

Клиника при пищевой аллергии у детей и взрослых

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва

Clinic of food allergy in children and adults

D.Sh. Macharadze

People's Friendship University of Russia, Moscow

Аннотация

В обзоре представлены клинические данные, характерные для течения пищевой аллергии (ПА) у детей и взрослых. Согласно современной классификации, различают 3 типа ПА: IgE-опосредованная, не-IgE- и смешанная формы заболевания. Для каждого типа течения ПА свойственны немедленная и замедленная реакции, что требует проведения дифференциальной диагностики, особенно, в случаях эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний.

Ключевые слова

Пищевая аллергия, клиника, дети, взрослые, IgE-опосредованная, не-IgE-опосредованная, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания

Клиническая картина пищевой аллергии (ПА) весьма многообразна и сложна. По всей вероятности, это является одной из главных причин несоответствия фактической распространенности ПА (1,5-2% у взрослых и 6-8% у детей) и тем, что по данным самооценки до 25% общей популяции указывает на наличие аллергии на некоторые продукты питания [1, 2].

Современные научные знания позволяют выделить три группы потенциально значимых проявлений ПА в зависимости от механизмов развития (Табл. 1) [1-3].

О гетерогенности клинической картины ПА, характеризующейся разной степенью тяжести и широким спектром проявлений, свидетельствуют обобщенные данные вовлеченности различных органов и систем, представленные в Табл. 2, 3 [2, 3].

Диагноз ПА не представляет трудностей, когда неблагоприятные реакции развиваются

Summary

The review presents the clinical data, characteristic for the flow of food allergy (FA) in children and adults. According to modern classification, there are 3 types of FA: IgE - mediated, non - IgE - and mixed forms of the disease. For each type of FA currents typical of immediate and delayed reactions that require differential diagnosis, especially in cases of eosinophilic gastrointestinal diseases.

Keywords

Food allergy, clinic, children, adults, IgE - mediated, non-IgE - mediated, eosinophilic gastrointestinal diseases

вскоре после приема определенного «причинного» пищевого продукта по немедленному типу (IgE-опосредованная ПА). Однако диагноз не столь очевиден, если реакция возникает через несколько часов или дней, или подозревается часто потребляемый пищевой продукт, который ранее пациент переносил нормально.

Каждый практикующий врач должен четко разбираться в клинических проявлениях ПА, что поможет ему сформулировать план точной диагностики и лечения таких пациентов. В ином случае это может привести к ненужным ограничениям в питании и негативному влиянию на состояние здоровья, рост и качество жизни (особенно, у детей).

Для ПА характерно любое сочетание симптомов со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательных путей. Среди полиморфизма клинических проявлений ПА поражение кожи встречается чаще других (как

Таблица 1. Возможные клинические проявления ПА [1, 2]

Механизмы развития	Заболевания
IgE-опосредованная (острое начало)	Острая крапивница/отек Квинке Контактная крапивница Оральный аллергический синдром (ОАС) (синдром пыльца-пища) Аллергическая астма/свистящее дыхание Атопический дерматит (АтД)/экзема Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность в виде рвоты и диареи
Клеточно-опосредованная (замедленное начало / хроническое течение)	Гастроэнтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами Аллергический проктоколит, индуцированный пищевыми протеинами АтД/экзема Аллергический контактный дерматит Синдром Гейнера
Смешанная - IgE- и клеточно-опосредованная (замедленное начало / хроническое течение)	АтД/экзема Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) Эозинофильный гастроэнтерит

и при пище-индуцированной анафилаксии - в 80% случаев) [1-4].

I. Кожные проявления

Острая крапивница и отек Квинке

Наиболее типичные кожные проявления ПА – острая крапивница и отек Квинке - появляются в течение нескольких минут после приема пищи и сопровождаются зудом кожи разной степени выраженности, уртикарными высыпаниями и/или отеком век, губ и т.п. Подавляющее число таких реакций у сенсibilизированных лиц вызывают в основном яйцо, молоко, соя, арахис, пшеница и морепродукты.

В то же время связь ПА с АтД и хронической крапивницей весьма сомнительна. Отчасти это объясняется трудностями в идентификации различий между истинной IgE-опосредованной аллергией и непереносимостью / псевдоаллергией на пищевые продукты как клинически, так и с помощью провокационных тестов. В ряде случаев пищевые добавки, красители и консерванты (например, глутамат натрия, сахарин / цикламат), а также аспирин действительно могут стать причиной рецидивирующей крапивницы и отека Квинке (при отсутствии доказательств атопии) [1-6]. С другой стороны, часть таких пациентов может на самом деле иметь скрытую ПА. Так, шведские ученые выявили у детей, страдающих

хронической крапивницей, достоверную связь болезни с сенсibilизацией на пыльцу березы [6]. Поскольку растения содержат в своих семенах/плодах и пыльце протеины с хорошо сохранившимися и стабильными структурами (в том числе, неспецифические LTR, PR- протеины и профилины), регулярное потребление пищевых продуктов, перекрестно-реагирующих с пыльцой березы, может стать причиной рецидивирующей крапивницы, считают авторы.

