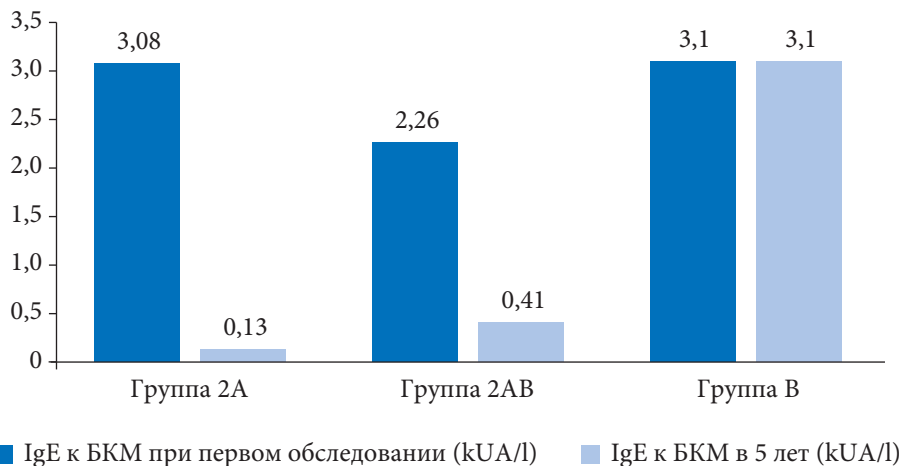


Рис. 23. Динамика уровня IgE к белку коровьего молока у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией в исследуемых группах

никак не был связан с приёмом в пищу продуктов на основе козьего молока, и как изначальный уровень, так и его динамика соотносились с IgE к белкам коровьего молока, что подтверждает практически полную иммунологическую гомологичность этих аллергенов. Анализ уровня IgG4 к молочным белкам и его динамики не выявил статистически значимой разницы между группами детей, сформировавших, частично сформировавших и не сформировавших толерантность к БКМ. Однако интересен выявленный нами факт персистирования высоких уровней IgG4, несмотря на соблюдение элиминационной диеты, что было отмечено как при обследовании детей через 6–12 месяцев от начала элиминационной диеты, так и в возрасте 5 лет [56].

Очевидно, что роль IgG4 в процессах формирования толерантности требует дальнейшего изучения. В недавнем исследовании J. C. Saubet и соавт. [57] показано, что для детей с персистирующей до 5 лет АБКМ характерна исходно более высокая интенсивность и более широкое разнообразие связывания IgE и IgG4 по сравнению с пациентами с транзитной АБКМ. Кроме того, дети с транзитной АБКМ имели антитела IgE и IgG4, которые чаще распознавали одни и те же эпитопы, в отличие от детей с персистирующей АБКМ. В этом же исследовании было показано, что при развитии толерантности интенсивность связывания как IgE, так и IgG4 значительно снижалась, что особенно было характерно для α - и β -казеина. Авторы делают вывод, что важным

для развития естественной толерантности может оказаться именно это «перекрытие» эпитопов между IgE и IgG4. Это также согласуется с мнением о том, что прогноз формирования естественной толерантности к БКМ во многом определяется иммунофенотипом заболевания [54, 55].

Таким образом, на сегодня нет однозначных предикторов сроков формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ и продолжительности строгой элиминационной диеты. На практике у детей с ранней манифестацией аллергии к БКМ, особенно гастроинтестинальной и не IgE-опосредованной формой, возможно введение молочных продуктов в возрасте около 9 мес. Напротив, заболевания с более поздним началом симптомов, кожными проявлениями, а также IgE-опосредованные формы склонны к персистенции и требуют повторной оценки уровня специфических IgE в возрасте около 1 года [44]. В то же время тяжёлые случаи аллергии к БКМ, как IgE-зависимые, так и не IgE-зависимые, могут персистировать, и дети могут никогда их не «перерасти» [44, 58]. В целом исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительно отягощённым семейным анамнезом по atopическим болезням, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии, большей частотой множественных реакций на пищу и наличием других аллергических заболеваний. Для персистирующих форм также более характерна сенсibilизация к казеину, а не к белкам сывороточной фракции молока; наличие реакций на низкие дозы молочного белка; перекрёстные реакции на говядину; наличие сопутствующей сенсibilизации к аэроаллергенам [59].

До недавнего времени считалось, что 80–90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни [1, 58, 60]. Однако по последним данным формирование толерантности происходит в более поздние сроки [5, 36]. Тем не менее, значение молочной аллергии в старшем возрасте может недооцениваться. Так, аллергия к БКМ может неочевидно персистировать в школьном возрасте и ассоциироваться с такими проявлениями аллергии, как риноконъюнктивит, atopический дерматит или бронхиальная астма [61], а также являться причиной повторяющихся эпизодов абдоминальной боли [62]. Соответственно, истинная частота формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ может быть ещё ниже, чем представляется в настоящее время [60, 63].

Соответственно, необходимы исследования, которые позволят более чётко определить предикторы формирования толерантности к БКМ, маркеры толерантности и критерии переносимой дозы молочного белка на этапе расширения рациона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55(2):221–229.
2. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *Allergy.* 2014;69:1026–1045.
3. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. — М.: ПедиатрЪ. 2014. — 48 с.
4. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:114–121.
5. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869–75.
6. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 2012;161(3):482–487.
7. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1172–7.
8. Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П. и др. Маркеры персистирования аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 88–95.
9. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy.* 1990;45:587–96.
10. Vanto T, Helpplä S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144:218–22.
11. Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immuno-globulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:866–70.
12. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805–12.
13. Kim M, Lee JY, Yang HK, et al. The Natural Course of Immediate-Type Cow's Milk and Egg Allergies in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(2):103–110. DOI: 10.1159/000503749.
14. Westerholm-Ormio M, Vaarala O, Tiittanen M, Savilahti E. Infiltration of Foxp3- and Toll-like receptor-4-positive cells in the intestines of children with food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:367–76.
15. Kemeny DM, Price JF, Richardson V, Richards D, Lessof MH. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:920–9.
16. Vaarala O, Saukkonen T, Savilahti E, Klemola T, Akerblom HK. Development of immune response to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:917–23.
17. Hattevig G, Kjellman B, Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993;4:182–6.

18. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166–73.
19. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:251–6.
20. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:387–91.
21. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, et al. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1599–606.
22. Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:589–94.
23. Wang J, Lin J, Bardina L, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:695–702.
24. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. *The Journal of Pediatrics.* 2013;163(3):771–777.
25. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008;63:793–6.
26. Jenmalm MC, Bjorksten B. Exposure to cow's milk during the first 3 months of life is associated with increased levels of IgG subclass antibodies to beta-lactoglobulin to 8 years. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:671–8.
27. Juvonen P, Mansson M, Kjellman NI, Bjorksten B, Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow's milk proteins and ovalbumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow's milk proteins. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999;10:191–8.
28. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:977–83.
29. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1315–21.
30. Wang J, Lin J, Bardina L, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:695–702,702.e1–702.e6.
31. Tomcic S, Norrman G, Falth-Magnusson K, et al. High levels of IgG(4) antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:35–41.
32. Satoguina JS, Weyand E, Larbi J, Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol.* 2005;174:4718–26.
33. Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63:1455–63.
34. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Dec; 31(6):807–814. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000806. PMID: 31693591; PMCID: PMC6993896.

35. du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95:134–44.
36. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Sahiner UM, et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(4):284–9.
37. Vassilopoulou E, Konstantinou G, Kassimos D, et al. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146:156–61.
38. Vanto T, Helpilla S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144:218–22.
39. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy.* 2013;3:23.
40. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy.* 2005;60:912–9.
41. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // Вестник РАМН. — 2015. — № 1. — С. 41–46.
42. Dambacher WM, de Kort EH, Blom WM, Houben GF, de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J.* 2013;12:22.
43. Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:125–31.
44. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:627–632.
45. Devenney I, Norrman G, Oldaeus G, Stromberg L, Falth-Magnusson K. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr.* 2006;95:1133–9.42.
46. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline [published correction appears in *Clin Transl Allergy.* 2018;8:4]. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:26. DOI: 10.1186/s13601-017-0162-y.
47. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. Пищевая аллергия. Сер. Болезни детского возраста от А до Я. — М., 2013. — 160 с.
48. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Семенова Н.Н. и др. Новые подходы в диагностике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста // Российский аллергологический журнал. — 2010. — № 3. — С. 30–42.
49. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:342–739.
50. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Wezgrzyn AH, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:180–6.
51. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS ONE.* 2012;7:e40945.43.
52. Yanagida N, Minoura T, Kitaoka S. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):186–9.
53. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить

- в питание ребёнка молочные продукты? // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 345–353.
54. Dang TD, Peters RL, Allen KJ. Debates in allergy medicine: baked egg and milk do not accelerate tolerance to egg and milk. *World Allergy Organ J.* 2016;9:2. DOI: 10.1186/s40413-015-0090-z.
55. Sackesen C, Suárez-Fariñas M, Silva R, et al. A new Luminex-based peptide assay to identify reactivity to baked, fermented, and whole milk. *Allergy.* 2019;74:327–336. DOI: 10.1111/all.13581.
56. Петровская М.И. Клинико-лабораторные предикторы формирования толерантности к белкам коровьего молока при пищевой аллергии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2017. — С. 23.
57. Caubet JC, Lin J, Ahrens B, et al. Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. *Allergy.* 2017;72:1677–1685. DOI: 10.1111/all.13167.
58. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):805–12.
59. Fioocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166–73.
60. Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):327–349.
61. Sampaio G, Marinho S, Prates S, Morais-Almeida M, Rosado-Pinto J. Transient vs. persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy.* 2005;60(3):411–412.
62. Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr.* 2011;159(4):551–554.
63. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–646.

10.4. Фармакотерапия

Развитие острой фазы аллергии обуславливается воздействием медиаторов (гистамина, серотонина, триптазы, лейкотриенов, простагландинов и др.), выделяемых эффекторными клетками. Среди них существенно влияние гистамина на развитие аллергического воспаления. Гистамин вызывает развитие зуда, вазодилатации и связанной с ней эритемы и отёчности кожи и слизистых оболочек и способствует возникновению выраженного экссудативного компонента воспаления. Течение атопических болезней (АтД, БА, АР, гастроинтестинальной аллергии, крапивницы, ангиоотёков, системных аллергических реакций) ассоциируется с IgE-опосредованными аллергическими реакциями, что обуславливает необходимость использования антимиediatorных средств в лечении этой патологии наряду с применением других патогенетически оправданных медикаментозных средств [1].

Антигистаминные препараты находят широкое применение в лечении АТД у детей. Терапевтический эффект антигистаминных препаратов связан с неактивной конформацией H1-рецептора. Антигистаминные препараты стабилизируют эту форму рецептора и вызывают смещение в сторону неактивного H1-рецептора. У детей и подростков антигистаминные препараты также используют в лечении АР, крапивницы, ангиоотёков, аллергического конъюнктивита, поллинозов, лекарственной, инсектной и гастроинтестинальной аллергии и системных аллергических реакций.

При назначении антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях достигаются следующие терапевтические эффекты:

- уменьшение ринореи, зуда в носу, улучшение назальной проходимости при АР;
- обратное развитие аллергической крапивницы и ангиоотёков;
- уменьшение воспалительной инфильтрации и зуда кожи при АТД;
- обратное развитие системных аллергических реакций;
- снижение риска развития системных аллергических реакций после премедикации антигистаминными препаратами перед проведением оперативных вмешательств и рентгеноконтрастных исследований;
- предупреждение возникновения БА у детей с пищевой аллергией и АТД путём длительного назначения цетиризина;
- обратное развитие экзантем (сыпей) пищевого и лекарственного происхождения;
- обратное развитие аллергического конъюнктивита.

Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии в 2003 г. предложена классификация антигистаминных препаратов на две группы: антигистаминные препараты первого и второго поколения (табл. 25).

Таблица 25. Классификация антигистаминных препаратов

H1-блокаторы I поколения	H1-блокаторы II поколения
Клемастин («Тавегил»)	Акривастин («Семпрекс»)
Хлоропирамин («Супрастин»)	Эбастин («Кестин»)
Ципрогептадин («Перитол»)	Лоратадин («Кларитин», «Кларотадин», «Ломилан»)
Дифенгидрамин («Димедрол»)	Цетиризин («Зиртек», «Зодак»)
Хифенадины («Фенкарол»)	Фексофенадин («Телфаст»)
Диметинден («Фенистил»)	Дезлоратадин («Эриус», «Дезал»)
Гидроксизин («Атаракс»)	Левоцетиризин («Ксизал», «Супрастинекс»)
	Рупатадина фумарат («Рупафин»)

Терапевтический эффект антигистаминных препаратов второго поколения обусловлен их способностью ингибировать процесс дегрануляции тучных клеток и высвобождение преформированных медиаторов аллергии, вызывать блокаду H1-рецепторов; эти препараты обладают антихолинергическим действием. Антигистаминные препараты второго поколения обладают противовоспалительным действием. У больных поллинозом было обнаружено ингибирующее влияние цетиризина на миграцию противовоспалительных клеток и экскрецию провоспалительных медиаторов, при этом было установлено уменьшение через 6–8 часов после приёма цетиризина инфильтрации кожи эозинофилами, нейтрофилами и базофилами; было также отмечено снижение продукции LTВ4 нейтрофилами у пациентов с клиническими проявлениями атопии, получавшими лечение цетиризином [2].

Для фармакотерапевтического действия антигистаминных препаратов второго поколения характерны следующие особенности:

- высокая специфичность и высокое сродство к H1-рецепторам;
- быстрое (через 1 час) достижение фармакотерапевтического действия;
- удобство применения (1 раз в сутки);
- отсутствие тахифилаксии (привыкания к препарату);
- отсутствие седативного действия;
- возможность сохранения терапевтического действия в течение недели после отмены препарата;
- ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- возможность использования для проведения превентивной терапии при аллергических заболеваниях;
- низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер;
- антигистаминные препараты второго поколения подвергаются метаболизму в печени под воздействием P450;
- улучшение качества жизни.

Антигистаминные препараты третьего поколения (цетиризин, фексофенадин) представляют собой фармакологически активные конечные метаболиты, по этой причине они не обладают побочными эффектами.

В табл. 26 представлены дозы антигистаминных препаратов второго поколения, применяемые в педиатрической практике, и возраст, с которого разрешено их применение.

При изучении терапевтической эффективности цетиризина у 30 детей с АД, назначавшегося в суточной дозе из расчёта 0,25 мг/кг массы тела и применявшегося в течение 1,5–4 недель на фоне наружной терапии увлажняющими и смягчающими средствами и топическими ГКС

Таблица 26. Антигистаминные препараты второго поколения

Международная номенклатура	Название	Дозы у детей	Разрешён у детей
Дезлоратадин	«Эриус»	6–12 мес — 2 мл 1 раз в день; 1–5 лет — 1,25 мг (2,5 мл) 1 раз в день; 6–11 лет — 2,5 мг (5 мл) 1 раз в день; 12 лет и старше — 5 мг (10 мл или 1 таблетка) 1 раз в день	С 6 мес
Лоратадин	«Кларитин» «Лоратадин» «Кларотадин»	Старше 2 лет с массой тела до 30 кг — 5 мг 1 раз в день; с массой тела больше 30 кг — 10 мг 1 раз в день	С 2 лет
Фексофенадин	«Телфаст»	6–12 лет — 30 мг 2 раза в день; старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в день	С 6 лет
Цетиризин	«Зиртек» «Зодак»	6–12 мес — 2,5 мг (5 кап.) 1 раз в день; 1–6 лет — 2,5 мг (5 кап.) 2 раза в день; 6–12 лет — 5 мг (10 кап. или ½ таблетки) 2 раза в день; старше 12 лет — 10 мг (20 кап. или 1 таблетка) 1 раз в день	С 6 мес
Эбастин	«Кестин»	6–11 лет — 5 мг 1 раз в день; 12–15 лет — 10 мг 1 раз в день; 15 лет и старше — 10–20 мг 1 раз в день	С 6 лет
Левоцетиризин	«Ксизал»	2–6 лет — 1,25 мг (5 кап.) 2 раза в день; старше 6 лет — 5 мг (20 кап. или 1 таблетка) 1 раз в день	С 2 лет

(«Адвантан», «Локоид»), было установлено уменьшение зуда кожи со 2 дня лечения и уменьшение воспаления её к 5 дню, при этом по завершению терапии ремиссия АтД была достигнута у 10 (33,3%) больных, и выраженное уменьшение воспаления и сухости кожных покровов — у 20 (66,6%) [3].

Включение «Фексофенадина» в комплексную терапию детей с АтД способствует снижению индекса зуда более чем на 60% и индекса SCORAD более чем на 40%, при этом отмечено значительное уменьшение интенсивности воспаления кожи [4].

Исследование терапевтической эффективности «Кларитина» у 25 детей с АтД показало, что у 4 из них (27%) была достигнута клиническая ремиссия и у 10 (66%) больных — значительное улучшение клинической картины болезни, при этом было отмечено снижение активности биосинтеза эйкозаноидов (PGF2α, TBXB2, PGE2) и снижение продукции LTB4, не наблюдалось побочных явлений при лечении кларитином [5].

Антигистаминные препараты первого поколения характеризуются:

- кратковременностью действия (3–6 часов);
- необходимостью 2–4 кратного приёма препарата для достижения продолжительного терапевтического эффекта;
- низкой специфичностью действия по отношению к H₁-рецепторам;
- развитием седативного действия после приёма препарата;
- возможностью возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспепсии, тошноты, болей в эпигастриальной области и тахифилаксии.

В связи с возникновением значительного седативного действия при использовании антигистаминных препаратов первого поколения и более широкого использования антигистаминных препаратов второго поколения антигистаминные препараты первого поколения стали реже применяться в педиатрической практике.

Из антигистаминных препаратов первого поколения при АтД могут быть применены «Тавегил», «Супрастин». Лечение этими препаратами способствует уменьшению зуда, гиперемии и отёчности кожи. «Тавегил» (Клемастин) назначают внутрь 2 раза в день. Разовая доза его детям в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 0,25–0,5 мг, от 3 до 6 лет — 0,5 мг, от 6 до 12 лет — 0,5–1 мг.

«Супрастин» (хлоропирамин) является производным этилендиамина. Детям 1–12 месяцев назначается по 6,25 мг (1/4 таблетки), 1–6 лет — по 1/3 таблетки, 7–14 лет — по 12,5 мг (1/2 таблетки) 2–3 раза в сутки. Эффективным может быть применение при АтД хифенадина («Фенкарола»), обладающего значительной антигистаминовой активностью и не обладающего адреномиметической и выраженной холинолитической активностью, не оказывающего выраженного седативного действия. При АтД «Фенкарол» назначают после еды в возрасте от 3 до 7 лет по 10 мг 2 раза в день, от 7 до 12 лет — 10–15 мг 2–3 раза в день, старше 12 лет — по 25 мг 2–3 раза в день. Курс лечения составляет 10–15 дней.

«Перитол» (ципрогептадин) обладает антигистаминовой и выраженной антисеротониновой активностью, а также антихолинергическим действием. Больным АтД детям в возрасте от 2 до 3 лет «Перитол» назначают в виде сиропа в дозе 0,25 мг/кг массы тела, от 3 до 6 лет — 4–6 мг/сут (по 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки), от 7 до 14 лет — 8–12 мг/сут (по 1 таблетке 2–3 раза в сутки).

«Фенистил» (диметинден) обладает антигистаминовым, антисеротониновым и антибрадикининовым действием. Детям препарат назначают в виде капель, содержащих в 1 мл количество диметиндена, равное 1 мг. Фенистил

назначают 3 раза в сутки внутрь детям в возрасте до 1 года по 3–10 капель, от 1 до 3 лет — по 10–15 капель, старше 3 лет — по 15–20 капель. Препарат разрешён к применению у детей с 1 месяца жизни. При АтД возможно применение «Фенистила» в виде геля наружно на очаги поражённой кожи.

Возникающий при использовании антигистаминных препаратов 1 поколения седативный эффект в значительной мере облегчает состояние больных за счёт снижения интенсивности зуда и связанной с ним бессонницы и повышенной возбудимости [6, 7], а также за счёт противоотёчного действия и способности уменьшать экссудативный компонент воспаления. В рандомизированных контролируемых исследованиях доказана терапевтическая эффективность «Левосетиризина» [8], «Цетиризина» и «Фексофенадина» [9, 10].

Достижимый терапевтический эффект при АтД связывается в большей степени с противовоспалительным действием указанных препаратов, чем с седативной и антигистаминовой активностью. Применение антигистаминных препаратов в течение 2–4 недель с назначением эмоленов и топических ГКС способствует повышению эффективности комбинированной терапии.

Наружная терапия

Восстановлению барьерной функции кожи при АтД способствует устранение сухости кожи и восстановление повреждённого липидного слоя кожи. Этому способствует очищение воспалённой кожи от вторичных наслоений применением влажных тампонов и питательных, увлажняющих и смягчающих кожу средств (эмоленов). Сухость кожи может быть устранена восстановлением структуры и функционирования эпидермального барьера. Корнеопротекторы в составе содержат ключевые липиды (церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты), способные создавать дермомембранную структуру, которая соответствует строению межклеточного липидного матрикса. Использование увлажняющих (смягчающих) кожу средств лечебной косметики при АтД способствует поддержанию ремиссии болезни.

При АтД у детей эффективно применение лечебно-косметических средств линии «Биодерма». Мыло, гель для душа и очищающее масло для душа «Атодерм» используются для очищения кожи. «Атодерм бальзам для тела интенсив» или «Атодерм питательный бальзам РР» используются для ухода за кожей, они способствуют уменьшению зуда, смягчению кожи.

Средство «Локобейз РИПЕА» представляет собой эмомент, характеризующийся высоким содержанием липидов (церамидов, свободных

жирных кислот, холестерина), идентичных по структуре липидам кожи. Применение «Локобейз РИПЕА» обеспечивает длительный увлажняющий эффект, способствует уменьшению сухости кожи и симптомов АТД. Программа «Мустела Стелатопия» состоит из косметических средств по уходу за сухой кожей, состоящих из масла для ванны для очищения кожи при обострении дерматита и в период ремиссии болезни (крем для мытья) в сочетании с кремом для увлажнения кожи у детей первых месяцев жизни. Основным компонентом косметических средств линии «Мустела Стелатопия» — органический дистиллят масла подсолнечника, способствующий увеличению синтеза керамидов, цереброзидов и холестерина в эпидермисе, что способствует уменьшению сухости кожи [11].

Крем «Физиогель» содержит липиды растительного происхождения, восстанавливающие структуру повреждённой кожи (триглицериды, холестерол, свободные жирные кислоты, сквалены и керамиды). Полученная эмульсия соответствует дисперсности и составу естественного липидного матрикса, что способствует проникновению средства в роговой слой и увлажнению кожи.

Программа для сухой и атопической кожи лаборатории «Урьяж» предлагает использовать для очищения кожи мыло и гель Cu-Zn, для увлажнения кожи — спрей из термальной воды «Урьяж» и эмульсия «Гидролипидик», для питания кожи — бальзам «Эмолянт» и «Эмолянт Экстрем». Противовоспалительным действием обладает спрей Cu-Zn, крем Cu-Zn, крем «Прурисед», успокаивающий гель «Прурисед». Дерматологические средства ухода за кожей гаммы «Ксемоз» («Урьяж») обладают противовоспалительным, увлажняющим и противозудным действием, способствуют восстановлению кожного барьера.

К современным дерматологическим лечебно-косметическим средствам, разработанным для осуществления ухода за кожей при АТД, относятся препараты линии «Cetaphil Restoraderm» (увлажняющий лосьон и крем-гель для душа). Данные препараты содержат продукты метаболизма филагрина и керамидов, стимулирующих выработку собственных факторов для поддержания увлажнения кожи, а также содержат глицерин, ниацинамид и масло семян подсолнечника. Средства гаммы Cetaphil Restoraderm способствуют уменьшению воспаления, сухости и зуда кожи при наружном применении у детей с АТД [12]. Использование увлажняющих и смягчающих кожу средств лечебной косметики при АТД способствует уменьшению количества используемых топических ГКС при его обострении за счёт восстановления целостности водно-липидной мантии и рогового слоя эпидермиса.

Показано, что увлажняющие кожу препараты оказывают своеобразный превентивный эффект ещё до появления выраженных симптомов обострения АТД, не исключается возможность применения эмоленгов в целях предупреждения развития атопического марша [13, 14].

АТД у детей представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, вызываемое преимущественно IgE-опосредованными аллергическими реакциями и генетически ассоциированное с атопией. Топические ГКС в настоящее время составляют основу проводимой при АТД противовоспалительной терапии. Они обладают широким спектром терапевтического действия за счёт выраженного супрессивного действия на гены, контролирующие синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов. Топические ГКС ингибируют высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, базофилов, клеток Лангерганса, кератиноцитов, обладают вазоконстрикторным и противоотёчным действием, тормозят пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена. Указанные эффекты ГКС обеспечивают их противовоспалительное действие. Применение топических ГКС способствует уменьшению воспаления и зуда кожи и достижению ремиссии болезни.

Терапевтическая эффективность топических ГКС определяется степенью проникновения их в эпидермис, которая зависит от липофильности препарата. В порядке возрастания способности к пенетрации ГКС в кожу лекарственные формы их располагаются в следующей последовательности (эмульсия (лосьон) → крем → мазь → жирная мазь). По выраженности противовоспалительной активности выделяют 4 класса топических ГКС в европейской классификации (табл. 27).

Таблица 27. Европейская классификация топических глюкокортикостероидов [15]

Класс ТГКС	МНН/торговые названия
Очень сильные (IV)	Клобетазола пропионат («Дермовейт»)
Сильные (III)	Бетаметазона дипропионат («Белодерм», «Тридерм») Метилпреднизолона ацепонат («Адвантан») Гидрокортизона-17 бутират («Локоид», «Латикорт») Флутиказона пропионат («Кутивейт») Мометазона фураат («Элоком») Бетаметазона валерат («Целестодерм») Алклометазона дипропионат («Афлодерм»)
Умеренно сильные (II)	Флуоцинолона ацетонид («Флуцинар») Триамцинолона ацетонид («Фторокорт», «Полькортолон») Флуметазона пивалат («Лоринден»)
Слабые (I)	«Преднизолон» Гидрокортизона ацетат («Гидрокортизон»)

По выраженности противовоспалительного действия в классификации выделяют 6 групп топических ГКС (табл. 28).

Таблица 28. Классификация топических глюкокортикостероидов [16]

Группа	Действующее вещество	Торговое название	Форма
Очень сильные			
I	Клобетазола пропионат	«Дермовеит»	Крем, мазь
Сильные			
II	Бетаметазона дипропионат	«Белодерм», «Тридерм»	Мазь
	Мометазона фураат	«Элоком»	Мазь
	Метилпреднизолона ацепонат	«Адвантан»	Мазь
	Триамцинолона ацетонид	«Полькортолон»	Мазь
III	Бетаметазона дипропионат	«Тридерм», «Дипросалик»	Крем
	Флутиказона пропионат	«Кутивейт»	Мазь
	Флуоцинолона ацетонид	«Флуцинар»	Крем, мазь
	Бетаметазона валерат	«Целестодерм»	Мазь
Средней силы			
IV	Мометазона фураат	«Элоком»	Крем
	Метилпреднизолона ацепонат	«Адвантан»	Крем
	Флуметазона пивалат	«Лоринден»	Мазь
	Гидрокортизона-17 бутират	«Локоид», «Латикорт»	Мазь
	Триамцинолона ацетонид	«Полькортолон»	Мазь
V	Мометазона фураат	«Элоком»	Лосьон
	Метилпреднизолона ацепонат	«Адвантан»	Эмульсия
	Бетаметазона дипропионат	«Дипросалик»	Лосьон
	Гидрокортизона-17 бутират	«Локоид», «Латикорт»	Крем
	Флутиказона пропионат	«Кутивейт»	Крем
Слабые			
VI	Гидрокортизон	«Гидрокортизон»	Мазь
	Преднизолон	«Преднизолон»	Мазь
	Гидрокортизон	«Гидрокортизон»	Крем

Основное показание для назначения топических ГКС — обострение среднетяжёлого и тяжёлого АтД. Показано применение их при выраженном обострении АтД лёгкой степени тяжести.

В детском возрасте лечение топическими ГКС обычно начинают с применения «Локоида». В тяжёлых случаях назначают более сильные топические ГКС («Адвантан», «Элоком»), лечение проводят до полного снятия обострения. При назначении топических ГКС детям, страдающим АтД, предпочтение должно отдаваться нефторированным ГКС, характеризующимся более редким возникновением побочных явлений. Следует иметь в виду, что в острой стадии АтД применяют кремы или лосьоны, в подострой или хронической стадии, когда в клинической картине болезни преобладает сухость и лихенизация, используется жирная мазевая основа.

Не следует применять сильные глюкокортикостероидные мази в области лица, ягодиц и бёдер, а также в интертригинозных складках у грудных детей. Предпочтительно использование топических ГКС в этих областях в виде эмульсии или лосьона (например, «Локоида» или «Адвантана»).

Топические ГКС можно применять на поверхности не более 20% площади кожи и не использовать лечение ими с наложением окклюзионных повязок.

Сильные глюкокортикостероидные мази в случаях необходимости следует наносить на места с основными проявлениями заболевания, а на остальные участки поражённой кожи рекомендуется накладывать более слабые глюкокортикоидные мази («Локоид» или «Адвантан»).

Назначение топических ГКС противопоказано детям при наличии пелёночного дерматита, акне, сопутствующей вирусной инфекции, неопластических процессах. Детям в возрасте до 1 года противопоказано назначение топических ГКС очень высокой активности.

У детей с АтД достаточно эффективны топические ГКС слабой и средней силы. У большинства детей, страдающих АтД средней и тяжёлой степени тяжести, эффективно применение «Адвантана», «Локоида», «Элокома» и «Афлодерма». Наибольшая степень проникновения в кожу отмечается у топических ГКС в форме жирной мази.

При АтД у детей обычно наносят топический ГКС 1–2 раза в день, более частое их использование может увеличить риск возникновения побочных эффектов без заметного увеличения эффективности проводимого лечения [17]. При проведении непродолжительного (от 10 до 14 дней) курса терапии топическими ГКС у детей с АтД сравнительно редко наблюдается возникновение побочных явлений. При более длительном применении

побочные явления могут возникать в основном со стороны кожи в виде вторичной инфекции в пораженной АтД области, истончения кожи, периорального дерматита, акне, контактного дерматита.

Длительное применение топических ГКС при АтД увеличивает риск возникновения системных побочных явлений, обусловленных угнетением гипофизарно-адреналовой системы. В связи с этим предпочтительно лечение топическими ГКС короткими курсами (в течение 5–7 дней), в случае необходимости лечение ими может быть продолжено до 10–14 дней.

Применение ингибиторов кальциневрина

За последние годы повысился интерес к использованию ингибиторов кальциневрина (пимекролимуса, такролимуса) для проведения наружной противовоспалительной терапии при АтД. Эти препараты ингибируют активацию Т-лимфоцитов. Кальциневрин — Ca^{2+} /кальмодулин-белок, который осуществляет регулирование перемещения цитозольных компонентов нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов (NF-AT) в ядро. Ингибиторы кальциневрина оказывают воздействие на ряд звеньев воспалительного процесса в коже: они предотвращают образование и высвобождение различных провоспалительных цитокинов, особенно Th1- (IL-2, IFN γ) и Th2-типов иммунного ответа (IL-4, IL-10), тормозят синтез и экскрецию из тучных клеток гистамина, триптазы, серотонина. Ингибиторы кальциневрина снижают экспрессию высокоаффинного рецептора для IgE на клетках Лангерганса. Препараты этого ряда снижают степень колонизации кожи *Staphylococcus aureus* у больных АтД.

Лечение топическими ингибиторами кальциневрина рекомендует-ся начинать при первых симптомах развившегося АтД. Пимекролимус крем 1% («Элидел») применяют 2 раза в день, начатое лечение продолжают до полного исчезновения его симптомов (покраснения кожи, зуда). Такролимус мазь 0,03% («Протопик») детям в возрасте от 2 до 10 лет назначают также 2 раза в день, лечение продолжают в течение 3 недель, затем кратность нанесения такролимуса снижают до 1 раза в сутки. Уменьшение зуда кожи отмечается через 3–7 дней от начала лечения такролимусом. Ингибиторы кальциневрина характеризуются минимальной системной абсорбцией, в связи с этим не существует ограничения их применения в длительности лечения и площади обрабатываемой ими поверхности.

Пимекролимус крем 1% используют для терапии АтД лёгкой и средней степени тяжести с 3-месячного возраста. В США и странах Евросоюза этот препарат разрешён для детей с 2 лет [18].

При лечении такролимусом смягчающие/увлажняющие кожу средства не рекомендуется наносить в течение 2 часов после нанесения такролимуса. Такролимус способен увеличивать в 2 раза продолжительность ремиссии детям с АтД при использовании поддерживающей терапии 2 раза в неделю.

Применение такролимуса (мазь 0,03%) эффективно и безопасно в лечении детей от 2 до 16 лет со среднетяжёлым и тяжёлым течением АтД [19].

Пимекролимус крем 1% применяют у детей с лёгким и среднетяжёлым АтД. Значительное уменьшение воспаления и зуда кожи отмечено уже на протяжении первой недели лечения этим препаратом. У 54,5% младенцев и 35% детей через 6 недель от начала лечения кожа полностью очистилась от воспалительных изменений. Применение препарата было особенно эффективным при лечении проявлений АтД в области лица и шеи [20].

На фоне проводимого пимекролимусом лечения отмечается уменьшение частоты возникающих обострений АтД, снижается частота применения топических ГКС. Через 6 месяцев от начала лечения 61% детей не имели выраженных обострений АтД [21].

Наиболее эффективно лечение 1% кремом пимекролимуса при эритематосквамозной и эритематосквамозной с лихенизацией форме АтД лёгкого и среднетяжёлого течения, что проявляется достижением ремиссии или уменьшением воспаления кожи и зуда у всех больных с данной степенью тяжести АтД. У 81,8% с тяжёлым АтД терапевтический эффект пимекролимуса проявлялся уменьшением кожного воспалительного процесса: до начала лечения индекс SCORAD у них составлял 48,1; после окончания курса лечения, проводившегося в течение 1 месяца, он сократился до 27,1. Переносимость пимекролимуса в большинстве случаев была хорошей, у отдельных больных в месте аппликации препарата отмечалось преходящее усиление гиперемии, жжение или зуд кожных покровов [22].

Фармакотерапия гастроинтестинальной пищевой аллергии

В развитии гастроинтестинальной пищевой аллергии ведущую роль играют IgE-опосредуемые аллергические реакции, протекающие в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, возникновение которых связано с экскрецией тучными клетками преформированных медиаторов (гистамина, серотонина, протеаз, эозинофильного хемотаксического фактора). Мембраностабилизирующие препараты («Налкром»

и «Кетотифен») способны предотвратить развитие обострений гастроинтестинальной аллергии за счёт мембраностабилизирующего действия.

Кромогликат натрия («Налкром») оказывает стабилизирующее действие на мембраны тучных клеток, расположенных в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, и благодаря этому механизму снижает риск развития гастроинтестинальной аллергии при экспозиции к причинно-значимым пищевым аллергенам.

При применении кромогликата натрия при гастроинтестинальной ПА у детей с atopическими заболеваниями положительный терапевтический эффект наблюдался у 93,7% больных, при этом отмечаемое под его влиянием обратное развитие симптомов гастроинтестинальной ПА сопровождалось и уменьшением симптомов основного заболевания [23]. Кромогликат натрия назначался из расчёта 40 мг/кг массы тела в сутки в 3 приёма до еды, содержимое капсулы данного препарата растворялось в 5–8 мл горячей кипячёной воды, продолжительность курса лечения составляла 3–8 недель. Отмечено снижение уровня гистамина в периферической крови под влиянием лечения кромогликатом натрия.

Кетотифен («Задитен») обладает противоаллергической активностью, ассоциированной с его стабилизирующим влиянием на мембраны тучных клеток и базофилов и способностью вызывать неконкурентную блокаду H1-рецепторов. Кетотифен ингибирует экскрецию преформированных медиаторов из тучных клеток и базофилов, уменьшает приток эозинофилов в вовлекаемые в аллергический процесс органы, снижает активность эозинофилов и продукцию общего IgE.

Разовая доза кетотифена при АтД у детей в возрасте до 3 лет составляет 0,05 мг/кг, у детей старше 3 лет — 0,001 г (1 таблетка), препарат назначают 2 раза в день. Уменьшение воспаления кожи при лечении кетотифеном наблюдается к концу второй недели с момента его назначения. К концу второго месяца терапии кетотифеном, проводимой в сочетании с наружной терапией, у 80% пациентов удаётся достигнуть ремиссии болезни или выраженного уменьшения воспалительных изменений кожи. Более эффективно лечение кетотифеном у детей при экссудативной форме АтД [24].

Отмечено уменьшение сопутствующих АтД проявлений гастроинтестинальной аллергии и АР. Терапия кетотифеном детей первого года жизни уменьшает у них риск развития в последующем БА.

Проведение противорецидивной терапии с использованием кромогликата натрия и кетотифена уменьшает количество обострений ПА и даёт возможность расширить диету и предупредить формирование сочетанных поражений внутренних органов [25].

Лечение эозинофильного эзофагита

Топические ГКС составляют основу терапии ЭоЭ [26]. В табл. 29 представлена используемая в этих целях глюкокортикостероидная терапия.

Таблица 29. Применение глюкокортикостероидов при эозинофильном эзофагите

ГКС	Начальные дозы
Флутиказон (ДАИ)	88–440 мкг 2–4 раза в день
Будесонид раствор (небула)	Детям (младше 10 лет) 1 мг/сут
	Детям старшего возраста и взрослым 2 мг/сут
Системные ГКС	Преднизолон 1–2 мг/кг/сут

При сравнении флутиказона пропионата (440 мкг/сут) и преднизолона (1 мг/кг/сут, но не более 40 мг/сут) установлено, что оба препарата приводили к улучшению гистологической картины у 94% испытуемых пациентов с ЭоЭ.

Фармакотерапия бронхиальной астмы, ассоциированной с пищевой аллергией

Обострение БА может быть вызвано пищевым продуктом, который ранее уже инициировал возникновение симптомов этого заболевания или коморбидных аллергических заболеваний.

При обострении БА, вызванного приёмом пищевого продукта, назначается строгая элиминационная диета и проводится небулайзерная терапия «Пульмикортом», представляющим собой суспензию на основе будесонида, выпускаемую в небулах. Доза препарата «Пульмикорт» в суспензии подбирается индивидуально. Если суточная доза не превышает 1 мг, то её вводят единовременно. При использовании препарата в более высоких дозах его рекомендуется вводить дважды. Детям в возрасте 6 мес и старше рекомендуемая начальная доза составляет 0,25–0,5 мг/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки.

При выраженных обострениях БА проводят комбинированную небулайзерную терапию бронхоспазмолитиками и «Пульмикортом», при этом сначала ингалируют бронхоспазмолитик, а затем суспензию «Пульмикорта» [27].

Для снятия обострений БА у детей может быть использован «Беродуал», в состав которого входит фенотерол («Беротек») и ипратропия бромид («Атровент»). Применение ипратропия бромида в комбинации с β 2-агонистами в лечении детей с обострением астмы в отде-

лении неотложной терапии способствует улучшению функции дыхания и состояния больных.

Небулайзерная терапия «Пульмикортом» и бронхоспазмолитиками проводится до полного снятия развившегося обострения астмы.

Терапевтическая эффективность «Зиртека» отмечена у 87,5% детей с БА, имевших обострение её на пищевые аллергены. На фоне лечения «Зиртеком» наблюдается уменьшение выраженности снижения ОФВ1 на дозированные ингаляции гистамина, увеличение пороговой дозы гистамина (ПД20), улучшение бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов, снижение числа эозинофилов в периферической крови [28].

Крапивница и ангиоотёки

При острой крапивнице и ангиоотёках, возникновение которых связано с пищевой сенсibilизацией, назначается строгая элиминационная диета. Патогенетическую основу проводимой медикаментозной терапии составляет назначение антигистаминных препаратов второго поколения, из которых наиболее эффективны «Цетиризин», «Левоцетиризин», «Дезлоратадин». Лечение антигистаминными препаратами проводится до полного исчезновения их симптомов. В случаях возникновения генерализованной крапивницы и выраженных ангиоотёков антигистаминные препараты («Тавегил» или «Супрастин») вводятся внутримышечно, одновременно проводится лечение системными ГКС. Обычно используется проведение короткого, в течение 4–7 дней, курса лечения «Преднизолоном» внутрь из расчёта 1–2 мг/кг в сутки, или этот препарат вводится внутримышечно из расчёта 1 мг/кг 2 раза в сутки на протяжении 2–3 дней. Возможно парентеральное введение «Дексаметазона» больным с тяжёлыми проявлениями крапивницы и ангиоотёков. В случае развития ангиоотёка в области гортани при необходимости проводится экстренная интубация или трахеостомия. В случаях, когда крапивница и/или ангиоотёк является симптомом анафилаксии, проводится терапия, осуществляемая при возникновении анафилактического шока [29].

Первая линия терапии хронической крапивницы рекомендует регулярно использовать антигистаминные препараты второго поколения в минимально низкой дозе. В «Федеральных рекомендациях» при отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей не рекомендуется стандартная практика применения седативных антигистаминных препаратов первого поколения.

Терапия второй линии содержит рекомендации пробовать повышение дозы антигистаминных препаратов второго поколения до двукратной, следуя алгоритму лечения хронической крапивницы [30]. Повышение дозы антигистаминных препаратов второго поколения зарегистрировано для фексофенадина — в 1,5 раза, для эбастина — в 2 раза. В Российской Федерации практика увеличения доз антигистаминных препаратов второго поколения для лечения детей не распространена [29].

Терапия третьей линии содержит рекомендации добавить «Омализумаб» к антигистаминным препаратам второго поколения. Как в других странах, в Российской Федерации «Омализумаб» зарегистрирован для лечения хронической спонтанной крапивницы в 2014 году и характеризуется хорошим профилем безопасности, очень хорошей эффективностью [29]. Третья линия терапии включает присоединение «Циклоспорина А» к терапии антигистаминными препаратами второго поколения. «Циклоспорин А» характеризуется средним профилем безопасности и хорошей эффективностью.

«Монтелукаст» характеризуется хорошим профилем безопасности и низкой эффективностью лечения при крапивнице. На третьей линии терапии предлагается проведение короткого курса лечения системными ГКС, но достигаемый положительный эффект от лечения ими непродолжителен.

Пищевая анафилаксия

Терапевтические мероприятия в случае развития анафилаксии после употребления пищи следует осуществлять максимально быстро, поскольку большинство неблагоприятных исходов её отмечается в первые 30 минут после возникновения её первых признаков. В амбулаторных условиях необходимо быстро оценить у больного состояние кровообращения, дыхания, проходимость дыхательных путей, состояние сознания, кожи, веса пациента. Осуществляется вызов скорой помощи или реанимационной бригады при подозрении на развившуюся анафилаксию: в амбулаторных условиях терапией первой линии — введение адреналина в/м (аутоинъектор или раствор 0,1%) в переднелатеральную область бедра в количестве от 0,1 до 0,5 мл 0,1% раствора адреналина в зависимости от возраста ребёнка или из расчёта 0,01 мг/кг массы тела. При необходимости введение эпинефрина повторяют через 5–15 минут. Кратность введения адреналина зависит от тяжести анафилаксии и величины артериального давления. Более эффективно повторное введение малых доз адреналина. Адреналин увеличивает резистентность периферических сосудов и купирует периферическую вазодилатацию. Требуется постоянный неинвазивный мониторинг АД

и пульса. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу адреналина. Больного укладывают на спину, приподнимают нижние конечности, поворачивают его голову в сторону, выдвигают нижнюю челюсть для предотвращения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. При наличии показаний и полной стабилизации гемодинамики возможно применение антигистаминных препаратов. Чаще всего используются клемастин («Тавегил»), детям вводится по 25 мкг/кг в сутки в 2 приёма или хлоропирамин («Супрастин»), лечение которым начинают с дозы 5 мг (0,25 мл). Оба препарата могут вводиться внутривенно или внутримышечно. Длительность наблюдения и мониторингования за пациентом должна составлять не менее 3 дней. В течение 3–4 недель могут сохраняться нарушения различных органов и систем [31], в связи с этим дети, перенёвшие анафилаксию, требуют тщательного врачебного наблюдения.

В амбулаторных условиях для купирования бронхоспазма можно осуществить ингаляцию «Сальбутамола» через дозированный аэрозольный ингалятор.

В госпитальных условиях у больных с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие отёка глотки и гортани вводят воздуховод или интубационную трубку. После восстановления проходимости дыхательных путей необходимо обеспечить дыхание чистым кислородом через маску, носовой катетер или воздуховодную трубку.

Перевод больного на искусственную вентиляцию лёгких осуществляется при отёке гортани и трахеи, некупируемой гипотонии/нарушении сознания, стойком бронхоспазме с развитием дыхательной недостаточности, некупирующемся отёке легких, развитием коагулопатического кровотечения. Следует проводить небулайзерную терапию «Сальбутамолом» и ингаляционными ГКС при бронхоспазме. Следует наладить внутривенный доступ или сохранить ранее используемый введением 0,9% хлорида натрия из расчёта 10 мл/кг.

В случаях, когда под влиянием проводимого лечения артериальное давление не нормализуется, больного переводят в реанимационное отделение, где незамедлительно приступают к внутривенному капельному введению норэпинефрина (норадреналина) в 5%-м растворе глюкозы или 0,9%-м растворе хлорида натрия и допамина в 5%-м растворе глюкозы или 0,9%-м растворе хлорида натрия. Длительность внутривенного введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями; подбор препарата и скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально; отмена их производится после стойкой стабилизации артериального давления.

Для устранения гиповолемии проводится инфузионная терапия декстраном, 0,9%-м раствором хлорида натрия, внутривенно также вводят плазму, альбумин.