Хотя диагноз острой крапивницы, вызванной пищей, высоко вероятен по данным только анамнеза болезни, его следует подтвердить аллергологическим обследованием.

Другие клинические ситуации вовлечения кожи при ПА: острая контактная крапивница; реакции замедленной гиперчувствительности, опосредованные смешанными или Т-клеточными механизмами (аллергический контактный дерматит, АтД/экзема и др.), а также такие редкие заболевания, как синдром фиксированной пищевой сыпи, синдром Фрея [7-11].

Диагностика контактной крапивницы и отека Квинке, причиной которых в основном бывают молочные продукты, яйцо, мясо, фрукты, овощи, зерно, морепродукты и др., не представляет затруднений при наличии типичных кожных симптомов (четко очерченные границы высыпаний). Так называемый протеиновый контактный

Таблица 2. Основные клинические симптомы ПА

Орган-мишень	Немедленные симптомы	Замедленные симптомы
Кожа	Эритема	Эритема
	Зуд	Прилив крови
	Крапивница	Зуд
	Кореподобная сыпь	Кореподобная сыпь
	Отек Квинке	Отек Квинке
Глаза	Конъюнктивит	Экзематозные высыпания
	Периорбитальный отек	
	Зуд	
Верхние дыхательные пути	Заложенность носа	Кашель, одышка, свистящее дыхание
	Зуд	
	Ринорея	
	Чихание	
	Отек гортани	
Нижние дыхательные пути	Осиплость голоса	Кашель, одышка, свистящее дыхание
	Сухой кашель («стаккато»)	
	Кашель	
	Стеснение в груди	
Желудочно-кишечный тракт (верхний отдел)	Одышка	Кашель, одышка, свистящее дыхание
	Участие в дыхании межреберных мышц	
	Отек губ, горла или неба	
Желудочно-кишечный тракт (нижний отдел)	Зуд в полости рта	Тошнота
	Отек языка	
	Тошнота	
	Колики	
	Рефлюкс	
Сердечно-сосудистая система	Рвота	Тошнота
	Диарея	
	Колики	
	Рефлюкс	
	Рвота	
Сердечно-сосудистая система	Диарея	Тошнота
	Кровянистый стул	
	Раздражительность и отказ от еды с потерей веса (дети)	
	Тахикардия (иногда брадикардия при анафилаксии)	
	Гипотензия	
Сердечно-сосудистая система	Головокружение	Тошнота
	Обморок	
	Потеря сознания	
	Потеря сознания	

дерматит в большинстве случаев относится к профессиональным дерматитам у больных, занятых в пищевой индустрии [10, 11]. Наиболее часто поражаются руки и предплечья. Причина дерматита может быть разная (рыба, латекс, картофель, курица, мука, баклажан, свинина, чеснок) [11]. При сборе персиков у многих людей возникает контактная крапивница, но, что интересно, они не имеют подобных проблем при обработке нектарина, яблок, груш, слив или вишни.

Гидролизированный белок пшеницы может индуцировать IgE-опосредованную гиперчув-

ствительность при контакте с кожей (например, в случае использования мыла, содержащего такой протеин) или приеме внутрь – такие реакции описаны недавно в Японии [9].

Фиксированная «пищевая» сыпь

Характеризуется периодически возникающими эритематозными высыпаниями уртикарного типа без гиперпигментации на одних и тех же участках кожи после употребления определенных пищевых продуктов. В 1996 г Kelso первым ввел термин «фиксированная пищевая сыпь»

Таблица 3. Клинические формы ПА в зависимости от патогенеза болезни [1-3]

Орган-мишень	IgE-опосредованный тип	Смешанный тип	Не-IgE-опосредованный тип
Кожа	Крапивница Ангиоотек	АтД	Герпетиформный дерматит (ГД)
Желудочно-кишечный тракт	Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность. ОАС	Аллергический эозинофильный гастроэнтероколит. ЭоЭ	Энтероколит, индуцированный пищевыми протеинами. Проктит, индуцированный пищевыми протеинами. Энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами.
Респираторный тракт	Аллергический ринит	Бронхиальная астма	Гемосидероз, индуцированный пищей (синдром Гейнера)
Системная реакция	Анафилаксия		

при описании фиксированного поражения кожи у пациента после употребления клубники. В последующем в литературе были зарегистрированы такие случаи после приема лакрицы, орехов [7]. По данным Parker A. et al. у пациента с фиксированной пищевой сыпью после приема арахиса и кешью все результаты аллергологического обследования (прик-, патч - тесты с арахисовым маслом и измельченным арахисом, а также показатели специфических IgE (sIgE) к арахису, кешью, березе, дубу) были отрицательными (<0,35 кЕ/л) (Рис. 1) [7].