К препаратам второго ряда, используемым в лечении пищевой анафилаксии, относятся системные ГКС и антигистаминные препараты. До выведения из критического состояния каждые 4–6 часов вводят преднизолон в дозе 1–2 мг/кг, или гидрокортизон в дозе от 100 до 200 мг/кг, или дексаметазон в дозе 0,3 мг/кг. При рефрактерной гипотонии детям проводят инфузию глюкогона в дозе 20–30 мкг/кг, при необходимости следует повторить или продолжить инфузию глюкогона в дозе 5–15 мкг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mailing HJ, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy*. 1993;48:9–35.
2. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2002;13:4:278–286.
3. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Ларькова И.А. Применение антигистаминных препаратов нового поколения в лечении аллергических болезней у детей // *Педиатрия*. — 2014. — № 3. — С. 87–91.
4. Макарова И.В., Разумовская Т.Н. Фексофенадина гидрохлорид (Телфаст) в лечении аллергических заболеваний у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2003. — № 2. — С. 91–94.
5. Ксензова Л.Д., Балаболкин И.И., Задкова Г.Ф., Смирнов И.Е. Клиническая эффективность кларитина и его влияние на метаболизм арахидоновой кислоты у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом // *Педиатрия*. — 2003. — № 6. — С. 8–12.
6. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Использование антигистаминных препаратов в педиатрической практике // *Российский аллергологический журнал*. — 2014. — № 4. — С. 35–38.
7. Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Failure of Terfenadine in relieving the pruritus of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. 1989;121(5):635–637.
8. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Федоскова Т.П., Лусс Л.В. Эффективность терапии левоцетиризином у больных с алергодерматозами // *Российский аллергологический журнал*. — 2012. — № 5. — С. 69–75.
9. La Rosa M, Ranno C, Musarra I. et al. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann. Allergy*. 1994;73(2):117–122.
10. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br. J. Dermatol*. 2003;148:1212–1221.
11. Балаболкин И.И., Мачарадзе Д.Ш. Наружная терапия атопического дерматита у детей (гидратация, увлажняющие препараты) // *Педиатрия*. — 2005. — № 3. — С. 78–84.
12. Simpson EL, Trookman NS, Rizer RL, et al. Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: results from an open-label study. *Pediatr. Dermatol*. 2012;29(5):590–597.

13. Торопова Н.П., Сорокина К.Н., Левчик Н.К. Атопический дерматит у детей: современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — № 8(5). — С. 80–83.
14. Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Каганова Т.И. и др. Нарушение эпидермального барьера у детей с атопическим дерматитом и его роль в развитии аллергической сенсibilизации и респираторной аллергии // Российский аллергологический журнал. — 2015. — № 5. — С. 39–48.
15. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Камбаса, Т.М. Лотти; пер. с англ. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 641 с.
16. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity // J. Am. Acad. Dermatol. — 2006. — 54 (4). P. 723–727.
17. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. J. Allergy Clin. Immunol. 2003;112:140–150.
18. Lubbe J, Friedlander SF, et al. Safety, efficacy and dosage of 1% Pimecrolimus Cream for the Treatment of Atopic Dermatitis in Daily Practice. Am. J. Clin. Dermatol. 2006;7(2):121–131.
19. Воронина В.Р., Пампура А.Н. Применение 0,03% мази такролимуса при атопическом дерматите у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — № 6. — С. 42–48.
20. Ho V, Hedgecock S, Bush C, et al. SDZ ASM 981 cream 1% is efficacious and safe in infants aged 3–23 months with atopic dermatitis (abst). J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2001;117:532.
21. Wahn U, Bos J, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics. 2002;110(1):e2.
22. Капустина Е.Ю., Балаболкин И.И., Писарева И.В., Петричук С.В. Наружное лечение атопического дерматита у детей кремом «Элидел» // Сборник материалов IV Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2005. — С. 26–27.
23. Ахмеджанова С.Б. Морфофункциональное состояние желудка у детей с пищевой белковой сенсibilизацией: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1991. — 24 с.
24. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.
25. Стасий Е.Д. Этиологическая структура, клинико-патогенетические варианты и терапия пищевой аллергии у детей: Автореф. докт. мед. наук. — 1997. — 41 с.
26. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Amer. J. Gastroenterol. 2013;108:679–692.
27. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2015. — 140 с.
28. Разина Л.А. Пищевая сенсibilизация и состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. канд. мед. наук. — 2004. — 107 с.
29. Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Феденко Е.С., Шульженко А.Е. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница // Российский аллергологический журнал. — 2018. — № 5. — С. 47–62.
30. Крапивница у детей. Руководство для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ, 2016. — 37 с.
31. Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. Анафилактический шок. Федеральные клинические рекомендации // Российский аллергологический журнал. — 2018. — № 1. — С. 41–46.

ГЛАВА 11.

ПРОФИЛАКТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

11.1. Прогнозирование развития пищевой аллергии

Не вызывает сомнения тот факт, что пищевая аллергия (ПА) — это мультифакториальное заболевание. Но именно генетический фактор — основной фактор риска её развития [1–3], отягощённый семейный анамнез по атопическим заболеваниям при этом — важный критерий определения новорождённых в группу высокого риска по развитию аллергических заболеваний [4–6]. Идентифицировано большое количество генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием пищевой аллергии. Эти гены включают семейство генов HLA-класса II (HLA-DRB1 [7, 5], HLA-DQB1 [8], HLA-DPB1 [9]), CD14 [10], лок-бокс P3 (FOXP3) [11, 12], TLR 4 [13], преобразователь сигналов и активатор транскрипции 6 (STAT6) [14], ингибитор серинпептидазы, казальный тип 5 (SPINK5) [15], IL-4 [16], IL-10 [17], IL-13 [18], семейство NLR, пириновый домен, содержащий 3 (NLRP3) [19, 20] и филаггрин (FLG) гены [21]. В нескольких исследованиях сообщалось, что генетическая восприимчивость к атопии и/или формированию аллергических фенотипов тесно зависит от воздействия на организм негенетических факторов, например, порядка и времени рождения [22], пренатального или постнатального воздействия различных факторов внешней среды [23–25], загрязнения воздуха [6, 26, 27], ухода [28], питания [8, 29] и микробной экспозиции [30–32].

Полученные данные способствовали продолжающимся исследованиям по идентификации изменяемых факторов окружающей среды, которые могут быть нацелены на первичную профилактику ПА. Предполагается, что именно перинатальный период можно считать критическим для программирования развития пищевой аллергии, что подтверждается опубликованными работами, посвящёнными изучению взаимоотношений между воздействием окружающей среды (например, курением, диетой и различной микробной экспозицией) во время беременности и риском развития ПА у потомства [33–35]. К факторам риска возникновения пищевой аллергии у детей относят: отягощённый семейный анамнез по ПА, медикаментозную терапию беременной, токсикозы беременных, хронические заболевания матери, воздействие на неё профессиональных аллергенов, преимущественно углеводное питание женщины, употреб-

ление облигатных пищевых аллергенов, а также перегрузка пищевого рациона кормящих женщин молочными продуктами [4, 5, 22, 24, 29, 35]. В исследовании, проведённом в период с 2010 по 2018 год среди 216 детей с аллергией к белку коровьего молока и 100 здоровых детей, были определены дополнительные факторы, действующие на ребёнка в период программирования иммунного ответа — в перинатальный и антенатальный период [36]. Наиболее прогностически значимыми факторами риска развития АБКМ в антенатальном периоде явились: необходимость применения медикаментозной (OR 2,08) и антибактериальной (OR 2,0) терапии, хроническая патология желудочно-кишечного тракта у матери (OR 1,97), гестоз II-й половины беременности (OR 2,0), плацентарная недостаточность (OR 2,07). При анализе индекса потенциального вреда было выявлено, что риск развития АБКМ увеличивается при влиянии следующих факторов: угроза прерывания — у каждого четвёртого ребёнка, применение медикаментозной и антибактериальной терапии, а также фетоплацентарная недостаточность во время беременности — у каждого пятого ребёнка. Индекс потенциального вреда значительно увеличивался при воздействии факторов, действующих в постнатальном периоде. Прогностически значимыми постнатальными факторами риска развития АБКМ являлись: патологическое течение родов, оперативное родоразрешение (путём кесарева сечения), введение прикорма до 4 месяцев, позднее прикладывание к груди, смешанное/искусственное вскармливание в долактационный период в роддоме, крупный плод — масса тела при рождении более 4 кг.

При этом баланс между пероральной переносимостью и сенсibilизацией может значительно нарушаться при воздействии дополнительных факторов риска у детей с атопическим дерматитом и экземой [3], что согласуется с теорией двойного воздействия и необходимостью разработки профилактических мероприятий, направленных на поддержание целостности кожного барьера.

В исследованиях на животных было установлено, что транскутанная сенсibilизация к пищевым аллергенам может играть важную роль в развитии IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности. Раннее исследование Saloga и соавт. [32] показало, что нанесение овальбумина на кожу мышей приводит к увеличению уровней IgE к овальбумину. Важно отметить, что это происходило только при наличии истёртой кожи (достигается за счёт снятия кожных покровов, что приводит к нарушению кожного барьера и воспалению), а не через нормальную кожу [2]. Аналогичным образом, есть исследования, демонстрирующие, что воз-

действие арахиса на кожу может вызывать сильную аллергическую реакцию типа Th2 и анафилаксию после однократного перорального введения антигена; опять же, это было достигнуто только в том случае, если перед нанесением антигена проводилась очистка кожи. Кроме того, у мышей с шелушащимся хвостом, несущих мутацию в гене *Flg* мыши, местное применение овальбумина приводило к клеточному инфильтрату и ответу sIgE овальбумина даже без физического удаления кожи [21]. Таким образом, было обнаружено, что чрескожная сенсibilизация является аллерген-специфической, а IgE-обусловленная аллергическая реакция исключительна для аллергена, нанесённого на истираемую кожу.

Когортное исследование новорождённых, проведённое Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), показало, что дети, у которых была ПА к возрасту 5 лет, с большей вероятностью имели тяжёлый атопический дерматит (АД) в первые 6 месяцев жизни и получали лечение с арахисовым маслом для сухой кожи [32]. 90% детей с ПА и АД получали местную терапию, содержащую арахисовое масло, в первые 6 месяцев жизни. Важно отметить, что у большинства детей с ПА, но не у всех, в анамнезе имеется АД. У здоровых контрольных субъектов, а также пациентов с АД самый внешний слой кожи (роговой) в значительной степени способствует функции кожного барьера. Трансэпидермальная потеря воды (TEWL) — это неинвазивное измерение потери воды через роговой слой *in vivo*, которое доказанно увеличивается у пациентов с АД.

Растущее понимание важности кожного барьера в развитии сенсibilизации и ЖК может помочь в определении новых профилактических стратегий. Два небольших интервенционных исследования [32] предположили, что регулярное применение смягчающих средств с рождения снижает риск развития АД и, таким образом, может повлиять на ПА, хотя исследование, посвящённое изучению сенсibilизации к куриным яйцам, не обнаружило значительного снижения риска развития аллергии [14]. Требуются более масштабные исследования с более строгим дизайном, чтобы определить, можно ли воспроизвести эти результаты на всей популяции и можно ли широко использовать данные рекомендации в протоколах профилактики ПА.

Отягощённый семейный анамнез по атопическим заболеваниям считается важным критерием определения детей в группу высокого риска по развитию аллергических заболеваний [2, 35, 37]. Тем не менее, как отмечают большинство исследователей, наличие или отсутствие семейного отягощённого анамнеза не может предсказать развитие ПА или гарантировать её отсутствие. В этих условиях прогнозирование ста-

новится важным разделом современной медицины [32, 36–39], с его помощью можно достоверно и объективно на основании ряда факторов, ассоциированных с высоким риском развития неблагоприятных исходов, выделять группы пациентов, нуждающихся в проведении особых лечебных или профилактических мероприятий. Различные шкалы диагностики и прогнозирования бронхиальной астмы являются важными инструментами, помогающими многим врачам выявлять младенцев и детей дошкольного возраста с высоким риском данного заболевания. Использование подобных инструментов по пищевой аллергии в мировой практике ограничено.

В подавляющем большинстве случаев необходимо учитывать воздействие на организм ребёнка комплекса факторов, а также их сочетания, что и может привести к развитию патологии. В отечественном исследовании, проведённом среди 216 детей с аллергией к белку коровьего молока и 100 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту [36], с помощью корреляционного и дисперсионного анализа (ANOVA) и определением критерия Фишера–Снедекора были определены основные анамнестические факторы риска, действующие на плод и ребёнка в период «программирования здоровья», которые были ранжированы в соответствии с их информативностью и сопряженностью (табл. 30).

При первичной консультации ребёнка после выписки из роддома подсчитывается количество баллов, максимальная сумма баллов 38. При сумме баллов более 20 необходимо судить о риске развития пищевой аллергии. Для выделения детей из группы высокого риска по развитию

Таблица 30. Балльная оценка основных анамнестических факторов риска

Факторы риска	Баллы
Искусственное/смешанное вскармливание в долактационный период	7
Оперативное родоразрешение	6
Применение антибактериальной терапии во время беременности	5
Хроническая патология ЖКТ у матери	5
Позднее прикладывание к груди (через 12–24 ч после родов)	4
Хроническая плацентарная недостаточность	3
Патология родов	3
Применение антибиотиков в раннем послеродовом периоде	2
Раннее введение прикорма	2
Смешанное/искусственное вскармливание в родильном доме	1

АБКМ и проведению мероприятий по первичной профилактике необходимо определить родь эпигенетических нарушений. Эпигенетические нарушения можно рассматривать как возможную причину реализации факторов риска и манифестации мультифакториальных заболеваний, в том числе и пищевой аллергии [6, 36]. Исследование выявило ассоциированность развития АБКМ у детей с носительством низкофункциональных аллелей генов ферментов фолатного цикла [40, 41]. По данным литературы, уровень деметилирования FOXP3 в пуповинной крови связан с более эффективной подавляющей способностью клеток T-reg и положительно коррелирует с Th2-цитокинами (IL-5 и IL-13) после LpA-стимуляции [35]. Дефицит метильных групп чаще всего обусловлен существованием полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла. Вероятно, изменения метаболизма фолатного цикла может приводить к эпигенетическим нарушениям, вызывать дестабилизацию генома и способствовать формированию пищевой аллергии при наличии сопутствующих негенетических факторов риска [40, 42].

Для выделения групп высокого риска целесообразно провести ребёнку тестирование на носительство полиморфизмов гена A1298C MTHFR фолатного обмена и полиморфизма C786T гена эндотелиальной NO-синтазы. Молекулярно-генетическое исследование можно проводить, используя венозную или капиллярную кровь, а также буккальный соскоб. Затем необходимо определить риск развития АБКМ с помощью разработанной нами прогностической модели, адаптированной для практической работы с помощью компьютерных технологий и переведённой на интернет-платформу для автоматического подсчёта результата (рис. 24). При полученном риске более 50% судят о наличии риска

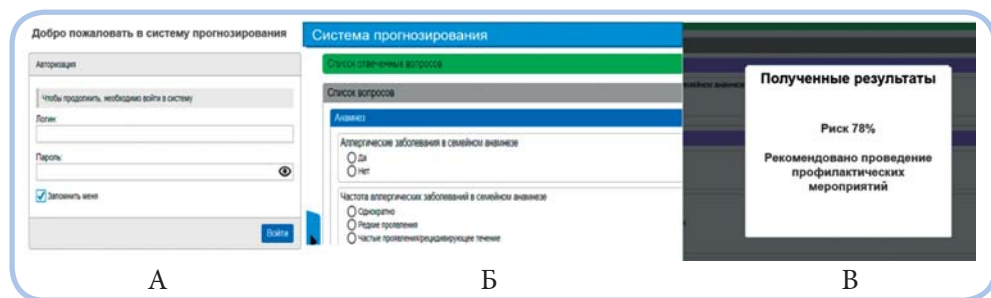


Рис. 24. Система определения риска аллергии к белку коровьего молока с автоматическим подсчётом результатов: А — индивидуальный интерфейс специалиста; Б — внесение результатов проведённого анализа для автоматического подсчёта; В — результат автоматического подсчёта при высоком риске развития аллергии к белку коровьего молока

развития АБКМ. Таким пациентам необходимо проводить мероприятия по профилактике развития пищевой аллергии к БКМ.

В последние годы произошёл переход от длительного избегания пищевых аллергенов к проактивному введению аллергенов с 4-месячного возраста. Этот подход подтверждается двумя ключевыми рандомизированными клиническими испытаниями, показывающими, что раннее введение арахиса и других пищевых аллергенов значительно снижает риск пищевой аллергии. Однако реализация этой стратегии в клинической практике по-прежнему вызывает серьёзные логистические проблемы, включая выбор пациентов и разработку подходящих форматов питания для младенцев. Использование объективных методов прогнозирования ПА позволит выделять группу высокого риска по развитию пищевой аллергии и применять персонализированные подходы к проведению профилактических мероприятий и решению вопроса о расширении рациона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food Allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food Allergy. *Allergy*. 2014; 69(8):1008–1025.
2. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;1:29–36.
3. Chang C, Wu H, Lu Q. The Epigenetics of Food Allergy. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:141–152.
4. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнева Е.А. и др. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 67–73.
5. Chiarella SE, Fernandez R, Avila PC. The genes and the environment in allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;5:440–445.
6. Simpson A, John SL, Jury F, et al. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(4):386–392.
7. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52.
8. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom*. 2015;4:50–53.
9. Schmidl C, Delacher M, Huehn J, Feuerer M. Epigenetic mechanisms regulating T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;3:728–743.
10. Leynaert B, Guilloud-Bataille M, Soussan D, et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3):658–665.
11. Bae MJ, Shin HS, See HJ, et al. Baicalein induces CD4(+)Foxp3(+) T cells and enhances intestinal barrier function in a mouse model of food allergy. *Sci Rep*. 2016;6:322–325.
12. Bottema RW, Kerkhof M, Reijmerink NE, et al. X-chromosome Forkhead Box P3 polymorphisms associate with atopy in girls in three Dutch birth cohorts. *Allergy*. 2010;65(7):865–874.

13. Penders J, Thijs C, Mommers M, et al. Host-microbial interactions in childhood atopy: toll-like receptor 4 (TLR4), CD14, and fecal *Escherichia coli*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):231–236.
14. Middeldorp CM, Felix JF, Mahajan A, McCarthy MI. The Early Growth Genetics (EGG) and EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortia: design, results and future prospects. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):279–300.
15. Martino D, Neeland M, Dang T, et al. Epigenetic dysregulation of naive CD4+ T-cell activation genes in childhood food allergy. *Nat Commun*. 2018;17(9):330–338.
16. Liu X, Beaty TH, Deindl P, et al. Associations between specific serum IgE response and 6 variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):489–495.
17. Alberto EJ, Shimojo N, Suzuki Y, et al. IL-10 gene polymorphism, but not TGF-beta1 gene polymorphisms, is associated with food allergy in a Japanese population. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(8):716–721.
18. Ogbuanu IU, Karmaus WJ, Zhang H, et al. Birth order modifies the effect of IL13 gene polymorphisms on serum IgE at age 10 and skin prick test at ages 4, 10 and 18: a prospective birth cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):6–12.
19. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):779–785.
20. Bao Y, Cao X. Epigenetic Control of B Cell Development and B-Cell-Related Immune Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;3:301–311.
21. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667.
22. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int*. 2019;68(2):172–177.
23. Тураева Д.М. Распространённость аллергических заболеваний у детей, проживающих в промышленных городах (по данным анкетирования) / Д.М. Тураева, Б.Т. Халматова // Научно-исследовательские публикации. — 2015. — № 11. — С. 51–54.
24. Bae JM. Interpretation of the hygiene and microflora hypothesis for allergic diseases through epigenetic epidemiology. *Epidemiol Health*. 2018;40:201–208.
25. Leung PS, Shu SA, Chang C. The changing geoepidemiology of food allergies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):169–79.
26. Балаболкин И.И. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях / И.И. Балаболкин, Р.Н. Терлецкая, А.А. Модестов // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 1. — С. 63–67.
27. Sabounchi S, Bollyky J, Nadeau K. Review of environmental impact on the epigenetic regulation of atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:33–41.
28. Custovic A, Rothers J, Stern D, et al. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):390–397.
29. Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(2):1475–1486.
30. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):23–31.

31. Roudit C, Wohlgensinger J, Frei R, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):179–185.
32. du Toit G, Tsakok T, Lack S, Lack GJ. Prevention of food allergy. *Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):998–1010.
33. Коновалова А.М. Факторы риска пищевой аллергии у детей раннего возраста: выявление, элиминация, коррекция последствий / А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2018. — № 2. — С. 72–72.
34. Panasevich S, Lindgren C, Kere J, et al. Interaction between early maternal smoking and variants in TNF and GSTP1 in childhood wheezing. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):458–467.
35. Quake C, Nadeau KC. The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;43:125–130.
36. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни: дис. ... док. мед. наук. — Владивосток: Тихоокеанский гос. мед. ун-т, 2020. — 228 с.
37. Богданова С.В., Ильенко Л.И., Сидоров И.И. и др. Профилактика и прогнозирование пищевой аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59. — № 1. — С. 34–39.
38. Ильенко Л.И., Богданова С.В., Денисова С.Н. и др. Возможности прогнозирования пищевой аллергии у детей с использованием комплекса математико-статистических методов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2018. — Т. 97. — № 5. — С. 54–60.
39. Чайникова И.Н., Хотян Д.С., Попова Л.Ю. и др. Прогнозирование риска развития атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста с пищевой аллергией // Российский иммунологический журнал. — 2014. — Т. 8. — № 3. — С. 622–625.
40. Zhang H, Kaushal A, Merid SK, et al. DNA methylation and allergic sensitizations: A genome-scale longitudinal study during . *Allergy.* 2019;74(6):1166–1175.
41. Hong X. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:908–911.
42. Berni Canani R. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics.* 2015;7:38.

11.2. Первичная профилактика пищевой аллергии и аллергических заболеваний

Главная задача первичной профилактики аллергических заболеваний, и пищевой аллергии в частности, — предотвращение сенсibilизации, с одной стороны, и формирование оральной толерантности, с другой.

Поскольку на современном уровне развития науки мы не можем изменить генетическую предрасположенность, стратегия первичной профилактики аллергии ориентирована на воздействие средовых факторов и сфокусирована на раннем возрасте, поскольку именно в это время происходит становление иммунной системы и одновременно первичный контакт с белками, запускающими аллергический патогенетический процесс.

Различные средовые факторы, такие, как стресс матери в период беременности, курение, воздействие лекарственных веществ, начинают влиять на формирование иммунной системы ребёнка ещё внутриутробно [1–4], оказывая как прямые эффекты, так и опосредованные через метаболитом [5–7]. Ключевую роль среди внешних факторов, влияющих на развитие аллергических заболеваний, играет питание [8]. Стратегия воздействия на фактор питания распространяется на внутриутробный период и время грудного вскармливания, фокусируясь в эти периоды на питании матери. Также исследуются различные пищевые факторы, которые могут модулировать иммунный ответ в желаемом направлении (пребиотики, пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины и др.), и их влияние подробно рассмотрено в соответствующих разделах.

Влияние кишечной микробиоты на становление иммунной системы в последние годы стало объектом многочисленных гипотез, давших толчок для большого количества исследований. В настоящее время «гигиеническая» гипотеза сменилась гипотезой «microbial deprivation», то есть недостаточной микробной колонизации с рождения — как фактора риска развития аллергических и аутоиммунных заболеваний [9, 10]. На сегодня известно, что микробиота кишечника является необходимым условием для развития пищевой толерантности: бактерии — представители индигенной флоры кишечника — способны индуцировать секрецию цитокинов Th1 (в частности INF γ), а также продукцию IL-10 и IL-12, противодействующих Th2-зависимой аллергической сенсибилизации. Нормальная индигенная микробиота поддерживает состояние равновесия Th1/Th2, которое превалирует в более позднем возрасте у здоровых детей [11].

До недавних пор дискуссионными оставались вопросы о необходимости превентивных мер, направленных на организацию гипоаллергенного питания беременной женщины и кормящей матери. Экспериментальные данные, свидетельствующие, что для индукции толерантности к пищевым белкам необходим контакт иммунной системы ребёнка с пищевыми антигенами, поставили под сомнение правомерность элиминационной диеты у беременной женщины [12]. Также известно, что небольшие количества пищевых аллергенов в грудном молоке, разнообразие которых зависит от диеты матери, могут иметь большое значение в индукции оральной толерантности у младенцев [13]. Систематический обзор [12] и два контролируемых рандомизированных исследования не доказали эффективность ограничения в рационе беременных женщин основных аллергенов [14, 15]. На основании этого эксперты пришли к мнению,

что в настоящее время не существует убедительных доказательств для того, чтобы рекомендовать соблюдение гипоаллергенной диеты во время беременности для профилактики развития аллергических заболеваний у ребёнка. Соответственно, актуальные согласительные документы не рекомендуют исключение аллергенных продуктов из питания матери с целью профилактики аллергии у ребёнка [16].

Использование функциональных компонентов в питании, безусловно, очень перспективно для поиска новых возможностей профилактики аллергии. Показано, что назначение *Lactobacillus GG* матерям в период беременности и лактации снижает у детей частоту атопического дерматита, однако не снижает IgE-сенситизацию [17]. В то же время ряд рандомизированных исследований не подтверждает эффекта пробиотиков в отношении профилактики аллергии у детей из группы риска [18, 19]. Эффективность использования пробиотиков доказана только для детей, рождённых путём кесарева сечения [20], и, по мнению экспертов, требуются дополнительные исследования [21].

Грудное вскармливание, безусловно, имеет многочисленные преимущества как для матери, так и для ребёнка. Несмотря на то, что имеются доказательства протективного действия грудного вскармливания в отношении профилактики аллергии только низкого уровня (уровень доказательности C), в согласительном документе ЕААСI независимо от этого грудное вскармливание рекомендуется всем детям не менее чем до 4-месячного возраста [16]. В составе женского молока обнаружено большое количество иммуноактивных факторов, включая компоненты гуморального и клеточного иммунного ответа, которые обеспечивают иммунную защиту ребёнка не только от пищевых антигенов, но и от инфекций. Помимо этого, в женском молоке присутствуют вещества, способствующие росту и функционированию нормальной микробиоты. К ним относят триглицериды, гликаны, полиненасыщенные жирные кислоты, α -лактальбумин, антимикробные пептиды, секреторный иммуноглобулин А, TGF- β [22, 23]. Лактоферрин и полиненасыщенные жирные кислоты при попадании в желудок ребёнка оказывают ингибирующее действие на патогенные микроорганизмы. Линолевая и олеиновая кислоты обладают антивирусным эффектом. Некоторые белки оказывают ингибирующее действие на рост микробов при отсутствии воспаления на слизистой оболочке, другие активны только при наличии воспаления. Как правило, пептиды грудного молока матери становятся активными только при попадании в желудок ребёнка. Примером может служить α -лактальбумин [24].

Ещё один важный фактор, влияющий на иммунный ответ и формирование толерантности, — олигосахариды грудного молока, состав которых исключительно индивидуален. Свободные олигосахариды принимают участие в метаболизме бифидобактерий и способствуют их размножению в кишечнике человека, оказывая, таким образом, пребиотическое действие. Помимо этого, свободные и связанные олигосахариды напрямую контактируют с рецепторами иммунокомпетентных клеток и через молекулы клеточной адгезии и Toll-рецепторы осуществляют регулирующее влияние на иммунный ответ [25].

Протективное действие на слизистую оболочку ЖКТ ребёнка оказывают гликаны — комплексные карбогидратные структуры, представленные в форме гликопротеинов, гликолипидов, муцина и глюкозаминогликанов. В грудном молоке они составляют приблизительно 1%. По своей структуре гликаны напоминают рецепторы, экспрессирующиеся на клетках эпителия, с которыми взаимодействуют патогенные бактерии.

В грудном молоке содержатся также SIgA — основной иммуноглобулин женского молока — и другие растворимые молекулы, способные оказывать иммуномодулирующие эффекты — молекулы адгезии (например, внутриклеточная молекула адгезии-1 и сосудистая молекула адгезии-1), гормоны, факторы роста и др. Помимо гуморальных факторов в грудном молоке присутствуют иммунные клетки [26], включая нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги. Большинство лимфоцитов в женском молоке составляют CD3+, CD8+-клетки, экспрессирующие рецептор $\gamma\delta$, то есть относятся к Т-клеточному компоненту мукозального иммунного ответа. Эти клетки играют важную роль в формировании феномена иммунологической толерантности, участвуют в реализации противовирусного и противоопухолевого иммунитета. CD4+-лимфоциты грудного молока экспрессируют активизационные маркеры (CD40L, sCD30, рецептор к IL-2), а также CD45RO+ — маркер, ассоциированный с иммунологической памятью. Полагают, что активизированные Т-клетки матери компенсируют незрелую функцию Т-лимфоцитов новорождённых и обеспечивают их дифференцировку и созревание.

Изучается также роль содержания в грудном молоке TGF- β . Этот белок — полипотентный цитокин, оказывающий в числе прочих эффектов регуляторное влияние на иммунный ответ, также он стимулирует синтез IgA. В женском молоке TGF находится преимущественно в виде β 2-изоформ. В экспериментальных работах показано, что мыши с врождённым дефицитом TGF- β выживали в течение всего периода грудного вскармливания, что связывали с наличием TGF- β в материнском молоке.

Взаимосвязь наличия TGF- β в материнском молоке и развития аллергических заболеваний у детей подробно изучалась в клинических и экспериментальных исследованиях [27, 28]. Авторы детального обзора [27] проанализировали проспективные клинические исследования, в которых уровень TGF- β измеряли в молоке матерей детей с наследственным риском развития аллергических заболеваний. Из 12 работ, включённых в данное исследование, больше чем в половине случаев (67%) была выявлена корреляция между низким уровнем TGF- β в грудном молоке и развитием аллергических заболеваний у ребёнка в дальнейшем.

Провоспалительные цитокины — IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α — также содержатся в грудном молоке наряду с растворимыми рецепторами к этим цитокинам, которые ограничивают их активность.

Ряд гормонов по своему действию и строению близок с цитокинами. Так, остеопротегрин, содержащийся в большом количестве в женском молоке, препятствует ингибции Т-клеточной пролиферации, индуцируемой TNF- α . Пролактин усиливает действие IL-12 [29, 30].

Сохранение грудного вскармливания до 4–6 месяцев жизни существенно уменьшает риск возникновения аллергической патологии у ребёнка в последующем. Установлено превентивное действие естественного вскармливания в отношении пищевой аллергии у детей из группы высокого риска, в семьях которых хотя бы один родственник первой степени родства имел документально подтверждённое аллергическое заболевание. У таких детей вскармливание только материнским молоком или в сочетании с гипоаллергенными смесями, а также введение прикорма после 4 месяцев жизни значительно снижало суммарную заболеваемость атопическим дерматитом, а также аллергией и непереносимостью белка коровьего молока в течение первых 2–4 лет жизни [31]. В исследовании S. Mahrshani и соавт. более длинная продолжительность кормления грудью и более позднее введение твёрдых продуктов не предотвращали начало БА, АтД или атопии в возрасте 5 лет [32].

На основании большого когортного исследования в Японии получены данные о профилактическом эффекте смешанного вскармливания по сравнению с искусственным. Однако исключительно грудное вскармливание до возраста 6–7 месяцев, напротив, повышало риск аллергии у ребёнка [33]. Предположительно это можно объяснить отсроченным введением прикорма детям этой группы.

В рекомендациях ЕААСИ 2014 [16] указывается, что нет необходимости соблюдения гипоаллергенной диеты матерям из группы как низкого, так и высокого риска по развитию аллергии (уровень доказательности В).

В двух нерандомизированных сравнительных исследованиях показано, что исключение из диеты пищевых аллергенов во время лактации не снижало риска развития аллергии [34, 35]. Однако, учитывая гистаминолибераторное действие некоторых продуктов и другие механизмы возможного триггерного действия пищи, в национальных документах приводятся рекомендации по сбалансированному рациону для беременных и кормящих матерей с ограничением продуктов — триггеров аллергических реакций [36].

При невозможности грудного вскармливания в целях профилактики аллергии представляется логичным отсрочить или предотвратить контакт ребёнка с цельными белками коровьего молока. Для этого были созданы специализированные гипоаллергенные продукты на основе гидролиза белка коровьего молока. Профилактические свойства смесей, созданных на основе частично гидролизованного белка, изучаются с 80-х годов XX века. В отличие от смесей на основе высокогидролизованного молочного белка, частично гидролизованные смеси содержат более крупные пептиды, которые, с одной стороны, предотвращают развитие сенсибилизации к цельным БКМ, а с другой — содержат достаточное количество толерантных эпитопов для формирования пищевой толерантности. Кроме того, частично гидролизованные смеси более физиологичны по сравнению с продуктами, созданными на основе высокогидролизованного белка, так как содержат больше лактозы, которая стимулирует рост бифидобактерий, способствует всасыванию кальция, магния, марганца, это источник галактозы, необходимой для синтеза галактоцереброзидов головного мозга, участвующих в миелинизации нейронов. Их преимущество заключено не только в низкой аллергенности, но также в лучших вкусовых качествах и относительно меньшей стоимости. В нескольких систематических обзорах показано, что, в отличие от стандартных молочных смесей, смеси на основе частично гидролизованного молочного белка могут защитить ребёнка от развития пищевой аллергии [37–39]. При этом различия между сывороточными и казеиновыми или частично и высокогидролизованными смесями в отношении профилактики аллергии невелики.

Одно из направлений разработок, направленных на увеличение профилактической эффективности ЧГС — обогащение гипоаллергенных смесей пребиотическими олигосахаридами, мимикрирующими под действие олигосахаридов грудного молока.

Так, метаанализ четырёх исследований [40] показал достоверное снижение частоты атопической экземы у детей, получавших смеси с пребиотическими олигосахаридами (1218 детей первого года жизни,

ОР 0,68, 95% ДИ 0,48–0,97). В то же время, данных о снижении частоты респираторной аллергии и крапивницы при метаанализе исследований не получено. В отдельных исследованиях показано достоверное снижение частоты атопической экземы при обогащении смеси галакто- и фруктоолигосахаридами (GOS/FOS) (9:1) (0,8 г/100 мл) у детей с высоким риском развития аллергии [37, 41].

Однако есть и результаты исследований, которые не подтверждают эффективность применения гидролизатов в профилактике аллергии у детей [42]. Кохрейновский обзор поставил под сомнение профилактическую эффективность частично гидролизованых смесей из-за недостаточной доказательной базы [42].

В настоящее время однозначно доказано, что соевые смеси не могут защитить детей от развития аллергии [43]. Смеси на основе козьего молока и молока других животных не рекомендуются по той же самой причине (уровень доказательности рекомендаций — D) [44].

Учитывая имеющиеся данные о высокой проницаемости кишечника в первые недели жизни ребёнка, при обсуждении обновлений, вносимых в «Программу оптимизации вскармливания детей первого года жизни» [45] специалисты решили внести следующие рекомендации: «Лишь при отсутствии молозива (молока) в груди матери для докорма ребёнка используется адаптированная молочная смесь или гипоаллергенная смесь, если он находится в группе риска по развитию аллергических заболеваний. Ряд отечественных и зарубежных педиатрических школ считает, что гипоаллергенным смесям следует отдать предпочтение, учитывая высокую проницаемость кишечного барьера в первые 7–10 дней жизни ребёнка. Обоснован индивидуальный подход: в каждом конкретном случае медицинский работник должен определить, превышают ли клинические преимущества использования смеси потенциальные негативные последствия её применения» [45].

В рекомендациях ЕААСI 2014 указывается на то, что недостаточно доказательств для формирования каких-либо специальных рекомендаций по введению прикорма у детей для профилактики пищевой аллергии (уровень доказательности C). Такой же позиции придерживается ESPGHAN [46].

Существовавшая ранее практика по отсроченному введению прикорма у детей из группы риска пересмотрена в связи с полученными доказательствами того, что позднее введение прикорма (после 4 месяцев) не оказывает какого-либо профилактического эффекта на развитие аллергии [47]. Эксперты ЕААСI рекомендуют начинать введение прикор-

ма в период с 4 до 6 месяцев в соответствии с локальными стандартами и практикой вне зависимости от наличия аллергии в семье.

Согласно «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни» [45] и отечественным рекомендациям «Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста» [48], введение прикорма детям из группы риска по развитию аллергии следует начинать с 4,5–6 месяцев жизни. При этом продукты с высокой аллергенностью (пшеница, молоко и др.) следует вводить в рацион после 6 месяцев жизни. Введение продуктов прикорма проводится последовательно по одному (один вид овощей, круп, фруктов, мяса и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamaguchi C, Ebara T, Hosokawa R, et al. Factors determining parenting stress in mothers of children with atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2019;68(2):185–190. DOI: 10.1016/j.alit.2018.08.006.
2. Behmanesh F, Moharreri F, Soltanifar A, Hamzeh M, Heidari E. Evaluation of anxiety and depression in mothers of children with asthma. *Electron Physician.* 2017;9(12):6058–6062. DOI: 10.19082/6058.
3. Chan CWH, Law BMH, Liu YH, et al. The Association between Maternal Stress and Childhood Eczema: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(3):395. DOI: 10.3390/ijerph15030395.
4. Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(7):695–703. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x.
5. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:394–40.
6. Nihon Eiseigaku Zasshi. Importance of Two Birth Cohorts (n=20,926 and n=514): 15 Years' Experience of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Malformation, Development and Allergy. 2018;73(2):164–177. DOI: 10.1265/jjh.73.164.
7. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, et al. Ageing Lungs in European Cohorts (ALEC) Study. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1106–1117. DOI: 10.1093/ije/dyy031.
8. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70(12):1588–604. DOI: 10.1111/all.12729.
9. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259–60.
10. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(1):70–7.
11. Bach JF. Immunoregulation and autoimmunity. *J Soc Biol.* 2002;196(4):255–8.
12. Kramer MS, Kakuma R. Cochrane in context: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health.* 2014;9(2):484–5.
13. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(2):155–60.

14. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, et al. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(2):195–202.
15. Falth-Magnusson K, Kjellman N-IM. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(3):709–13.
16. Muraro A, Roberts G. EAACI a. *Food Allergy and Anaphylaxis*. EAACI, 2014.
17. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076–1079.
18. Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:175–183.
19. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:335–341.
20. Kong XY, Yang Y, Guan J, Wang RZ. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J*. 2014;29(3):144–7.
21. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8:1–16. DOI: 10.1186/s40413-015-0080-1.
22. Kanwar JR, Kanwar PK, Sun X. Molecular and biotechnological advances in milk proteins in relation to human health. *Curr Protein Pept Sci*. 2009;10(4):308–38.
23. Duchon K, Casas R, et al. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(1):29–39.
24. Svanborg C, Agerstam H, Aronson A, et al. HAMLET kills tumor cells by an apoptosis-like mechanism-cellular, molecular, and therapeutic aspects. *Adv Cancer Res*. 2003;88:1.
25. Duchon K, Björkstén B. Polyunsaturated n-3 fatty acids and the development of atopic disease. *Lipids*. 2001;36(9):1033–42.
26. Field KJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development of infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.
27. Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatric allergy and immunology*. Journal compilation John Wiley & Sons. 2009.A/S–13.
28. Nakao A. The role and potential use of oral transforming growth factor in the prevention of infant allergy. *Clin Exp allergy*. 2010.
29. Vidal K, van der Broek P, et al. Osteopontin in human milk: a potential role in the regulation of bone metabolism and immune development. *Pediatric research*. 2004;55(6):1001–8.
30. Matalka KZ. Prolactin stimulates IL-12. *Cytokine*. 2003;21(4):187–94.
31. Lovegrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr*. 1994;71(2):223–38.
32. Miharshahi S, Ampon R, Webb K, et al. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:671–9.
33. Matsumoto N, Yorifuji T, Nakamura K, et al. Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan. *Allergology International*. 2020;69(1):91–97.
34. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Björkstén B, Kjellman NI. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(1):27–32.

35. Yu G, Duchén K, Björkstén B. Fatty acid composition in colostrum and mature milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 months of lactation. *Acta Paediatr.* 1998;87(7):729–36.
36. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Пищевая аллергия. Болезни детского возраста от А до Я. — М.: Педиатр, 2013. — 160 с.
37. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4):CD003664.
38. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):423–37.
39. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. GINIplus study group. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1442–7.
40. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003741.
41. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91(10):814–9.
42. DAVISSE-PATURET C, RAHERISON C, ADEL-PATIENT K, et al. Use of partially hydrolysed formula in infancy an incidence of eczema, respiratory symptoms or food allergies in toddlers from the ELFE cohort. *Pediatric Allergy and Immunology, Wiley.* 2019,10.1111/pai.13094. insert-02305833.
43. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, et al. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(3):49–59.
44. MUCHE-BOROWSKI C, KOPP M, REESE I, SITTER H, WERFEL T, SCHÄFER T. Klinische Leitlinie: Allergieprävention Dtsch Arztebl Int. 2009;106(39):625–31.
45. Методические рекомендации. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2019.
46. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454. PMID:28027215.
47. Национальная стратегия оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М.: СПР, 2011.
48. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. — М.: ПедиатрЪ, 2014.

11.3. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии

Согласно современным представлениям, мультиморбидность аллергических болезней и IgE-полисенсibilизация взаимосвязаны и обусловлены сохранением или возвратом Th2-иммунного ответа, характерного для фетального периода развития. Изменения в моделировании тканей

и иммунного ответа на уровне мезо-, экто- или энтодермы и патологические процессы в тканях разного эмбрионального происхождения с изменением иммунного ответа в них и становятся причиной развития аллергического воспаления в разных органах и, соответственно, приводят к формированию различных аллергических заболеваний и их сочетаний [1].

В то же время хорошо известно, что огромную роль в закладке и развитии тканей играет обеспеченность витаминами и другими микронутриентами на самых ранних этапах жизни ребёнка, особенно — в антенатальном периоде. Из чего очевидно, что недостаточность микронутриентов в этом периоде может иметь долгосрочные эффекты и в отношении аллергических болезней, как отдельно взятых, так и коморбидных аллергических состояний.

Питание матери во время беременности и риск развития аллергических заболеваний у детей: влияние обеспеченности отдельными витаминами и минеральными веществами

Развитие иммунной системы и формирование атопического фенотипа ребёнка, как известно сегодня, происходит уже во внутриутробном периоде развития под влиянием генетических и средовых факторов [2]. Развивающийся внутриутробно ребёнок для формирования иммунной системы нуждается в достаточном количестве макронутриентов и должен быть обеспечен витаминами. Ограничения в питании матери во время беременности влияют на риск аллергических заболеваний у ребёнка, об этом свидетельствуют данные о высокой частоте развития обструктивных заболеваний дыхательных путей у детей, подвергшихся воздействию голода в начале или середине внутриутробного периода развития [3]. Недостаточное потребление белка матерью во время беременности также сопряжено с повышенным риском развития астмы у ребёнка [4].

В популяционном исследовании 1201 пары мать/ребёнок в Лос-Анджелесе было установлено, что регулярное потребление фастфуда матерью во время беременности связано с повышением относительного риска для ребёнка таких респираторных проявлений, как «свистящее дыхание» (wheezing), зафиксированных врачом в последние 12 месяцев наблюдения. При этом наиболее значимые статистические различия отмечались в группе детей с более выраженными проявлениями («свистящее дыхание» каждый день) по сравнению с детьми без подобных симптомов. Авторы делают вывод о том, что внутриутробное воздействие особенностей пищевого поведения матери — частого быстрого питания не самыми

полезными продуктами — может быть фактором риска развития астматических симптомов у детей младшего возраста [5].

В настоящее время накапливаются данные исследований о влиянии отдельных микронутриентов в питании матери на риск развития аллергических заболеваний у ребёнка. Получены доказательства того, что обеспеченность женщины различными макро- и микронутриентами, включая липиды (мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК, насыщенные жирные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты), углеводы (олигосахариды и полисахариды), белки, витамины (А, В, С, D и Е), а также микроэлементы (магний, железо, цинк, медь, селен и стронций) связана с развитием атопического дерматита у детей; также изучаются механизмы этой связи [6].

Согласно современным представлениям о влиянии витаминов на иммунитет, основная роль в регуляции иммунной функции принадлежит витаминам D и А [7]. Участие витаминов и минеральных веществ в патогенезе аллергических болезней может быть также рассмотрено с позиций «оксидативного стресса». Известно, что накопление продуктов перекисного окисления липидов («оксидативный стресс») может способствовать реализации аллергических реакций. Наиболее выраженной антиоксидантной активностью обладают витамины Е, А и С, а также микроэлемент селен. Токоферолы, помимо того, влияют на функцию регуляторных иммунных клеток, при этом влияние γ -токоферола ассоциировано со снижением показателей функции лёгких и усилением воспаления, тогда как действие α -токоферола — с лучшими показателями функции лёгких и снижением показателей воспаления [8].

Витамин D. Участие в патогенезе аллергических болезней и значение обеспеченности витамином D в антенатальном периоде

Активное изучение функции витамина D на протяжении последних 20 лет показало, что помимо хорошо известной ключевой роли витамина D в минеральном обмене, его активные метаболиты оказывают важное влияние на все виды обмена веществ. Многие его эффекты опосредованы через эндокринную систему, в связи с чем витамин D рассматривается в настоящее время как вещество с выраженным гормоноподобным эффектом [9, 10]. Кроме этого, рецепторы витамина D (VDR), как мембранные, так и нуклеарные, обнаружены почти во всех типах клеток иммунной системы — нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, а также эпителиальных клетках [7, 10, 11]. Высокая концентрация рецепторов

витамина D отмечается в популяциях Т-лимфоцитов и макрофагов, а самая высокая — в незрелых иммунных клетках тимуса и зрелых CD8 Т-лимфоцитах. Витамин D стимулирует выработку трансформирующего фактора роста TGF β и интерлейкина-4 (IL-4), что, в свою очередь, подавляет воспалительную активность Т-клеток [10].

Помимо эффектов витамина D на Th1- и Th2-ответ, витамин D способствует индукции регуляторных Т-клеток [12], подавляет аллергическую сенсibilизацию путём стимуляции FOXP3 + регуляторных Т-клеток [13].

Было показано, что дефицит и недостаточная обеспеченность беременной витамином D влияет на Т- и В-клетки, а также на рецепторы к IgE, что может объяснять патогенетические механизмы развития аллергических заболеваний у ребёнка в дальнейшем [14]. Помимо того, витамин D оказывает выраженное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность тучных клеток, тем самым непосредственно участвуя в аллергических реакциях [15, 16].

Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника, влияющие на развитие у ребёнка пищевой аллергии (ПА), могут реализовываться с участием бактерий кишечной микробиоты. Так, активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (такими, как липополисахариды грамотрицательных бактерий) и цитокинами (трансформирующий фактор роста (TGF β) и интерферон- γ (IFN γ)), приводит к синтезу активной формы витамина D 1,25(OH) $_2$ D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счёт активации регуляторных Т-клеток TReg. И напротив, модуляция кишечной микробиоты посредством использования пробиотиков может изменять реакцию иммунных клеток на стимулирующие влияния витамина D за счёт повышения экспрессии его рецепторов (VDR), и снижать таким образом воспалительные реакции тканей [17].

В когортном исследовании 164 пар мать/ребёнок низкие показатели обеспеченности матери (уровень 25(OH)D $_3$ в сыворотке крови <30 ng/ml) были связаны с увеличением частоты аллергической сенсibilизации у младенцев и с повышенным риском экземы и астмы в раннем детстве [18].