Синдром фиксированной лекарственной сыпи – аналогичное состояние, которое развивается в ответ на прием лекарств. По данным литературы, более 100 лекарственных препаратов были причиной фиксированной лекарственной сыпи [8]. Диагноз болезни ставят на основании появления у пациента рецидивирующих эритематозных единичных или множественных зудящих, хорошо отграниченных пятен. Эти поражения, как правило, появляются на одних и тех же участках кожи после повторного воздействия причинно-значимого препарата. Пятна спонтанно исчезают после прекращения приема лекарств, оставив гиперпигментацию. Фиксированная пищевая сыпь, вызванная содержанием в пищевых продуктах антибиотиков (в частности, бета-лактамов и макролидов), также описана в литературе. Взаимосвязь между остатками антибиотиков и реакцией гиперчувствительности объясняют тем фактом, что полной элиминации антибиотиков,

присутствующих в тканях животных (особенно, доксициклина) в процессе приготовления пищи не происходит. Lim W. et al. описали редкий случай фиксированной лекарственной сыпи после потребления рыбы и свинины, содержащих доксициклин и эритромицин (Рис. 2) [8].

Синдром Фрей

Синоним – синдром аурикулотемпорального нерва, синдром ушно-височного нерва, синдром Фрей-Байярже, околоушно-височный гипергидроз) - редкое неврологическое расстройство, сопровождающееся повторными эпизодами гиперемии и потоотделения над околоушной областью после приема пищи (чаще с одной стороны), а также при физической работе [12]. Причиной синдрома, предположительно, является повышенная рефлекторная реакция: нервные волокна, иннервирующие сосуды и потовые железы кожи околоушной области, могут подвергнуться сдавлению рубцами, а любое раздражение вкусовых рецепторов приводит к повышению рефлекса в виде гиперемии и усиленной потливости. У детей синдром встречается редко и его ошибочно принимают за реакцию на пищу и ПА. Проявления болезни у младенцев носят доброкачественный характер и являются легкими. У взрослых синдром может развиваться после черепно-мозговой травмы, инфекции или постоперационного повреждения нервов лица.

Как правило, в течение нескольких минут после приема сильно ароматизированных продук-



Рис. 1. Фиксированная пищевая сыпь у пациента после потребления арахиса и кешью [7].



Рис. 2. Фиксированная лекарственная сыпь после потребления рыбы и свинины, содержащих доксициклин и эритромицин [8].

тов (например, с добавлением специй; помидор; леденцов/кондитерских изделий; острой или кислой пищи) у больного появляется транзиторное покраснение кожи лица и потливость. Обычно участвует только одна сторона, хотя иногда страдают обе стороны лица (между краем рта и ушей).

Недавно Вууктиряки В. и Sekerel В. описали синдром Фрея у ребенка, у которого с 6 мес после приема различных продуктов в течение нескольких минут появлялось гиперемированное пятно в периаурикулярной и височной области, без потоотделения, и исчезало через 20 минут (Рис. 3) [12].

Другие кожные реакции

Есть другие ситуации, при которых роль пищевых продуктов в развитии кожных симптомов не столь очевидна. Особенно это касается реакций замедленной гиперчувствительности [10-15]. Так, бальзам Перу, который входит в состав духов, жидкости для полоскания полости рта, туалетной воды, моющих средств и т.п., может вызвать контактную многоформную эксудативную эритему. Бальзам Перу содержат продукты с ванилином, мороженое, торты, безалкогольные напитки (чай с бергамотом, кола). Аллергия на бальзам Перу проявляется также