Помимо потребления витамина D матерью важную роль играет эндогенный синтез этого витамина. Исследования по изучению воздействия инсоляции в периоде беременности показали её значение как фактора, имеющего профилактическое влияние в отношении аллергических заболеваний у ребёнка [19–22].

В результате многоцентрового исследования с участием 1 197 пациентов с ПА, установленной на первом году жизни, было показано, что среди этой категории пациентов чаще, чем в популяции и в группе сравнения, встречаются дети, родившиеся в осенне-зимний период [23]. В другом исследовании интенсивность ультрафиолетового излучения в месяц рождения обратно пропорциональна риску развития ПА у младенца. [20].

В исследовании Т. Matsui [24] были проанализированы данные по уровню общего и специфических IgE в крови 732 детей первого полугодия жизни, и было показано, что частота выявления повышенных уровней как общего, так и специфических IgE значимо выше в группе детей, рождённых в осенне-зимний период, по сравнению с детьми, рождёнными в весенне-летний период. Среди исследованных климатических факторов наиболее значимую роль играл показатель среднего уровня инсоляции в течение 3 месяцев после рождения: была выявлена сильная отрицательная корреляция с количеством сенсibilизированных пациентов (яичный белок: $r=-0,976$, коровье молоко: $r=-0,969$, пшеница: $r=-0,975$) [24].

Исследование, включавшее 2642 детей в Гуанчжоу, показало, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови имел обратную зависимость от уровня общего IgE в раннем детстве. Однако авторы не нашли связи между низким уровнем 25(OH)D₃ и аллергической сенсibilизацией к различным аллергенам [25].

В то же время в когортном исследовании в Малайзии, в которое было включено 380 беременных женщин в третьем триместре, авторы не обнаружили связи дефицита витамина D у матери на поздних сроках беременности с какими-либо аллергическими исходами у детей [26]. В исследовании А. Hennessy и соавт. уровень 25(OH)D₃ измеряли в материнской сыворотке на 15 неделе беременности ($n=1\ 537$) и пуповинной крови ($n=1050$) и изучали связь с частотой клинически подтверждённых атопических заболеваний у детей. Пищевая аллергия в 2 года подтверждена у 4%. Распространённость сенсibilизации к аэроаллергенам в 2 года составила 8%. При этом не было значительных различий в уровне 25(OH)₃D в материнской крови на 15 неделе беременности и пуповинной крови у детей с атопическим заболеванием и без него [27].

Ещё в одном исследовании уровни 25(OH)D₃ в сыворотке крови у детей с аллергией на коровье молоко и у здоровых детей того же возраста также значимо не отличались: ($68,3\pm 38,9$ нмоль/л против $72,9\pm 33,1$ нмоль/л, $p>0,05$), у 71% детей с аллергией на коровье молоко (40/56) содержание 25(OH)D₃ в сыворотке было ниже 75 нмоль/л по сравнению с 66% (37/56) в контроле. Однако младенцы с аллергией на коровье молоко

и уровнем 25(ОН)D₃ ниже 75 нмоль/л имели стойкую эозинофилию в крови и замедленное разрешение симптомов после элиминации коровьего молока по сравнению с детьми с уровнем обеспеченности 25(ОН)D₃ выше 75 нмоль/л ($p < 0,05$). 25(ОН)D₃ в сыворотке обратно коррелировал с количеством эозинофилов в крови после элиминации коровьего молока ($r = -0,37$, $p < 0,01$). У детей с дефицитом — с уровнем 25(ОН)D₃ ниже 50 нмоль/л (дефицит витамина D, $n = 22$) дебют АБКМ был в более раннем возрасте ($1,6 \pm 0,6$ месяца) по сравнению с младенцами с недостаточностью (50–75 нмоль/л) или нормальным уровнем (≥ 75 нмоль/л; $p < 0,001$) [28].

Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, в которое включались дети с высоким риском аллергии, и критерием включения был уровень 25-гидроксивитамина D у матери на поздних сроках беременности (36–40 недель) ≥ 50 нмоль/л показали, что дотация витамина D в дозе 400 МЕ/день ($n = 97$) или плацебо ($n = 98$) в течение первых шести месяцев жизни не даёт статистически значимых различий в частоте каких-либо клинически диагностированных исходов аллергических заболеваний или показателей сенсибилизации к аллергенам между группами, принимавшими витамин D, и группами плацебо ни в возрасте 1 года, ни в возрасте 2,5 лет. В заключение авторы отмечают, что для младенцев с высоким риском аллергии, у которых при рождении было достаточно витамина D, пероральные добавки витамина D в раннем младенчестве, по-видимому, не снижают развитие аллергических заболеваний в раннем детстве [29]. Однако, безусловно, вопрос дозировок требует дальнейшего изучения.

Обобщённые данные литературы о механизмах влияния обеспеченности основными витаминами, влияющими на иммунный ответ (витаминами A и D), на развитие аллергических болезней у ребёнка представлены на рис. 25.

Немаловажную роль имеют, безусловно, и генетические особенности метаболизма витамина D и иммунного ответа, влияние которых только изучается. Эффекты витамина D находятся под контролем множества полиморфных генов, которые кодируют ключевые ферменты, регулирующие синтез и дальнейшее преобразование витамина D (CYP27A1, GC, CYP27B1 и CYP24A1), и генов, которые кодируют медиаторы передачи сигналов витамина D (VDR, RXR, PPAR, NCOA и SMAD) [31]. Эти гены имеют ключевое значение в регулировании доступности витамина D и осуществлении его биологической функции. С другой стороны, имеют также значение генетические особенности иммунного ответа. Так, в когортном исследовании у взрослых ($n = 4921$) было показано, что связь

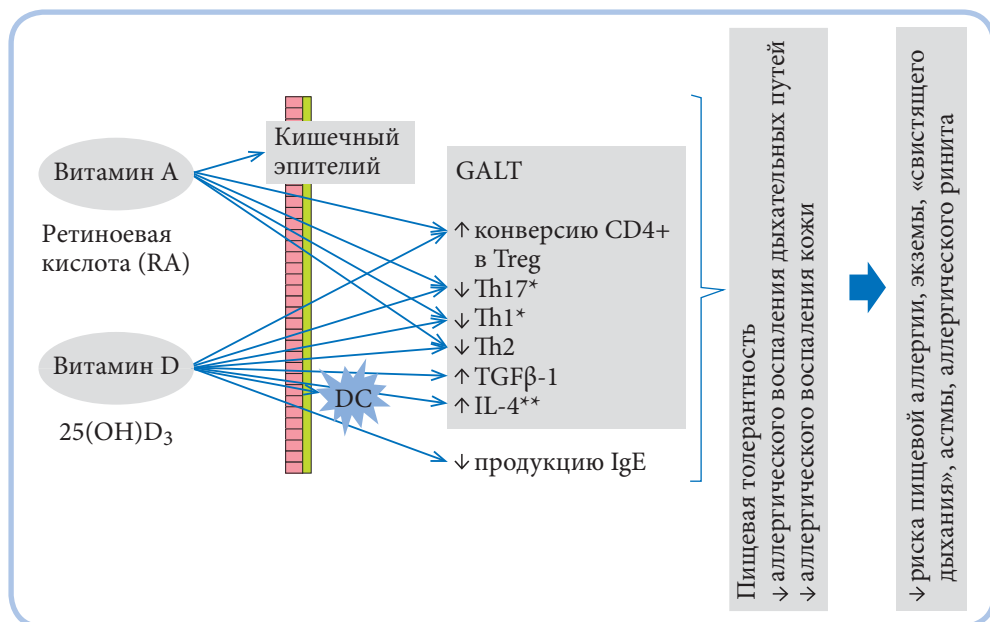


Рис. 25. Обобщённые данные литературы о механизмах влияния обеспеченности основными витаминами, участвующими в иммунном ответе (витаминами A и D), на развитие аллергических болезней у ребёнка [30]

Примечание: GALT — ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань; * — показано для высоких доз ретиноевой кислоты; ** — в экспериментальной модели аутоиммунных заболеваний показано, что повышение уровня IL4 под влиянием витамина D подавляет провоспалительный иммунный ответ.

между дефицитом витамина D и риском развития аллергии зависит от полиморфизма генов, определяющих иммунный ответ, в частности, генов, ответственных за синтез IL-4. Дефицит витамина D был связан с повышенным уровнем общего IgE только у носителей аллеля «С», который присутствует у 86% белых европейцев, в то время как он же обнаруживается только у 26% китайцев и менее чем у 20% некоторых африканских популяций [32]. Очевидно, что подобные взаимосвязи во многом могут объяснять противоречия в настоящее время друг другу результаты научных работ.

В исследовании в Австралии изучалась роль недостаточной обеспеченности витамином D в развитии пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у ребёнка. Было обследовано 5 276 детей в возрасте 1 года, и было показано, что дети с недостаточной обеспеченностью этим витамином (≤ 50 нмоль/л) чаще имели сенсибилизацию и аллергию к арахису и чаще имели полисенсибилизацию, чем дети с нормальным уровнем обеспеченности. Однако это относилось только к детям, имеющих родите-

лей австралийского происхождения. Как уже отмечалось, влияние различных генетических, эпигенетических и средовых факторов может вносить существенные поправки в результаты исследований [33]. Тем не менее, авторы убедительно показали роль обеспеченности витамином D на первом году жизни в профилактике ПА у детей раннего возраста.

В когортном исследовании J. J. Korlin и соавт. [34] (с числом обследованных детей 5276) изучалась связь между заболеваемостью ПА в возрасте 1 и 2 лет и уровнем не только витамина D в крови, но и витамин D-связывающего (транспортного) белка (vitamin D-binding protein [DBP]), а также полиморфизма гена, определяющего его синтез. В результате исследования было показано, что низкий уровень 25(OH)D (≤ 50 нмоль/л) в возрасте 1 года был связан с ПА в основном у детей с определённым генотипом (GG) (отношение шансов [OR] 6,0; 95% ДИ 0,9–38,9), и эта связь не была настолько выражена у детей с генотипами GT/TT (OR 0,7; 95% ДИ 0,2–2,0; $p=0,014$ взаимодействия). Эффективность обогащения рациона матери во время беременности дополнительным приёмом витамина D в плане профилактики ПА у ребёнка также зависела от генотипа и была более существенна у детей с генотипом GT/TT (OR 0,10; 95% ДИ 0,03–0,41). В результате авторы делают вывод, что выраженность влияния обеспеченности витамином D в отношении развития ПА у детей во многом зависит от полиморфизма гена, определяющего синтез витамин D-связывающего белка.

Также требует ещё изучения влияние кишечной микробиоты на метаболизм и синтез различных витаминов, при этом в настоящее время очевидно, что роль микроорганизмов может быть весьма значимой, и уровень обеспеченности матери витаминами может во многом определяться сочетанием таких факторов, как потребление их с пищей и микробный метаболизм [35].

Тем не менее, подводя итог анализу исследований, посвящённых роли достаточной обеспеченности матери витамином D во время беременности в отношении риска развития аллергии у ребёнка, следует отметить довольно обширную доказательную базу этой связи, хотя требуются исследования для уточнения роли других факторов и определения наиболее «чувствительной» к дефициту витамина D категории детей [36].

Фолаты

Фолаты, играющие роль донаторов метильных групп, — важнейшие микронутриенты в периоде раннего развития, рекомендуются беременным женщинам для предотвращения дефектов нервной трубки у ребёнка, однако их влияние на развитие аллергической патологии в настоящее

время изучается. Результаты ряда исследований говорят о том, что при повышенном уровне фолиевой кислоты в крови матери увеличивается риск развития аллергических заболеваний у ребёнка [37], и лишь некоторые работы говорят об обратном.

Так, в исследовании E. C. Matsui & W. Matsui показано, что более высокий уровень фолатов в крови матери ассоциирован с более низким уровнем IgE у ребёнка, а также с уменьшением риска атопии и свистящего дыхания (wheeze) у детей [38]. В другом исследовании авторы не обнаружили связи между уровнем фолатов во время беременности и частотой аллергических заболеваний у детей в возрасте старше 1 года [39]. Не обнаружено линейной корреляции между уровнем фолатов в пуповинной крови и частотой сенсibilизации в возрасте 1 года [40]. Интересно, что варианты генов, определяющих ключевые ферменты метаболизма фолатов, не влияют на реализацию их эффектов в отношении риска развития атопии [41, 42].

В обзоре L. Yang и соавт., в котором результаты исследования случай-контроль с участием 14 438 пациентов были проанализированы совместно с метаанализом, авторами также не было выявлено статистически значимой связи между приёмом матерью фолиевой кислоты и риском развития бронхиальной астмы. Тем не менее, количественный анализ дозы добавок показал, что риск младенческой астмы значительно возрастал для детей, чьи матери получали высокие дозы фолиевой кислоты (>72 000 мкг в день; OR=3,16, 95% ДИ=1,15–8,71). В то же время риск детской астмы значительно снижался для детей, чьи матери получали препараты, содержащие низкие дозы фолатов (<36 000 мкг в день; OR=0,36, 95% ДИ=0,17–0,77) [43].

Наконец, следует отметить, что метаанализ, проведённый в 2013 г. [44], не подтвердил связи между пренатальной дотацией фолиевой кислоты и повышенным риском астмы у детей. В любом случае возможное увеличение риска аллергии у ребёнка после сапплементации фолиевой кислотой матери имеет транзиторный характер и никак не может снизить важность приёма фолиевой кислоты во время беременности с целью предотвращения аномалий нервной трубки, включая spina bifida [2].

Антиоксиданты

В проспективном исследовании S. Martindale и соавт. [45] ($n=1924$) изучалось влияние приёма витаминов-антиоксидантов в период беременности на формирование у детей до 2 лет атопической экземы и «свистящего» дыхания. Авторы пришли к следующим выводам:

- употребление во время беременности витамина Е имело отрицательную корреляцию с наличием «свистящего дыхания» у детей 2-го года жизни;
- у детей, матери которых имели признаки атопических заболеваний, реже имелись проявления атопической экземы, если во время беременности мать получала витамин Е;
- употребление витамина С во время беременности снижало риск формирования атопической экземы на 1-м году.

Роль дотации витамина С как одного из важнейших антиоксидантов [46] в уменьшении негативного влияния окружающей среды на примере курения матери убедительно показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведённом с участием курящих беременных женщин [38]. Дополнительный приём витамина С позволил достоверно улучшить функциональные показатели лёгких у их младенцев в период новорождённости и снизить частоту свистящего дыхания в возрасте 1 года по сравнению с группой плацебо. Интересно, что влияние курения матери на функции лёгких новорождённых было связано с материнским генотипом для α -5 никотинового рецептора (rs16969968) ($p < 0,001$).

Полиненасыщенные жирные кислоты

Влияние обеспеченности полиненасыщенными жирными кислотами на иммунный ответ изучается достаточно длительное время [6, 39, 47]. Авторы аналитического обзора, в который были включены восемь испытаний с участием 3 366 женщин и 3 175 их детей, пришли к выводу, что в целом существует ограниченное количество доказательств в поддержку эффективности добавок омега-3 ПНЖК для матери во время беременности и/или кормления грудью в отношении снижения аллергических заболеваний у детей. Между женщинами, которые получали омега-3 ПНЖК, и женщинами, которые не получали добавок, наблюдались различия в аллергических заболеваниях у детей — снижение количества диагностированной с IgE-опосредованной экземы в возрасте от 12 до 36 месяцев и явное снижение сенсibilизации детей к яйцам и к любому аллергену в возрасте от 12 до 36 месяцев. Не было значимых различий в отношении аллергического ринита или астмы/хрипов [48].

Применение витаминов во время беременности, вопросы дозировки

Необходимость профилактического приёма витаминно-минеральных комплексов (ВМК) у женщин в период беременности и лактации дикту-

ется данными о низкой обеспеченности микронутриентами широких групп населения в различных странах, в том числе и в России. Помимо того, потребность в витаминах возрастает во время беременности [49]: во 2-й половине беременности наиболее значительно возрастает потребность организма женщины в фолатах (на 50%), витамине D (на 25%), пантотеновой кислоте (на 20%), витамине B₁₂ (17%). Также увеличивается потребность в минеральных веществах, из которых наиболее значимы — железо (потребность возрастает на 83%), йод (на 47%), кальций, фосфор, цинк (на 25–30%). В период лактации ряд витаминов и минеральных веществ необходимы женщине в ещё большем количестве. Соответственно, необходимость дополнительной дотации витаминов во время беременности (а вернее, и при подготовке к беременности) не вызывает сомнений, более того, обзор последних метаанализов говорит о большей эффективности использования именно комплексных добавок витаминов и минеральных веществ [50]. Вопрос о дополнительной саплементации некоторыми витаминами и влиянии её на развитие аллергических болезней (АБ) изучается. Необходимость и безопасность дотации фолатов во время беременности рассмотрена выше.

Вопрос влияния различных дозровок витамина D во время беременности в отношении профилактики аллергических заболеваний у детей на сегодня остаётся открытым. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, которое проводилось в 3 центрах по всей территории Соединённых Штатов, женщины были рандомизированы на 2 группы — 1-я группа (440 женщин) ежедневно получала 4000 МЕ витамина D плюс витамины, содержащие 400 МЕ витамина D, и 2-я группа (436 женщин) получала плацебо плюс витамины, содержащие 400 МЕ витамина D. Заболеваемость БА и рецидивирующие эпизоды «свистящего дыхания» к возрасту 3 лет были ниже на 6,1% у детей, родившихся от матерей 1-й группы, получавших 4400 МЕ витамина D, однако разница не была статистически значима [51].

В рандомизированном исследовании, в которое были включены 4345 здоровых новорождённых, оценивалось влияние однократной саплементации витамином А после рождения (в дозе 50 000 МЕ ретинол пальмитата) на частоту проявлений атопии в возрасте 8–10 лет. Несмотря на то, что такой способ витаминизации не увеличивал общий риск атопии (1,10 RR [95% CI 0,87–1,40]), была обнаружена связь со значительным увеличением риска атопии среди девочек (1,78 RR [1,17–2,72]), ($p=0,005$), а также с повышенным риском «свистящего дыхания» у девочек (1,80 RR [1,03–3,17], ($p=0,05$)). Подобная связь отсутствовала в группе лиц муж-

ского пола [52]. Поскольку в исследовании не оценивалась исходная обеспеченность витамином А, безусловно, необходимы дальнейшие исследования для объяснения результатов данного наблюдения.

В метаанализе А. А. Beckhaus, включавшем 32 исследования (в том числе 29 когортных), была проанализирована связь между питанием беременных и развитием в дальнейшем у детей БА, эпизодов «свистящего дыхания», экземы и других аллергических проявлений. В анализ включались только исследования, в которых проводился систематический учёт диеты в течение гестационного периода (с учётом данных по содержанию в рационах витаминов, микроэлементов, групп продуктов и паттернов питания), а наличие аллергических проявлений у ребёнка было зафиксировано медицинской документацией. Метаанализ показал, что более высокое потребление матерью витамина D ([OR]=0,58, при 95% [CI]=0,38–0,88), витамина Е (OR=0,6, 95% CI=0,46–0,78) и цинка (OR=0,62, 95% CI=0,40–0,97) было связано с более низкой частотой выявления эпизодов «свистящего дыхания» в детстве. Однако достоверной корреляции с частотой выявления БА и других АЗ не было выявлено [53].

Эти результаты согласуются с метаанализом U. Nurmatov исследований, посвящённых связи питания с аллергией [54], согласно выводам которого достаточная обеспеченность матери во время беременности витаминами D и Е снижает частоту «свистящего дыхания» у младенцев.

Питание и обеспеченность витаминами ребёнка в более старшем возрасте — связь с аллергией

В дальнейшем питание ребёнка и его обеспеченность витаминами по-прежнему рассматривается как фактор, влияющий на формирование у него аллергических состояний. Систематический обзор и метаанализ исследований, посвящённых связи питания с аллергией [54], включил 62 исследования, среди которых не было ни одного рандомизированного контролируемого наблюдения. На основании проведённого анализа авторы пришли к выводу, что имеются слабые доказательства протективного эффекта достаточного потребления витаминов А, D, и Е; цинка; фруктов и овощей; а также средиземноморской диеты в отношении профилактики БА. Более слабые уровни доказательности отмечались для витамина С и селена.

В проспективном исследовании BAMSE (сокращение шведского названия «Дети, Аллергические заболевания, Окружающая среда, Стокгольм, Эпидемиология») было показано, что у детей, начавших приём поливитаминов не позднее 4-летнего возраста, были выявлены обрат-

ная корреляция с сенсibilизацией к пищевым аллергенам (OR: 0,61; 95% CI: от 0,39 до 0,97) и тенденция к обратной корреляции с аллергическим ринитом (АР) (OR: 0,62; 95% CI: от 0,38 до 1,03). Эти результаты сохранились и после добавления в модель ранних симптомов «свистящего дыхания» и экземы (OR: 0,60; 95% CI: от 0,37 до 0,96 для сенсibilизации к пищевым аллергенам; OR: 0,59; 95% CI: от 0,34 до 1,00 для АР). Интересно также отметить, что в обследованной популяции дети, принимавшие добавки, чаще имели наследственную отягощённость по аллергии, происходили из семей с более высоким социально-экономическим статусом и чаще имели симптомы экземы в первый год жизни по сравнению с детьми, не принимавшими добавок. То есть полученные данные о снижении аллергической заболеваемости на фоне приёма ВМК получены на группе детей, более склонных к атопии, чем в группе не принимавших витамины. И это делает полученные результаты ещё более убедительными [55]. Помимо этого, данное исследование должно развеять миф о том, что профилактический приём витаминных и витаминно-минеральных комплексов может способствовать развитию аллергических заболеваний — при таком значительном числе наблюдений, как отмечают авторы, какой-либо сильной и стабильной корреляции между приёмом ребёнком любой витаминной добавки в последние 12 месяцев и АЗ выявлено не было.

Есть данные о более высокой предрасположенности к атопическому дерматиту (АтД) среди детей с дефицитом витамина D [56]. С другой стороны, у детей с АтД отмечается более низкая обеспеченность витамином D по сравнению со здоровыми [57], кроме того, выявлена обратная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью АтД [58].

В исследовании с участием 498 детей с АтД и 328 детей группы сравнения показано, что дефицит витамина D ассоциируется с более высоким уровнем IgE, более выраженными проявлениями АтД по шкале SCORAD и более тяжёлым его течением [59, 60]. Более низкая обеспеченность витамином D также более характерна для детей с множественной сенсibilизацией к пищевым белкам по сравнению с детьми с моносенсibilизацией [60].

V. Madhok на основании анализа 22 систематических обзоров по АтД, опубликованных с января 2012 по декабрь 2013 г., заключает, что роль витамина D в профилактике АтД до сих пор окончательно не доказана [61].

В систематическом обзоре 23 исследований, в том числе 12 когортных, проведённом R. Cassim и соавт., авторы пришли к заключению, что

в совокупности данные свидетельствуют, что более высокие сывороточные уровни 25(OH)D₃ связаны с пониженным риском обострений БА, более слабые доказательства имеются в отношении заболеваемости, распространённости и тяжести заболевания. Значительная методическая гетерогенность исследований и несопоставимость их результатов ограничили возможности для метаанализа. Тем не менее, авторы указывают, что применение витамина D может быть эффективным для профилактики обострений БА, но результаты должны быть подтверждены клиническими испытаниями [62]. По всей видимости, различия в результатах оценки эффекта витамина D у детей с БА может определять полиморфизм гена (single nucleotide polymorphisms — SNPs) [63, 64].

Метаанализ 5 рандомизированных исследований (2014) продемонстрировал эффективность и безопасность использования холекальциферола в дозах 500–2 000 МЕ/сут у детей с БА. Установлено статистически значимое снижение риска обострения БА (RR 0,41, CI 0,27–0,63) при терапии витамином D по сравнению с группой сравнения [65].

Эффективность дотации витамина D детям с БА в отношении снижения частоты обострений основного заболевания показана ещё в ряде рандомизированных исследований и метаанализов [66–69].

Есть данные, что приём витамина E способствует уменьшению клинических проявлений у пациентов с БА и улучшению показателей ФВД [70]. Но авторы метаанализа исследований по влиянию сапплементации витаминами C и E на БА физической нагрузки приходят к выводу, что доказательная база пока не достаточна для формирования окончательного суждения [71].

Обобщение данных результатов исследований и метаанализов, посвящённых влиянию фактора питания и обеспеченности микронутриентами на развитие аллергической патологии в антенатальном и постнатальном периоде развития, представлено на рис. 26.

Таким образом, анализ имеющихся на сегодня данных, соответствующих требованиям доказательной медицины, говорит о том, что обеспеченность микронутриентами, в том числе и рядом витаминов, влияет на вероятность формирования БА и имеет критически важное значение именно в антенатальном периоде. Влияние это распространяется в той или иной мере на все аллергические проявления, что вполне объяснимо с позиций современной модели полиморбидности аллергических заболеваний [1].

Полиморфизм генов, влияющих на метаболизм витаминов и особенности иммунного ответа, определяет индивидуальный характер реакции на дефицит микронутриентов и вносит значительные поправки в резуль-

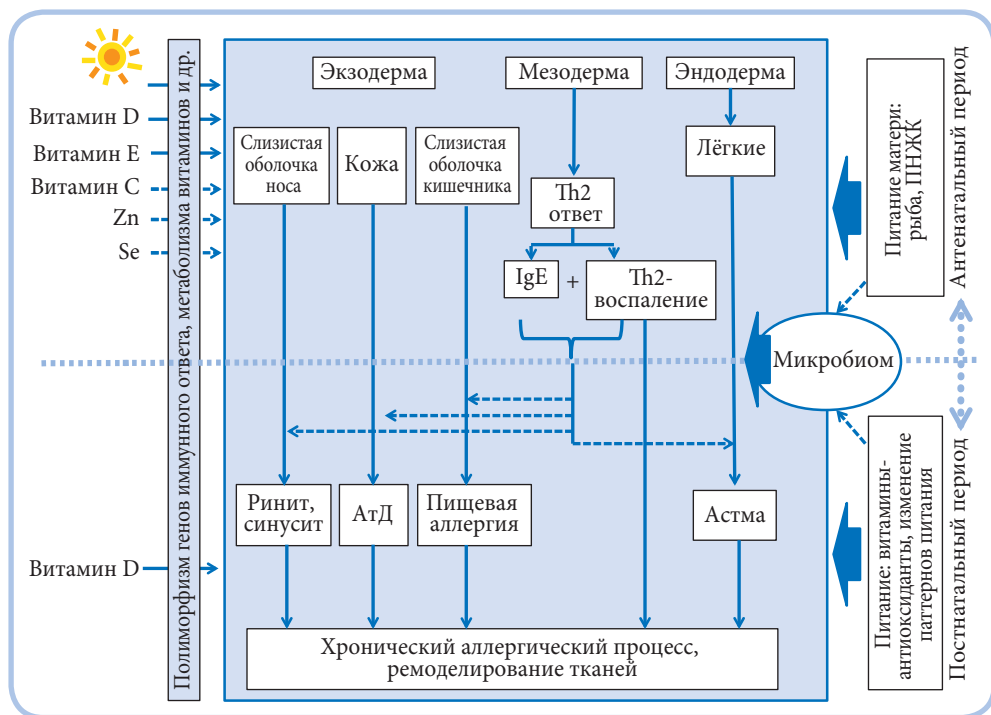


Рис. 26. Влияние фактора питания и обеспеченности микронутриентами на развитие аллергической патологии в антенатальном и постнатальном периоде развития (обобщение данных литературы) [72]

таты исследований. По всей видимости, результаты генетических исследований помогут выделить группы пациентов, наиболее остро реагирующих на дефицит витаминов в рационе. Ещё один фактор, требующий более тщательного изучения, — микробиота, особенно микробиоценоз кишечника, влияющий как на метаболизм витаминов, так и на иммунный ответ.

В дальнейшем в постнатальном периоде обеспеченность витаминами, безусловно, тоже важна, однако такой явной связи недостатка микронутриентов с АБ уже не прослеживается, хотя гиповитаминоз способствует более тяжёлому течению БА и АтД. Однако можно определить «окно превентивной витаминизации» [72] как период, когда достаточная обеспеченность ребёнка витаминами имеет наиболее важное значение. Этот период, безусловно, приходится на самые ранние, в том числе антенатальные, этапы онтогенеза, а само понятие превентивной витаминизации включает в себя микронутриентный статус матери во время и даже до беременности, а также витаминный статус ребёнка в первые годы жизни (возможно, до 4 лет, как это показано в когортном исследовании

К. Marmsjö и соавт. [55]). Именно в этом периоде дотация витаминов имеет наиболее выраженные и долгосрочные эффекты в отношении профилактики у детей различной аллергической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousquet J, Anto JM, Wickman M, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy*. 2015;70:1062–1078.
2. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(5):394–402. DOI: 10.1111/pai.12408.
3. Lopuszka CE, Roseboom TJ, Osmond C, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax*. 2000;55:555–61.
4. Pike KC, Davis SA, Collins SA, et al. Prenatal development is linked to bronchial reactivity: epidemiological and animal model evidence. *Sci Rep*. 2014;4:4705.
5. Von Ehrenstein OS, Aralis H, Flores MES, Ritz B. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:571–577.
6. Kang CM, Chiang BL, Wang LC. Maternal Nutritional Status and Development of Atopic Dermatitis in Their Offspring *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;10.1007/s12016-020-08780-y. DOI: 10.1007/s12016-020-08780-y.
7. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):685–698.
8. Cook-Mills JM, Avila PC. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):364–372.
9. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. — 2011. — Т. 90. — С. 113–119.
10. Deluca HF, Cantorina MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15(14):2579–85.
11. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482–496.
12. Gregori S, Giarratana N, Smioldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2002;51:1367–1374.
13. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, et al. The role of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T-cells. *Eur J Immunol*. 2012;42:2697–708.
14. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B. Reprint of «Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function». *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:194–201.
15. Yu C, Fedoric B, Anderson PH, Lopez AF, Grimaldeston MA. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):41–6.
16. Baroni E, Biffi M, Benigni F, et al. VDR-dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):250–62.
17. Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Reports*. 2014;6:118.
18. Chiu C-Y, Huang S-Y, Peng Y-C, et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(4):337–343. DOI: 10.1111/pai.12384.

19. Vassallo MF, Banerji A, Rudders SA, et al. Season of birth and food allergy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:307–13.
20. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, et al. Season of birth and childhood food allergy in Australia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:583–9.
21. Keet CA, Matsui EC, Savage JH, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy.* 2012;67:775–82. 8, 9, 12.
22. Matsui T, Tanaka K, Yamashita H, et al. Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergol Int.* 2019;68(2):172–177. DOI: 10.1016/j.alit.2018.12.003.
23. Tanaka K, Matsui T, Sato A, et al. The relationship between the season of birth and early-onset food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:607–613.
24. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, et al. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:628–633.
25. Ercan N, Bostanci İB, Ozmen S, Tekindal MA. Is there an association between vitamin D levels and cow's milk protein allergy at infancy? ¿Existe una asociación entre la concentración de vitamina D y la alergia a la proteína de la leche de vaca durante la lactancia? *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(5):306–313. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.306.
26. Woon FC; Chin YS; Ismail IH, et al. On behalf of the MICOS Research Group. Maternal Vitamin D Levels during Late Pregnancy and Risk of Allergic Diseases and Sensitization during the First Year of Life—A Birth Cohort Study. *Nutrients.* 2020;12:2418.
27. Hennessy Á, Hourihane JO, Malvisi L, et al. Antenatal vitamin D exposure and childhood eczema, food allergy, asthma and allergic rhinitis at 2 and 5 years of age in the atopic disease-specific Cork BASELINE Birth Cohort Study. *Allergy.* 2018;73(11):2182–2191. DOI: 10.1111/all.13590.
28. Li J, Mei X, Cai X, et al. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(3):550–557. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
29. Rueter K, Jones AP, Siafarikas A, et al. In «High-Risk» Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12:1747.
30. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии — существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 1) // Педиатрия. — 2016. — Т. 5. — № 6. — С. 157–165.
31. Morales E, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Vitamin D Metabolism Genes in Asthma and Atopy. *Mini Rev Med Chem.* 2015;15(11):913–26.
32. Vimalaewaran KS, Cavadino A, Hyppönen E. Evidence for a genetic interaction in allergy-related responsiveness to vitamin D deficiency. *Allergy.* 2012;67(8):1033–1040. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02856.x.
33. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1109–16, 1116.e1–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.017.
34. Koplin JJ, Suaini NH, Vuillermin P, et al. Polymorphisms affecting vitamin D-binding protein modify the relationship between serum vitamin D (25[OH]D3) and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):500–506.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.051.
35. Sharma S, Litonjua A. Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1246–54.
36. Giannetti A, Bernardini L, Cangemi J, et al. Role of Vitamin D in Prevention of Food Allergy in Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:447. DOI: 10.3389/fped.2020.00447. PMID: 33014916; PMCID:PMC7461773.

37. Håberg SE, London SJ, Nafstad P, et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:262–4.e1.
38. Matsui EC, Matsui W. Higher serum folate levels are associated with a lower risk of atopy and wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1253–9.e2.
39. Bekkers MBM, Elstgeest LEM, Scholtens S, et al. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy, and childhood respiratory health and atopy. *Eur Respir J.* 2012;39:1468–74.
40. Dunstan JA, West C, McCarthy S, et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy.* 2012;67:50–7.
41. Granell R, Heron J, Lewis S, et al. The association between mother and child MTHFR C677T polymorphisms, dietary folate intake and childhood atopy in a population-based, longitudinal birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:320–8.
42. Husemoen LLN, Toft U, Fenger M, et al. The association between atopy and factors influencing folate metabolism: is low folate status causally related to the development of atopy? *Int J Epidemiol.* 2006;35:954–61.
43. Yang L, Jiang L, Bi M, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food Chem Toxicol.* 2015;75:88–93. DOI: 10.1016/j.fct.2014.11.006.
44. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, et al. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(5):1272–81. DOI: 10.3945/ajcn.113.065623.
45. Martindale S, et al. Antioxidant Intake in Pregnancy in Relation to Wheeze and Eczema in the First Two Years of Life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2005;171:121–128.
46. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014.
47. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полинасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 80–88.
48. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010085. DOI: 10.1002/14651858.CD010085.pub2.
49. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. — М., 2008.
50. Макарова С.Г., Коденцова В.М., Ладодо О.Б. и др. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом, и методы коррекции // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 5. — С. 156–64. DOI: 10.18565/aig.2020.5.156-64.
51. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748.
52. Aage S, Kiraly N, Da Costa K, et al. Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls. *Allergy.* 2015;70(8):985–994. DOI: 10.1111/all.126.
53. Beckhaus AA, Garcia-Marcos L, Forno E, et al. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze, and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1588–1604.
54. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127(3):724–733.e1–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.

55. Marmsjö K, Rosenlund H, Kull I, et al. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1693–1698.
56. Oren E, Banerji A, Camargo CA Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):533–534.
57. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. *Arch. Allergy Immunol.* 2015;166(2):91–96.
58. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1078–1082.
59. Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014;25(1):30–35.
60. Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J. Pediatr.* 2014;165(4):849–854.
61. Madhok V, Futamura M, Thomas KS3, Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(4):349–355. DOI: 10.1111/ced.12591.
62. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy.* 2015;70(4):339–354. DOI: 10.1111/all.12583.
63. Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:967–973.
64. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1057–1065.
65. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2014;21:1–9.
66. Camargo CA, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(4):831–835.
67. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114(7):1026–1034. DOI: 10.1017/S000711451500207X.
68. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;9:CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2.
69. Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):472–481.
70. Ghaffari J, Farid Hossiani R, Khalilian A, et al. Vitamin E supplementation, lung functions and clinical manifestations in children with moderate asthma: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(2):98–103.
71. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;6. Art. No.: CD010749. DOI: 10.1002/14651858.CD010749.pub2.
72. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии — существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 2) // Педиатрия. — 2017. — Т. 96. — № 2. — С. 114–121.

11.4. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике атопии и диетотерапии пищевой аллергии

Полиненасыщенные жирные кислоты, ряд из которых относится к незаменимым, являются важнейшими микронутриентами, необходимыми для нормального развития и поддержания баланса между физиологическими и патологическими процессами в организме [1, 2].

Часть полиненасыщенных жирных кислот могут синтезироваться в клетке из насыщенных, однако, в связи с отсутствием в организме человека ферментов, способных формировать двойные связи дальше 9-го атома углерода от карбоксильного остатка, некоторые полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми для человека (табл. 31). Незаменимые жирные кислоты подвергаются в организме дальнейшим превращениям, например, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты могут образовываться из α -линоленовой кислоты, а арахидоновая — из линолевой.

Таблица 31. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты и их основные пищевые источники [3]

Класс ДЦ ПНЖК	Основные представители	Химическая структура	Основные пищевые источники
ω -6 Семейство	Линолевая кислота	$C_{17}H_{31}COOH$	Подсолнечное, сафлоровое, кукурузное, хлопковое, соевое масло; сырые фисташки, кедровые орехи, сырые семена подсолнуха, семена кунжута, тыквы
	Арахидоновая кислота (АК)	$C_{19}H_{31}COOH$	Сливочное масло; животный жир, особенно свиной; красное мясо, субпродукты и яйца
	Докозапентаеновая кислота (ДПК)	$C_{21}H_{35}COOH$	Красное мясо, мясо птиц, рыба
ω -3 Семейство	α -линоленовая кислота (α -ЛК)	$C_{17}H_{29}COOH$	Семена льна или льняное масло; грецкие орехи, семена тыквы или масла из них; масло из проростков пшеницы; рапсовое, соевое масла; тёмно-зелёные листовые овощи, особенно портулак
	Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК)	$C_{19}H_{29}COOH$	Печень трески; морская рыба: лосось, скумбрия, сельдь, сардины, тунец, форель; креветки
	Докозагексаеновая кислота (ДГК)	$C_{21}H_{33}COOH$	

Считается, что исторически содержание ω -3 и ω -6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК) в рационе человека было уравновешено в соотношении 1–4:1. Это достигалось за счёт большого количества зелёных листовых овощей в диете, содержащих небольшие количества ω -3 ДЦ ПНЖК. В мясе животных при традиционном типе животноводства также наблюдалось уравновешенное содержание ДЦ ПНЖК, поскольку основным кормом для животных были те же листовые растения. Интенсификация сельского хозяйства, использование комбинированных кормов для животных и одновременно изменение типа питания с включением в рацион большого количества растительных масел с высоким содержанием ω -6 ДЦ ПНЖК, привело к тому, что в современной «западной» диете соотношение ω -3 и ω -6 ДЦ ПНЖК составляет около 10–30:1. Недостаточное потребление с пищей полиненасыщенных жирных кислот — проблема не только России, но и вообще характерно для «западного» типа питания: популяционные исследования в России и за рубежом говорят о недостаточном потреблении продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты [4–9].

К числу ДЦ ПНЖК, имеющих наиболее значимые биологические эффекты, относят арахидоновую (АК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты [2, 5, 10–14]. Арахидоновая кислота входит в состав всех клеточных мембран, это важная составляющая большинства периферических тканей, но в самых больших количествах она присутствует в нервных клетках и сетчатке. Основная часть АК в клетках связана с мембранными фосфолипидами. Уровень свободной АК очень невелик, это один из наиболее важных факторов, определяющих интенсивность образования эйкозаноидов. АК способна высвобождаться из мембранных фосфолипидов клеток под действием фосфолипазы. Кроме того, источником свободной АК могут быть плазменные липопротеины низкой плотности. АК является предшественником эйкозаноидов — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных и других биологических процессах. Простагландины, в частности, участвуют в модулировании интенсивности и продолжительности воспалительных и иммунных реакций (рис. 27).

При употреблении пищи, богатой АК, повышается её уровень в составе фосфолипидов мембран клеток кишечника, что увеличивает выработку простагландина E2 (ПГЕ2) с его провоспалительным эффектом.

Докозагексаеновая кислота, в противоположность АК, составляет лишь небольшой процент от общего количества жирных кислот,

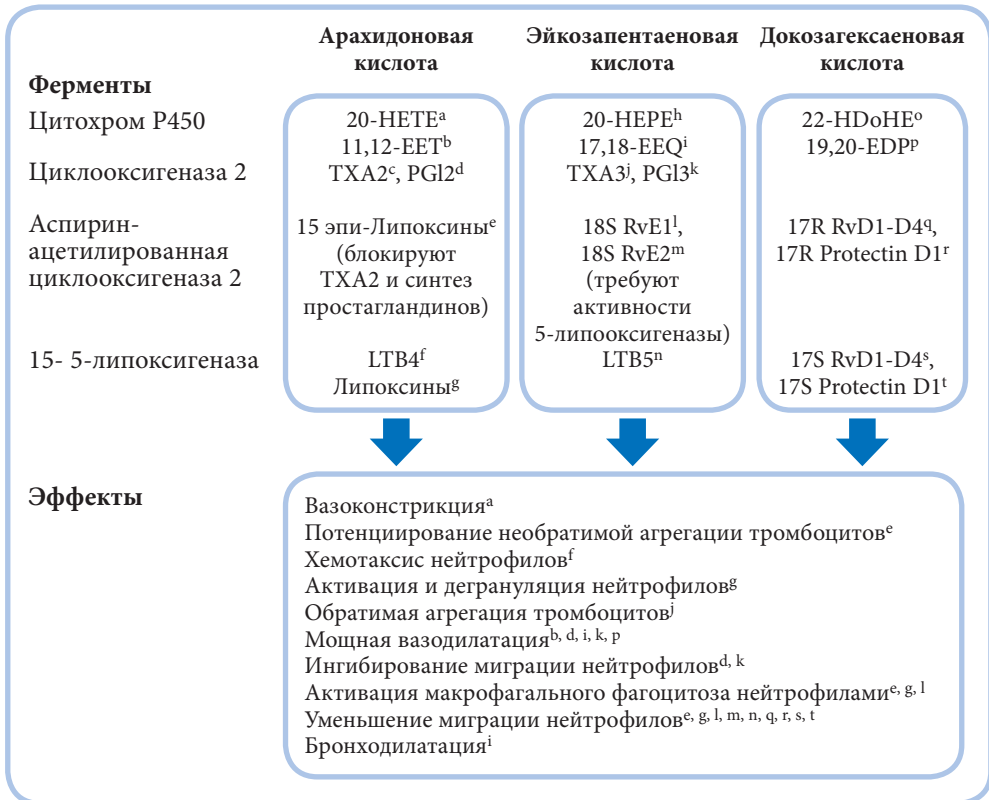


Рис. 27. Метаболиты арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты с участием цитохрома, циклооксигеназы-2, аспирин-ацетилированной циклооксигеназы, и 15- и 5-липоксигеназы и их биологические эффекты [15]

Примечание: 20-НЕТЕ — 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота; 11,12-ЕЕТ — 11,12-эпоксиэйкозатриеновая кислота; 20-НЕРЕ — 20-гидроксиэйкозапентаеновая кислота; 17,18 ЕЕQ — 17,18-эпоксиэйкозатетраеновая кислота; 22-НДоНЕ — 22-гидросидокозагексаеновая кислота; 19,20-ЕDP — 19,20-эпоксидокозапентаеновая кислота; ТХА2 — тромбоксан А2; ТХА3 — тромбоксан А3; PGI2 — простагландин I2; PGI3 — простагландин I3; LTB4 — лейкотриен В4; LTB5 — лейкотриен В5; 18S RvE1 — резолвин Е1, (5S, 12R, 18R-тригидрокси-6Z, 8E, 10E, 14Z, 16E-эйкозапентаеноат); 18S RvE2 — резолвин Е2, (5S, 18R-дигидрокси-6E, 8Z, 11Z, 14Z, 16E-эйкозапентаеноат); 17R Rv D1-D4, 17S RvD1-D4 — резолвины; протектины 17R Protectin D1 (10R, 17R-диокси-4Z, 7z, 11E, 13E, 15Z, 19Z- докозагексаеноат) и 17S Protectin (10R, 17S-диокси-4Z, 7z, 11E, 13E, 15Z, 19Z- докозагексаеноат).

содержащихся в тканях, за исключением структур мозга и сетчатки. ДГК, в противовес АК, подавляет выработку ПГЕ2, а также продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α. Другими словами, ДГК обладает мощным противовоспалительным действием.

Обе ДЦ ПНЖК входят в состав всех иммунокомпетентных клеток, обеспечивая определённую направленность иммунного ответа. Соотношение ДЦ ПНЖК в мембранах иммунокомпетентных клеток может влиять на их взаимодействие и характер иммунного ответа. Например, такое определяемое составом фосфолипидов свойство мембран, как текучесть, считается важнейшим фактором, определяющим активность фагоцитоза. Текучее состояние биомембран, придаваемое им ДЦ ПНЖК, позволяет поддерживать определённое микроокружение встроённых в мембрану ферментов [13–15], в том числе клеточных насосов, создаёт оптимальные условия для функционирования их активных центров, даёт возможность поддерживать правильную конформацию клеточных рецепторов и, соответственно, обеспечивает правильное распознавание ими лигандов и антигенов. В результате жирнокислотный состав мембраны влияет на активность белков, служащих переносчиками металлов, рецепторами, сигнальными молекулами, энзимами. При активизации иммунные клетки высвобождают содержащиеся в них жирные кислоты, которые в дальнейшем перерабатываются и подвергаются метаболизму. Недавно открытые метаболиты АК — медиаторы иммунного ответа, обладающие функцией контроля его интенсивности, получили название резолвины [16–18]. Наконец, состав жирных кислот биомембран влияет на их электрофизиологические свойства [14].

Всё это определяет многообразные и чрезвычайно важные биологические эффекты ДЦ ПНЖК. Достаточное потребление ДЦ ПНЖК в последнее время рассматривается как один из важнейших факторов, определяющих здоровье ребёнка и значительно влияющих на созревание, развитие и функционирование нервной системы и иммунитета [1, 5, 7, 19].

Повышение уровня ДГК или АК в рационе сопровождается увеличением их содержания в мембранах клеток иммунной системы, что влияет на функцию клетки, в частности текучесть мембран, строение иммунологических синапсов, рецепторную активность. Увеличение количества ω -3 жирных кислот в мембране изменяет расположение белков-рецепторов в иммунологических синапсах и проводимость сигналов через мембрану лимфоцитов. Таким образом, меняется продукция цитокинов, снижается активность клеток-киллеров и активность пролиферации лимфоцитов [19].

Наиболее значимый механизм действия ω -3 жирных кислот — продукция различных групп эйкозаноидов (рис. 27). Установлено, что

ω -3 и ω -6 ДЦ ПНЖК являются субстратом для циклооксигеназ, участвующих в продукции эйкозаноидов, более того, ω -3 жирные кислоты подавляют активность циклооксигеназы и таким образом ингибируют продукцию эйкозаноидов из арахидоновой жирной кислоты [14, 20, 21]. Более высокий уровень ω -3 ДЦ ПНЖК в мембранах клеток снижает продукцию провоспалительных эйкозаноидов (PGE2, LTB4, TXA2) из ω -6 и увеличивает продукцию эйкозаноидов из ω -3 жирных кислот (PGE3, LTB5). Важно отметить, что эйкозаноиды, происходящие из ω -3 ДЦ ПНЖК, препятствуют действию провоспалительных ω -6 эйкозаноидов или имеют аналогичное, но намного менее сильное действие [21]. Однако взаимодействия эйкозаноидов более сложные: например, PGE2 и LTB4 ингибируют пролиферацию лимфоцитов, но обладают в некоторых ситуациях противоположным действием: LTB4 усиливает активность клеток-киллеров и продукцию цитокинов лимфоцитами.

Ещё один механизм влияния ω -3 ДЦ ПНЖК на иммунный ответ — изменение экспрессии генов. Изменения экспрессии генов, индуцированные ω -3 жирными кислотами, являются, по-видимому, результатом влияния жирных кислот на факторы транскрипции, известные как PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors). Известно, что активация PPAR может ингибировать активность макрофагов и продукцию ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также активность NO-синтазы [15].

Известно, что для периода внутриутробного развития характерен иммунный ответ с преобладанием Th2-цитокинового профиля, который необходим для вынашивания беременности. Соответственно, сразу после рождения преобладает Th2-тип иммунного ответа, который в течение определённого срока после рождения под действием колоссального количества экзоантигенов, в первую очередь бактериального происхождения, «переключается» на Th1. Своевременное переключение ответа Th2 на Th1 и сбалансированность этих реакций определяет адекватность иммунного ответа ребёнка. С. Field показала, что включение ДНА в детскую молочную смесь способствует увеличению продукции Th1-цитокинов (IFN- γ , TNF- α) и снижению продукции Th2-цитокинов [22]. В работе W. Mazurak было показано изменение фенотипа иммунокомпетентных клеток в ответ на обогащение рациона ДНА, что определялось по снижению основных маркеров воспаления [23].

Обеспеченность ДЦ ПНЖК влияет на иммунный ответ и у детей более старшего возраста, и на протяжении всей последующей жизни [24]. Есть данные, что не только аллергические и аутоиммунные заболевания,

но и такие, как атеросклероз, онкологические заболевания и другие, тесным образом связаны с иммунным статусом человека, в частности, с избыточной воспалительной реакцией клеток иммунной системы. По мнению исследователей, липиды, поступающие с питанием, являются ключевым регулятором функции иммунной системы [25–29]. Обеспеченность ДЦ ПНЖК в антенатальном периоде во многом определяется диетой матери. Показано, что уровень потребления матерью ДЦ ПНЖК влияет на содержание в составе фосфолипидов крови и на вес ребёнка при рождении. Однако в последние годы в ряде генетических исследований показано, что обеспеченность этим эссенциальным фактором питания зависит не только от поступления с пищей, но и от генетически обусловленной активности десатуразы (ответственный ген — FADS2). Изучая содержание ДЦ ПНЖК в пуповинной крови и сопоставляя его с генотипически обусловленной активностью материнской десатуразы, было показано, что уровень ДЦ ПНЖК лишь отчасти зависит от активности материнской десатуразы. Авторы приходят к выводу, что плод сам способен синтезировать ДЦ ПНЖК, причем ω -6 в большей степени, чем ω -3. Активность десатуразы плода также определяется генотипически [30].

Полиморфизм гена FADS2, по-видимому, определяет активность эндогенного образования ДЦ ПНЖК, а также эффективность применения нутрицевтиков, содержащих ДЦ ПНЖК у разных пациентов. В дальнейшем предполагается, что изучение полиморфизма генов, определяющих активность десатуразы, может дать возможность формирования более точных индивидуальных рекомендаций по дотации ДЦ ПНЖК [31]. ДЦ ПНЖК проходят плацентарный барьер как путём пассивного транспорта, так и за счёт целого ряда специализированных транспортных белков, активность которых, в свою очередь, зависит от соответствующих факторов транскрипции. Соответственно, все эти факторы могут влиять на антенатальную обеспеченность ДЦ ПНЖК.

В течение последних нескольких лет получены доказательства того, что обеспеченность матери ω -3 ДЦ ПНЖК в период беременности может определять иммунный ответ ребёнка. J. H. Nageman и соавт. [32] проанализировали работы, опубликованные в период с 2009 по 2012 год и посвящённые влиянию дополнительного приёма беременными ω -3 ДЦ ПНЖК (в виде рыбы, рыбьего жира или препаратов) на частоту аллергических и инфекционных заболеваний органов дыхания у детей. Авторы отмечают, что несмотря на то, что в ряде исследований имеются противоречивые результаты, в большинстве работ получены доказатель-

ства протективного эффекта в отношении респираторных проявлений аллергии и атопического дерматита при дотации ω -3 ДЦ ПНЖК в период беременности, лактации и раннего детства.

В рандомизированном контролируемом исследовании D. J. Palmer и соавт. беременные из группы риска развития аллергии у младенца получали дополнительно к обычному рациону рыбий жир (900 мг ω -3 ДЦ ПНЖК в день) с 21 недели гестации. Авторы не получили ожидаемого снижения общего уровня IgE-сенсibilизации у младенцев, однако в основной группе всё же была ниже частота детской экземы и сенсibilизации к куриному яйцу [33]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что даже такая небольшая дотация ω -3 ДЦ ПНЖК, как дополнительный приём к основному рациону беременной женщины (с 20 недель беременности и до родов) всего 2-х порций лосося в неделю (дотация ω -3 ПНЖК составляла около 3,45 г ЭПК и ДГК), статистически значимо менял показатели иммунного ответа ребёнка (цитокинный профиль пуповинной крови). Однако авторы не обнаружили достоверной разницы между группами по общему уровню IgE и частоте тяжёлого атопического дерматита [34]. Однако в другом рандомизированном исследовании, в котором беременные женщины из группы риска получали 1,6 г ЭПК и 1,1 г ДГК или плацебо с 25 недели беременности и до 3,5 месяцев в период лактации, был доказан их протективный эффект в отношении IgE-опосредованных аллергических заболеваний у детей до 2-летнего возраста. При этом профилактическое действие прямо коррелировало с уровнем ω -3 ДЦ ПНЖК в плазме крови матерей и детей [35].

Результаты проведённых исследований позволяют предполагать, что изменение соотношения ДЦ ПНЖК в сторону увеличения в рационе жирных кислот ω -6 класса (в частности, АК) является одной из возможных причин роста распространённости аллергических заболеваний у детей. В любом случае, результаты проведённых исследований показывают, что увеличение в рационе беременной женщины доли ω -3 ДЦ ПНЖК снижает частоту сенсibilизации у ребёнка к распространённым пищевым аллергенам и частоту тяжёлого течения атопического дерматита на первом году жизни. Пока не ясно, на какой период детства распространяется протективный эффект [36, 37]. Применение рыбьего жира у детей также снижает риск развития у них аллергических заболеваний, однако профилактический эффект не носит настолько отдалённый характер [36, 37]. Аналитический обзор восьми исследований с участием 3366 женщин и 3 175 их детей позволил прийти к выводу, что

приём добавок ДЦ ПНЖК в течение беременности связан со снижением количества диагностированной IgE-опосредованной экземы в возрасте от 12 до 36 месяцев и явным снижением сенсibilизации детей в возрасте от 12 до 36 месяцев к яйцам и к любому аллергену. При этом не было значимых различий в отношении аллергического ринита или астмы/хрипов [38].

При грудном вскармливании источник ДЦ ПНЖК — материнское молоко. Усреднённое содержание ПНЖК в зрелом женском молоке следующее: линолевая кислота (ω -6) — 8–30% от общего количества жирных кислот, АК (ω -6) — 0,5–0,8%, α -линоленовая кислота (ω -3) — 0,5–2,0%, ДГК (ω -3) — 0,1–0,4% [39]. Существует корреляция между содержанием ДГК в диете матери и уровне их в грудном молоке. Также есть данные, что наличие в грудном молоке низкого уровня ω -3 ПНЖК и высокого уровня насыщенных жирных кислот сопряжено с более высоким риском атопического дерматита у ребёнка [40]. Исследование уровней ДГК в материнском молоке в течение перинатального периода свидетельствует об увеличении уровней ДГК между 3-м и 14-м днями лактации (ДГК возрастает от 0,15 до 0,29 масс.%) и уменьшении уровня ДГК к концу перинатального периода: 0,19 масс.% к 29-му дню.

Это стало научным обоснованием обогащения детских молочных смесей ДЦ ПНЖК, причём в первую очередь были обогащены смеси именно для недоношенных детей.

В настоящее время ДЦ ПНЖК вводятся в состав базовых, гипоаллергенных лечебных и профилактических смесей. Так, данный микронутриент в настоящее время включён в большинство смесей на основе умеренно гидролизованного молочного белка, предназначенных для питания детей из группы риска по развитию аллергических реакций, а также в ряд продуктов лечебного назначения на основе высокогидролизованного молочного белка. Исследование, проведённое в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в котором изучались показатели физического и психомоторного развития доношенных детей в первые 4 месяца жизни при вскармливании молочными смесями, отличающимися по жирнокислотному составу, показало, что обогащение молочных смесей ДЦ ПНЖК на уровне концентраций, определяемых в женском молоке, обеспечивает адекватное физическое развитие детей в возрасте до 4 месяцев и способствует гармоничному раннему психомоторному развитию [41].

Для детей более старшего возраста, с целью обеспечения адекватного поступления в их организм ДЦ ПНЖК обоих семейств (ω -3 и ω -6) в пищевой рацион, рекомендуется включать такие продукты, как:

- растительные масла (подсолнечное и кукурузное, являющиеся источниками ω -6 жирных кислот, соевое, рапсовое или льняное масла, содержащие смесь ω -6 и ω -3 кислот);
- рыба, в особенности жирная (камбала, скумбрия, сельдь иваси и др.), содержащая значительные количества ω -3 жирных кислот, — ДГК и ЭПК;
- другие продукты животного происхождения — свинина, баранина, говядина, курятина, куриные яйца.

Содержание ω -3 ДЦ ПНЖК в 100 г в продуктах животного происхождения следующее: скумбрия — 2,5 г; лосось — 1,8 г; сельдь — 1,6 г; тунец — 1,6; говядина — 0,25; баранина — 0,5 г.

Согласно утверждённым в Российской Федерации нормам потребления пищевых веществ [42], физиологическая потребность в ПНЖК для взрослых — 6–10% от калорийности суточного рациона, для детей — 5–10% от калорийности суточного рациона. Оптимальное соотношение в суточном рационе ω -6 к ω -3 жирных кислот должно составлять 5–10:1. Для детей от 1 года до 14 лет физиологическая потребность в ω -6 и ω -3 жирных кислотах составляет 4–9% и 0,8–1% от калорийности суточного рациона, для детей от 14 до 18 лет — 5–8% и 1–2% соответственно [42]. Согласно европейским рекомендациям, для поддержания хорошего здоровья как минимум необходимо получать в сумме 0,45–0,50 г в день ЭПК и ДГК.

Отдельного внимания требуют пациенты, получающие ограниченные рационы в связи с медицинскими показаниями. Наиболее частый пример — дети с множественной пищевой аллергией, длительно соблюдающие гипоаллергенную диету [43]. Поскольку рыба, как высокоаллергенный продукт, традиционно исключается из питания этой категории больных, рацион их становится ещё более дефицитным по этому ДЦ ПНЖК. Для коррекции состава рациона детей с пищевой аллергией по содержанию эссенциальных жирных кислот эффективно использование препаратов ДЦ ПНЖК [44], которые назначаются под контролем переносимости и при условии отсутствия в анамнезе тяжёлых и выраженных реакций на рыбу, особенно на минимальные её количества.

Ещё одна проблема детского возраста — проблема пищевых предпочтений или избирательного аппетита — многие дети не едят определённые продукты просто потому, что не хотят. Поэтому для детской практики актуально создание нутрицевтиков, удобных в применении и обладающих хорошими органолептическими свойствами.

Таким образом, ДЦ ПНЖК — важнейшие эссенциальные нутриенты, обеспечивающие полноценное развитие ребёнка во все возрастные периоды, начиная с антенатального [45]. Популяционные исследования говорят о явно недостаточном потреблении ДЦ ПНЖК при современном типе питания. Соответственно, требуется коррекция жирнокислотной обеспеченности детей во все возрастные периоды за счёт обогащения продуктов детского питания или использования нутрицевтиков и препаратов, содержащих ω -3 и ω -6 ДЦ ПНЖК. В научном плане необходимы исследования, которые на основании изучения генетически определённых особенностей метаболизма ДЦ ПНЖК, а также с учётом особенностей и различий биологических эффектов ω -3 ДЦ ПНЖК сделают возможным максимально индивидуализировать дотацию ДЦ ПНЖК в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2. — № 6. — С. 25–30.
2. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии / Под ред. В.А.Тутельяна, М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — С. 25–32.
3. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10. — № 4. — С. 80–88.
4. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Коррекция микронутриентного дефицита — важнейший аспект концепции здорового питания населения России // Вопросы питания. — 1999. — № 1. — С. 3–9.
5. Тутельян В.А., Спиричев В.Б. Микронутриенты в питании здорового и больного человека (справочное руководство по витаминам и минеральным веществам). — М., 2002. — 423 с.
6. Беляев Е.Н., Чибураев В.И., Иванов А.А., и др. Характеристика фактического питания и здоровья детей в регионах Российской Федерации // Вопросы питания. — 2000. — № 6. — С. 3–7.
7. Pot GK, Prynne CJ, Roberts C, et al. National Diet and Nutrition Survey: fat and fatty acid intakes from the first year of the rolling programme and comparison with previous surveys. *Br J Nutr.* 2012;107(3):405–415.
8. Bjerragrd P, Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. *Int J Circumpolar Health.* 2012;71:18588.
9. Min Y, Blois A, Geppert J, et al. Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women. *J Hum Nutr Diet.* 2013. DOI: 10.1111/jhn.12105.
10. Bjerragrd P, Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. *Int J Circumpolar Health.* 2012;71:18588.

11. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012;10(11):2535–59.
12. Oh SF, Vickery TW, Serhan CN. Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochim Biophys*. 2011;1811(11):737–747.
13. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3 т. — М.: Мир, 1985. — Т. 1. — С. 325–351.
14. Calder PC. Immunonutrition. *BMJ*. 2003;327:117–118.
15. Murakami K, Idle T, Suzuki M, et al. Evidence for direct binding of fatty acids and eicosanoids to human peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;260:609–613.
16. Oh SF, Vickery TW, Serhan CN. Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochim Biophys*. 2011;1811(11):737–747.
17. Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):51–67. DOI: 10.1038/nri.2015.4.
18. Gao Y, Zhang H, Luo Lingchun, et al. Resolvin D1 Improves the Resolution of Inflammation via Activating NF- κ B p50/p50 — Mediated Cyclooxygenase-2 Expression in Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Immunol*. 2017;199:2043–2054; DOI: 10.4049/jimmunol.1700315. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/199/6/2043>.
19. Sinn N, Milte C, Howe Peter RC. Oiling the Brain: A Review of Randomized Controlled Trials of Omega-3 Fatty Acids in Psychopathology across the Lifespan. *Nutrients*. 2010;2(2):128–170.
20. Fan Y, McMurray DN, Ly LH, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids remodel mouse N-cell lipid rafts. *J Nutr*. 2003;133:1913–192038.
21. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012;10(11):2535–59.
22. Field C, Van Aerde J, Robinson L, et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutrition*. 2008;99:91–99.
23. Mazurak V, Lien V, Field C et al. Long-chain polyunsaturated fat supplementation in children with low docosahexaenoic acid intakes alters immune phenotypes compared with placebo. *JPGN*. 2008;46:570–579.
24. Hageman JH, Hooyenga P, Diersen-Schade DA, et al. The impact of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on respiratory illness in infants and children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(6):564–73.
25. Cunningham-Rundles S. Is the fatty acid composition of immune cells the key to normal variations in human immune response? *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1096–1097.
26. Rayon J, Carver J, Wyble L, et al. The fatty acids composition of maternal diet affects lung prostaglandin E2 level and survival from group B Streptococcal sepsis in neonatal rat pups. *J of Nutr*. 1997;127(10):1989–92.
27. McCowen K, Bistrrian B. Immunonutrition: problematic or problem solving? *AJCN* 2003;77:764–770.
28. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. *Front Immunol*. 2019;9:3160.
29. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus—COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm. Sci*. 2020;7:432–438.
30. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *The Lancet*. 1992;340:810–813.
31. Lattka E, Koletzko B, Zellinger S, et al. Umbilical cord PUFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon

- Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr.* 2013;109(7):1196–1210.
32. Hageman JH, Hooyenga P, Diersen-Schade DA, et al. The impact of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on respiratory illness in infants and children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):564–73.
 33. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e184.
 34. Noakes PS, Viachava M, Kremmyda LS, et al. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 mo. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):395–404.
 35. Furuhejhem C, Warstedt K, Fageras M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):505–14.
 36. Miles EA, Calder PC. Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids And Allergic Diseases In Infancy And Childhood. 2013.
 37. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б., Георгиева О.В. Использование полиненасыщенных жирных кислот в питании здоровых детей // *Лечащий врач.* — 2006. — № 1.
 38. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010085. DOI: 10.1002/14651858.CD010085.pub2.
 39. Carnielli VP, Wattimena DJL, Luijendijk IHT, et al. The very low birth weight infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr. Res.* 1996;40:169–174.
 40. Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E. Breast milk fatty acid composition is associated with development of atopic dermatitis in the infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):335–8. DOI: 10.1097/01.mpg.0000168992.44428.fa. PMID:16131990.
 41. Суржик А. В., Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л. и др. Влияние детских молочных смесей, обогащенных длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, на психомоторное развитие грудных детей // *Материалы IX Конгресса педиатров России.* — М., 2004.407375.
 42. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432–08. — М., 2008.
 43. Макарова С. Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 369 с.
 44. Горелова Ж.Ю., Левачев М.М., Орлова С.В., Торубарова Н.А. Динамика иммунологических показателей у детей с atopическим дерматитом на фоне гипоаллергенных диет с использованием биологически активных добавок к пище // 5 Российская национальная конференция «Человек и лекарство»: Тез. докл. — М., 1998. — С. 360.
 45. Biesalski HK, Black RE. Hidden Hunger. Malnutrition and the First 1,000 Days of Life: Causes, Consequences and Solutions. *World Review of Nutrition and Dietetics.* Koletzko B. Vol. 115.

11.5. Возможности коррекции микробиоты в первичной и вторичной профилактике пищевой аллергии

Как уже подробно обсуждено выше, кишечная микробиота считается важным фактором, влияющим на иммунный ответ. В онтогенезе она участвует в формировании иммунной системы ребёнка и становится ключевым звеном в формировании оральной толерантности. Однако возможности целенаправленного влияния на этот многофакторный процесс в настоящее время ограничены. В настоящем разделе подробно обсуждается доказательная база применения про- и пребиотиков с целью профилактики и лечения ПА у детей.

Пробиотики

Термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник как альтернатива термину «антибиотики», буквально означающему «против жизни». Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2001 г. и сохраняет свою актуальность [1, 2]. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Важно, что это определение включает главные требования, предъявляемые к препаратам и штаммам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесёнными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Большинство пробиотиков — это микроорганизмы, являющиеся продуцентами молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека: лактобактерии — факультативные анаэробы, и бифидобактерии — облигатные анаэробы [3–5], а также представители субдоминирующих видов — *S. thermophilus*, *E. Faecium*. К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы *Saccharomyces boulardii* [6, 7].

При отборе пробиотических штаммов используются чёткие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы должны быть фенотипически классифицируемыми, безопасными, не должны обладать патогенными свойствами, должны быть кислотоустойчивыми, или бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу, должна проявляться способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [3–5]. К пробиотикам, обладающим доказанной безопасностью и эффективностью, относятся: представители рода *Lactobacillus* (*L. acidophilus* — штамм *L. gasseri*; *L. rhamnosus* — штамм *L. rhamnosus* GG;

L. plantarum — штамм *L. plantarum* 299 v; *L. reuteri*; *L. fermentum* — штамм *L. fermentum* KLD; *L. lactis*; *L. casei* — штамм *L. Shirota*; *L. bulgaricum*), рода *Bifidobacterium* (*B. Longum* — штамм *B. infantis*; BB536; *B. Bifidum*; *B. Breve*; *B. adolescentis*; *B. Animalis* — штамм *B. lactis* Bb 12), рода *Streptococcus* (*S. Thermophilus*), рода *Enterococcus* (*E. Faecium* — штамм *Enterococcus* SF68), рода *Saccharomyces* (*S. Boulardi*) [7].

Искусственно вводимые пробиотические штаммы не способны приживаться в кишечнике на длительный срок, так как состав индигенной флоры во многом определён генетически и основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом, как уже отмечалось. Однако изучены и доказаны следующие основные механизмы положительных эффектов пробиотиков [8], которые осуществляются на разных уровнях воздействия: **в просвете кишечника** — за счёт антимикробной активности, продукции органических кислот, бактерицидных веществ, и конкурентного ингибирования адгезии патогенов; на **эпителиальном уровне** — за счёт повышения продукции муцина, снижения проницаемости кишечного барьера путём укрепления межклеточных соединений, повышения секреции IgA; **на уровне иммунного ответа** — за счёт влияния на продукцию цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-10), модулирования функции дендритных клеток и моноцитов, увеличения экспрессии Foxp3+ Treg-клеток. При этом направленность влияния на иммунный ответ различна для разных пробиотиков [4, 8, 9], что диктует необходимость создания доказательной базы по каждому пробиотику.

Использование пробиотиков для профилактики аллергии. В согласительном документе Всемирной аллергологической организации (WAO) проанализирована доказательная база по использованию пробиотиков для профилактики аллергии и даны рекомендации [10].

Использование пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребёнка. Для ответа на вопрос об эффективности использования пробиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребёнка группой экспертов были проанализированы несколько систематических обзоров, в которых оценивались аллергические проявления у ребёнка: атопического дерматита в младенчестве, развитие астмы/свистящих хрипов, а также основное — безопасность применения пробиотиков во время беременности.

По мнению экспертов, недостаточность доказательной базы по применению пробиотиков у женщин во время беременности иллюстрируется тем, что из всех 21 проанализированных рандомизированных

контролируемых исследований (РКИ) только в одном непосредственно оценивалось применение пробиотиков, назначенных женщинам только во время беременности (прямые доказательства) [11]. В 4 из оставшихся из 20 исследований пробиотики были назначены женщинам во время беременности, а затем во время грудного вскармливания, в 8 исследованиях пробиотики использовались во время беременности, а затем у детей, и в 8 исследованиях пробиотики были использованы во время беременности и лактации и у детей. Риск экземы был снижен у детей, чьи матери получили пробиотик *Lactobacillus GG* во время беременности по сравнению с плацебо (отношение риска [ОР] 0,72, доверительный интервал 95% [ДИ] 0,61–0,85) [11]. Однако в отношении частоты респираторной аллергии (астмы/свистящих хрипов), а также общей аллергической заболеваемости профилактического эффекта приёма пробиотиков по сравнению с плацебо не отмечалось [10].

Не было обнаружено различий (ОР 1,14, 95% ДИ от 1,91 до 1,42) в частоте нежелательных реакций [11–13] между пробиотиком и плацебо. Однако авторы анализа отмечают, что нежелательные эффекты плохо документировались, кроме того, нельзя исключить риска предвзятости [10].

В результате группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у беременных женщин с высоким риском развития аллергии у их детей, поскольку есть доказательства снижения риска развития атопического дерматита (экземы) (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)» [10].

Использование пробиотиков у кормящих матерей. В анализ эффективности и безопасности использования пробиотиков у кормящих матерей было включено 13 рандомизированных контролируемых исследований [14]. В 12 исследованиях пробиотики были назначены женщинам в период лактации, во время беременности и детям. Несмотря на отмеченные экспертами риск предвзятости, косвенность доказательств и неточность оценок, авторы анализа пришли к заключению, что использование пробиотиков в период грудного вскармливания уменьшало частоту экземы у пациентов по сравнению с плацебо (ОР 0,61, 95% ДИ от 0,50 до 0,64). Астма/хрипы, анализ которых проводили в 4 исследованиях, пищевая аллергия (в 2 исследованиях) и аллергический ринит (в 3 исследованиях) не отличались по частоте в группах, получавших пробиотик и плацебо. Однако с учётом низкой частоты их выявления, доверительный интервал не исключал

значительного эффекта или значительного вреда (ОР 1,05, 95% ДИ от 0,59 до 1,87) [10].

Группа экспертов WAO предлагает «использовать пробиотики у женщин, которые кормят грудью младенцев с высоким риском развития аллергии, потому что, с учётом критического анализа исследований, существует некоторый положительный эффект от приёма пробиотиков, связанный с профилактикой экземы (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)» [10].

Использование пробиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии. Авторами анализа было проанализировано 5 систематических обзоров, в которых оценивалось использование пробиотиков у младенцев в отношении профилактики аллергии в дальнейшем, и 23 рандомизированных контролируемых исследований, которые были включены в метаанализ. Длительность наблюдения в проанализированных исследованиях составила от 4 до 36 месяцев. Несмотря на довольно большое число исследований, авторы анализа указывают на высокие риски предвзятости, косвенности доказательств и неточности оценок [10]. Единственный результат, для которого имеющиеся данные обеспечивают умеренную уверенность в эффективности пробиотиков — это развитие экземы. Развитие пищевой аллергии оценивалось в 5 исследованиях, и не было отмечено разницы между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,95, 95% ДИ от 0,57 до 1,41). В 4 исследованиях, в которых оценивалось развитие аллергического ринита, не было продемонстрировано влияние пробиотиков на развитие аллергического ринита у детей (ОР 0,83, 95% ДИ от 0,39 до 1,79). Также в 4 рандомизированных исследованиях, оценивавших развитие «любой аллергии», не было обнаружено различий между группами, получавшими пробиотик и плацебо (ОР 0,97, 95% ДИ от 0,85 до 1,12).

На основании проведённого анализа доказательной базы группа экспертов WAO предлагает использовать пробиотики у младенцев с высоким риском развития аллергии, поскольку даже с учётом всех критических замечаний есть данные в отношении положительного эффекта, связанного с профилактикой экземы (условная рекомендация, данные с очень низким качеством) [10].

Использование пробиотиков для лечения аллергических заболеваний. В актуальных клинических рекомендациях по ведению пищевой аллергии и анафилаксии Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) пробиотики не рекомендованы к использованию в лечении пищевой аллергии из-за недостаточной доказательной

базы [15]. Кроме того, поскольку пробиотические препараты содержат следы молочных сред, они должны с осторожностью применяться у больных с аллергией на белки коровьего молока. Так, при исследовании 11 коммерческих пробиотических препаратов в 10 были обнаружены значимые количества молочного белка выше 2,5 мг/кг (до 112 мг/кг в разных образцах), в 3 — белок куриного яйца, но лишь в одном образце количество его превышало 2,5 мг/кг (достигало 47 мг/кг). При этом ни на одном из препаратов не было маркировки о возможном содержании молочного или яичного белка [16].

Несмотря на убедительные экспериментальные данные об эффективности пробиотиков в терапии аллергических заболеваний, клинические исследования не всегда дают такие же результаты, и в настоящее время накапливаются данные по влиянию на иммунный ответ и эффективности различных штаммов [17–19], а также схемам их применения в клинической практике [9, 20, 21].

Однако данные, накапливающиеся об иммуномодулирующих эффектах пробиотических штаммов, позволяют говорить о перспективах применения их при атопическом дерматите и респираторной аллергии в качестве дополнения к основному лечению, в том числе при специфической иммунотерапии [8, 9, 22].

Пребиотики

Пребиотики и профилактика аллергии. Согласно определению, пребиотики — это «селективно ферментируемый ингредиент, который вызывает специфические изменения как в составе, так и в функциональной активности микробиоты желудочно-кишечного тракта, оказывающий положительное влияние на здоровье организма хозяина» [23–25]. Чтобы вещество считалось пребиотиком, оно должно обладать следующими свойствами: не подвергаться воздействию соляной кислоты желудка, лизиса ферментами и абсорбции в желудочно-кишечном тракте; подвергаться ферментации кишечной микробиотой; селективно стимулировать рост и/или активность бактерий, которые могут быть связаны со здоровьем и благополучием человека [25].

До недавнего времени в качестве компонентов детского питания использовали такие углеводы, как фруктаны (инулин, олигофруктоза и фруктоолигосахариды [FOS]), а изомальтоолигосахариды, олигосахариды сои, гентиоолигосахариды, галактоолигосахариды (GOS) и ксилоолигосахариды — всё это вещества, в основном получаемые из растений и обычно встречающиеся в таких продуктах, как лук и артишок.

Данные о возможности использования пребиотиков растительного происхождения для профилактики аллергии проанализированы и обобщены в документе, опубликованном группой экспертов WAO в 2016 г. [23].

Использование пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у ребёнка. На основании анализа результатов проведённых исследований группа экспертов WAO пришла к заключению, что существующая доказательная база не позволяет дать рекомендации по использованию пребиотиков у беременных женщин с целью профилактики аллергии у младенцев. Необходимы исследования в следующих направлениях: 1) сравнение эффекта естественных пребиотиков пищи и пребиотиков, внесённых в пищевые продукты; 2) изучение, есть ли дополнительный положительный эффект внесения пребиотиков в продукт в дополнение к естественным пребиотикам; 3) сравнение эффекта различных пребиотических компонентов [23].

Использование пребиотиков у кормящих матерей с целью профилактики аллергии у детей. Анализ публикаций, проведённый группой экспертов WAO, не обнаружил систематических обзоров или отдельных рандомизированных исследований, или наблюдательных исследований, посвящённых этому вопросу [23]. В связи с чем в настоящее время невозможно сделать обоснованное суждение о балансе потенциально нежелательных и нежелательных явлений использования пребиотических добавок у матерей, кормящих грудью, и дать конкретные рекомендации относительно использования пребиотиков у матерей, кормящих грудью [23].

Использование пребиотиков у здоровых детей с целью профилактики аллергии. В согласительном документе WAO [23] проведён анализ существующей доказательной базы — три систематических обзора [26–28] и в общей сложности 18 рандомизированных исследований, посвящённых этому вопросу. Исследования были проведены у детей, получавших искусственное вскармливание, от периода новорождённости, и наблюдение составляло до 3 лет. Пребиотики использовались либо в составе молочной смеси (15 исследований), либо были добавлены к кашам (2 исследования), либо назначались в виде пероральной капсулы (1 исследование).

Анализ проведённых исследований показывает, что саплементация пребиотиками на первом году жизни уменьшала риск развития астмы или рецидивирующих свистящих хрипов (wheezing) (ОР: 0,37, 95% ДИ: 0,17–0,80) и риск развития пищевой аллергии (ОР 0,28, 95% ДИ: 0,08–1,00). Пребиотики также, вероятно, уменьшают риск развития экземы у младенцев, однако доверительный интервал не исключает

отсутствие эффекта (ОР 0,57, 95% ДИ: 0,30–1,08). Исследования, оценивающие нутритивный статус, не обнаружили различий в массе тела детей, получавших пребиотики, и детей групп сравнения (стандартизованная средняя разница [SMD]: 0,06, 95% ДИ: от 0,02 до 0,15). В то же время в документе подчёркивается, что в целом достоверность этих результатов низкая из-за серьёзного риска сомнительной объективности и/или неточности оценок [23]. Все описанные побочные эффекты были признаны незначительными. Риск побочных эффектов не отличался среди тех, кто принимал пребиотики, и тех, кто получал плацебо (ОР: 1,03, 95% ДИ: 0,93–1,14).

При этом WAO сделано принципиальное замечание: «Несмотря на положительное влияние, смеси с добавлением пребиотиков не должны рассматриваться как заменители грудного молока, поэтому наличие таких формул не должно влиять на решение о грудном вскармливании и/или продолжительности грудного вскармливания» [23].

Соответственно, согласительный документ WAO рекомендует саплементацию пребиотиками детям, получающим искусственное или смешанное вскармливание, как при высоком*, так и при низком риске развития аллергии (условная рекомендация, низкая достоверность доказательств).

Группа экспертов WAO определила следующие дополнительные вопросы для дальнейших исследований: 1) является ли эффект естественных пребиотиков в пище отличным от пищевых добавок, 2) есть ли дополнительное преимущество от пребиотических добавок в дополнение к естественным пребиотикам и 3) существуют ли различия в эффективности между различными типами пребиотиков. Помимо того отмечено, что необходимо формирование инструментов для более точной оценки группы риска по развитию аллергии, опирающихся не только на наследственную предрасположенность [23].

Введение смеси галакто- и фруктоолигосахаридов в состав молочных смесей стало ещё одним шагом, приближающим смесь для искусственного вскармливания к составу женского молока, являющегося «золотым стандартом». Показано, что смесь пребиотиков избирательно стимулирует рост бифидобактерий и лактобацилл в кишечнике и сокращает рост патогенных бактерий [29, 30]. Большая часть эффектов пребиотиков опосредована через кишечную микробиоту — под воздействием пище-

* Высокий риск развития аллергии у ребёнка: биологический родитель или родной брат с существующей аллергией или историей аллергического ринита, астмы, экземы или пищевой аллергии.

вых галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов уровень рН кала и профиль содержания в нём короткоцепочечных жирных кислот становятся схожи с аналогичными показателями, характерными для детей, находящихся на грудном вскармливании. Помимо профилактического эффекта в отношении аллергической патологии, который оказывает применение пребиотиков в составе молочной смеси в группах детей, не относящихся к группе риска [31], показано, что добавление олигосахаридов в детскую смесь на основе умеренно гидролизованного молочного белка позволяет повысить её профилактический эффект и у детей с высоким риском развития аллергопатологии [30, 32].

В завершившемся недавно многоцентровом масштабном исследовании PATCH (primary allergy prevention trough cow's milk protein hydrolyses), с участием 1047 детей из группы риска по развитию аллергии из 3 географических регионов (УК, Ирландия, Сингапур, Австралия), показало, что применение смеси на основе умеренно гидролизованного белка, обогащённой олигосахаридами, позволяет снижать частоту экземы у детей [33], при этом отмечается как влияние на микробиом [34], так и непосредственно на иммунный ответ — у детей из основной группы наблюдалось более высокое процентное содержание CD4⁺CD25^{hi}Foxp3^{hi} T-регуляторных клеток по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$), а также более высокий уровень CD11^{cl}CD123^{whi} плазматических дендритных клеток по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$) [33].

Вероятно, введение олигосахаридов, структурно полностью идентичных олигосахаридам грудного молока [35], может в дальнейшем открыть новые перспективы в профилактике и лечении ранних проявлений аллергии у детей.

Проблемы и текущие рекомендации

Многие международные экспертные организации, включая Американскую академию педиатрии, Национальный институт аллергологии и инфекционных заболеваний, Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Продовольственную и Сельскохозяйственную Организацию Объединённых Наций / Всемирную организацию здравоохранения, не являются сторонниками использования пробиотиков или пребиотиков для первичной профилактики аллергических заболеваний [36]. С другой стороны, руководство Всемирной организации аллергологии (WAO) рекомендует пробиотики для первичной профилактики экземы во время беременности и груд-

ного вскармливания при высоком риске развития аллергических заболеваний (при наличииотягощённого семейного анамнеза). Опираясь на недавние метаанализы и данные других экспертных организаций, группа экспертов по руководящим принципам WAO признала, что рекомендации в отношении как пробиотиков, так и пребиотиков носят условный характер и основаны на доказательствах очень низкого уровня. На сегодняшний день нет практических рекомендаций по наиболее эффективным штаммам, дозировкам или оптимальной продолжительности лечения.

Однако есть многочисленные данные о безопасности про- и пребиотиков [10, 23, 37], и, по мнению экспертов, если семьи предпочитают использовать пре- или пробиотики, они вряд ли смогут причинить вред в долгосрочной перспективе. Тем не менее, семьи должны знать, что полезные эффекты ограничены и не всегда гарантируют положительные результаты в отношении аллергии [36].

Актуальные данные по влиянию пробиотиков на патогенетические звенья пищевой аллергии представлены в табл. 32.

В настоящее время не вызывает сомнений то, что микробиоценоз человека вносит огромный вклад в здоровье человека, влияя на все процессы, происходящие в организме. Новые данные о микроорганизмах, населяющих различные экологические ниши человека, позволяют обсуждать их влияние на все виды обмена веществ, функционирование нервной и эндокринной системы, которые реализуются как непосредственно, так и через метаболиты человека. Вопрос заключается лишь в том, насколько велики наши возможности влияния на формирование микроэкологии человеческого тела.

Возможности модулировать процесс формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее (в течение первых часов жизни) прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 месяцев жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью могут давать положительный эффект. Несмотря на большой научный и практический интерес к проблеме использования пробиотиков, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведённых с соблюдением принципов доказательной медицины.

Эффекты пробиотиков, как правило, штаммовзависимы даже в пределах одного вида. Соответственно, некорректно говорить об эффективности пробиотиков вообще, необходимо проведение хорошо спланиро-

Таблица 32. Результаты исследований влияния отдельных штаммов пробиотиков на патогенетические звенья пищевой аллергии [38]

Биологический эффект	Штаммы бактерий	Источники
Созревание кишечного барьера	<i>B. lactis/bifidum</i> (бифидобактерии бифидум) <i>L. rhamnosus</i> GG	[39–41]
Изменение баланса Th1/Th2 в пользу Th1	<i>B. lactis/bifidum/infantis</i> ; <i>L. acidophilus/reuteri</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[42–45]
Изменение баланса Th1/Th2 в пользу Th2	<i>B. bifidum/infantis/longum</i> ; <i>L. actobacillus acidophilus/reuteri</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[42, 46–49]
Регуляция иммунной системы: образование Tregs	<i>B. bifidum/infantis/lactis</i> ; <i>L. acidophilus/reuteri/casei</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[42, 46, 45]
Увеличение пролиферации В- и Т-клеток с усиленной продукцией Th1 и регуляторных цитокинов	<i>L. acidophilus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>L. salivarius</i> ; <i>L. lactis</i> ; <i>B. infantis</i> ; <i>B. lactis</i> ; <i>B. longum</i>	[41]
Регуляция иммунной системы: развитие толерогенных дендритных клеток	<i>B. bifidum</i> ; <i>L. reuteri/casei</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[46, 45, 50, 51]
Подавление продукции IgE	<i>B. bifidum/longum</i> ; <i>B. lactis</i> Bb-12; <i>L. acidophilus</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[39, 43, 47, 52, 53]
Эпигенетическая модуляция экспрессии генов Th1/Th2	<i>B. breve</i> ; <i>L. rhamnosus</i> GG	[54–56]
Увеличение продукции регуляторного цитокина IL-10 моноцитами и дендритными клетками; усиление продукции IFN- γ Т-клетками	<i>L. plantarum</i> ; <i>B. adolescentis</i>	[50, 57, 58]
Увеличение популяции CD4+FoxP3+ Т-клеток, повышающих регуляцию FoxP3 и понижающих регуляцию GATA-3	<i>L. plantarum</i> ; <i>B. coagulans</i>	[54]
Снижение аллергической реакции; снижение продукции IL-4, IL-5, IL-13 и специфического IgE	<i>L. rhamnosus</i> GG	[48]
Улучшение симптомов анафилаксии и увеличение sIgA и CD4+ CD25+ FoxP3 Treg-клеток	<i>C. butyricum</i>	[59]

ванных доказательных исследований по биологическим и клиническим эффектам каждого определённого штамма. Результатом таких исследований должна стать возможность индивидуального подбора штаммов с определёнными свойствами с целью персонализированной оптимизации микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, 1–4 October, 2001.
2. FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2011. Available from: www.fao.org
3. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J*. 1998;8:487–490.
4. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2002;82:279–289.
5. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *DIGEST LIVER DIS*. 2002;34(21):S2–7.
6. McFarland L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–822.
7. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции*. — 2007. — № 3. — С. 64–69.
8. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140(3):671–6.
9. Hajavi J, Esmaeili SA, Varasteh AR, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. *J Cell Physiol*. 2018. DOI: 10.1002/jcp.27263. DOI: 10.1002/jcp.27263.
10. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. DOI: 10.1186/s40413-015-0055-2.
11. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:509–16.
12. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010;163:616–23.
13. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamaki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: A double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1342–8.
14. Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with Lactobacillus casei DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr*. 2008;100:834–45.
15. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. 2014:278. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html>
16. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23:778–784. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01338.x.
17. Sharma G, Im SH. Probiotics as a Potential Immunomodulating Pharmabiotics in Allergic Diseases: Current Status and Future Prospects. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(6): 575–590. DOI: 10.4168/air.2018.10.6.575.

18. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, et al. Lactobacillus plantarum IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*. 2017; 13;8(5):833–840. DOI: 10.3920/BM2017.0011.
19. Zhang J, Ma JY, Li QH, Su H, Sun X. Lactobacillus rhamnosus GG induced protective effect on allergic airway inflammation is associated with gut microbiota. *Cell Immunol*. 2018;332:77–84. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.08.002.
20. Das RR, Singh M, Shafiq N. Probiotics in treatment of allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2010;3(9):239–44. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181f234d4.
21. Marcinkowska M, Zagorska A, Fajkis N, Kołaczkowski M, Pasko P. Probiotic supplementation and topical application in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018;8. DOI: 10.2174/1389201019666181008113149.
22. Fassio F, Guagnini F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. *Clinical and Molecular Allergy : CMA*. 2018;16:15. DOI: 10.1186/s12948-018-0092-9.
23. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J*. 2016;9:10. DOI: 10.1186/s40413-016-0102-7.
24. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:465–73.
25. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17:259–75.
26. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: Updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2013;32:958–65.
27. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: A systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Derm*. 2013;149:350–5.
28. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3. CD006474.
29. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:755–764.
30. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138(6):1091–5. DOI: 10.1093/jn/138.6.1091.
31. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010;328:228–231.
32. Schouten B, Van Esch BC, Kormelink TG, et al. Non-digestible oligosaccharides reduce immunoglobulin free light-chain concentrations in infants at risk for allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):537–42. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01132.x.
33. Boyle RJ, Tang ML, Chiang WC, et al. PATCH study investigators. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(5):701–10. DOI: 10.1111/all.12848.
34. Wopereis H, Sim K, Shaw A, et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(4):1334–1342.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.054.
35. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия*. — 2018. — Т. 97. — № 4. — С. 152–160.

36. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66(4):529–538. DOI: 10.1016/j.alit.2017.08.001.
37. Lundelin K, Poussa T, Salminen S, Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:170e5.
38. Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, et al. Targeting Food Allergy with Probiotics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1125:57–68. DOI: 10.1007/5584_2018_316.
39. Malin M, Verronen P, Korhonen H, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus* GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defense mechanism. *Inflammopharmacology.* 1997;5:219–36.
40. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of gutmucosal defences: homeostatis and Immunopathology. *Nutrients.* 2013;5:1869–12. DOI: 10.3390/nu5061869.
41. Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeir J, Heller KJ, de Vrese M. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL–23/IL–17 axis in a vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J Leukoc Biol.* 2012;92:895–911. DOI: 10.1189/jlb.0611286.
42. Torii A, Torii S, Fujiwara S, et al. *Lactobacillus acidophilus* strain L–92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. *Allergol Int.* 2007;56:293–301. DOI: 10.2332/allergolint.O-06-459.
43. Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, et al. Identification of strong interleukin–10 inducing lactic acid bacteria which down–regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1481–89. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02375.x.
44. Maassen CB, van Holten–Neelen C, Balk F, et al. Strain–dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine.* 2000;18:2613–23. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00378-3.
45. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3–grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1260–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.036.
46. Takahashi N, Kitazawa H, Iwabuchi N, et al. Oral administration of an immunostimulatory DNA sequence from *Bifidobacterium longum* improves Th1/Th2 balance in a murine model. *Biosci. Biotechnol Biochem.* 2006;70:2013–7. DOI: 10.1271/bbb.60260.
47. Cross ML, Gill HS. Can immunoregulatory lactic acid bacteria be used as dietary supplements to limit allergies? *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;125:112–9. DOI: 10.1159/000053804.
48. Aitoro R, Simeoli R, Amoroso A, et al. Extensively hydrolyzed casein formula alone or with *L. rhamnosus* GG reduces β -lactoglobulin sensitization in mice. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:230–7. DOI: 10.1111/pai.12687.
49. Hol J, van Leer EH, ElinkSchuurman BE, et al. The acquisition of tolerance towards cow's milk through probiotic supplementation: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1448–54. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.018.
50. Flinterman AE, Knol EF, Van Ieperen AG, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:237–44. DOI: 10.1159/000099467.
51. Braat H, van den Brande J, van Tol E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1618–25. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1618.

52. Borthakur A, Gill RK, Tyagi S, et al. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* stimulates chloride/hydroxyl exchange activity in human intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2008;138:1355–9. DOI: 10.1093/jn/138.7.1355.
53. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. The influence of yogurt/*Lactobacillus* on the innate and acquired immune response. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;22:207–30. DOI: 10.1007/s12016-002-0009-7.
54. Fu L, Peng J, Zhao S, Zhang Y, Su X, Wang Y. Lactic acid bacteria-specific induction of CD4+Foxp3+T cells ameliorates shrimp tropomyosin induced allergic response in mice via suppression of mTOR signaling. *Sci Rep.* 2017;7:1987. DOI: 10.1038/s41598-017-02260-8.
55. Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics.* 2015;7:38. DOI: 10.1186/s13148-015-0070-8.
56. Paparo L, Nocerino R, Cosenza L, et al. Epigenetic features of FoxP3 in children with cow's milk allergy. *Clin Epigenetics.* 2016;8:86. DOI: 10.1186/s13148-016-0252-z.
57. Karlsson H, Larsson P, Wold AE, Rudin A. Pattern of cytokine responses to Gram-positive and Gram-Negative commensal bacteria is profoundly changed when monocytes differentiate into dendritic cells. *Infect Immun.* 2004;72:2671–8. DOI: 10.1128/IAI.72.5.2671-2678.2004.
58. Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, et al. *Lactobacilli* activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:2880–5. DOI: 10.1073/pnas.0500098102.
59. Zhang J, Su H, Li Q, et al. Oral administration of *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 inhibits β -lactoglobulin-induced intestinal anaphylaxis in a mouse model of food allergy. *Gut Pathog.* 2017;9:11. DOI: 10.1186/s13099-017-0160-6.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

С. Г. Макарова, И. И. Балаболкин, А. П. Фисенко

**ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва
Корректор А.О. Вербилова
Верстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 12.05.2021.
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 18
Тираж 1000 экз. Заказ 210032

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48