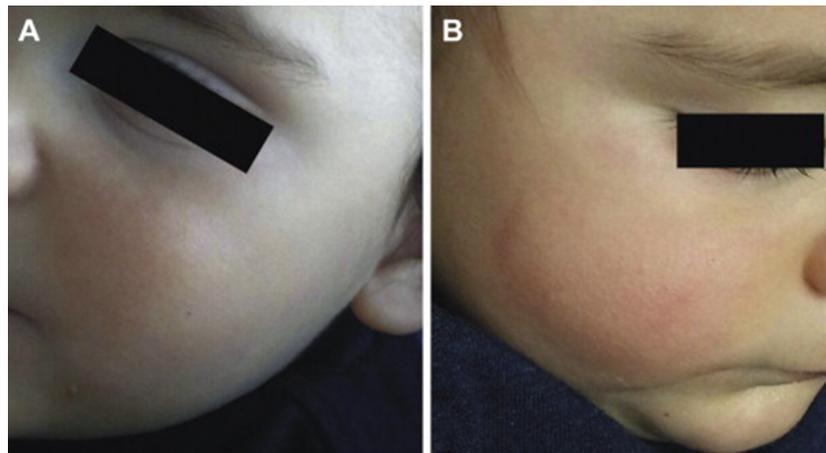


Рис. 3. Синдром Фрея у ребенка [12].

как дисгидротическое поражение рук и ног или как симметричный дерматит, с локализацией в подмышечной и аногенитальной областях [13, 14]. Редко встречаются геморрагический васкулит (обычно на ногах) и системные поражения (лихорадка, лейкоцитоз, эозинофилия в периферической крови, нефрит). Системная гиперчувствительность к бальзаму Перу может привести к анафилаксии в виде диффузной крапивницы и/или отека Квинке. В острых случаях реакция гиперчувствительности может проявляться только в виде локализованного или генерализованного зуда.

Аллерголог-иммунолог или дерматолог при подтвержденном диагнозе аллергического контактного дерматита на металл (никель) должны рекомендовать таким больным диету, с исключением продуктов с высоким содержанием никеля (например, какао, вишневого сока, бобовых, геркулеса, кофе и т.п.) [13, 15]. Также никель вызывает аллергический контактный дерматит через ювелирные изделия, ремешки, или другие металлические предметы при их контакте с кожей. Кожные реакции развиваются в течение нескольких часов или дней после воздействия аллергена. Никель, входящий в состав пищевых продуктов, может привести к острому везикулярному дерматиту рук; другие проявления – генерализованная реакция (системный контактный дерматит) [13].

Если у пациентов с системным контактным дерматитом исключение общепризнанных пищевых аллергенов не улучшает состояние кожи, им следует рекомендовать диету с низким содержанием никеля/бальзама Перу на срок от 6 до 8 недель. Исследования показали, что содержание

никеля в продуктах может отличаться в зависимости от местных почвенных условий, воды и использования фунгицидов [13, 14]. Мобильные телефоны, компьютеры, планшеты, зубные протезы также считаются источником никеля.

Пропиленгликоль – еще один аллерген, содержащийся в пище или пищевых добавках, способный вызвать системный контактный дерматит (присутствует в более чем 2000 готовых продуктов питания – салатах, соусах барбекю, пищевых красителях, сметане) (www.foodfacts.com).

Формальдегид – консервант, широко используемый в косметологии, может вызывать дерматит век, имеется в некоторых продуктах..

На алкогольные напитки (ликеры, вино, ром, кола, шампанское) также может возникнуть замедленная реакция (через 3-12 ч после приема даже их малого количества): эритема кожи, зудящая сыпь, папулы, которые проходят самостоятельно примерно через 6-7 дней [16-18]. В таких случаях предварительный диагноз системного контактного дерматита на этанол (или рецидивирующего фиксированного дерматита после приема этанола) подтверждают с помощью ППТ с этанолом (в качестве последнего используют водку без добавок и наполнителей) и 40% алкоголем (за пациентом наблюдают в течение нескольких часов) [15]. В то же время неблагоприятные реакции на алкоголь могут быть обусловлены его непереносимостью, или связаны с фармакологическими компонентами данного алкогольного продукта [16].

Важно учитывать также особенности взаимодействия определенных лекарств с алкоголем. Так, у некоторых больных, страдающих АтД, местное лечение такролимусом (Протопик) по-

сле одновременного употребления даже малого количества алкоголя может сопровождаться осложнением в виде жжения и покраснения лица, что врачи ошибочно принимают за ПА.

Некоторые фототоксические кожные реакции являются результатом воздействия солнечного света на участки кожи, которые имели контакт с пряностями. Пищевые продукты, способные вызвать фито- и фотодерматит: анис, морковь, сельдерей, инжир, лимон, лайм, петрушка, пастернак. Наиболее часто фотореакцию вызывают петрушка и пастернак, содержащие фурукумарины. Через 1-2 дня под воздействием ультрафиолетовых лучей у сенсibilизированных лиц развивается местная реакция: сначала появляется эритема кожи, пузырьки или волдыри, которые проходят в течение нескольких дней, оставляя гиперпигментацию (она может сохраняться несколько недель). Кроме того, у некоторых пациентов после приема конкретных специй появляется повторное высыпание в одном и том же месте (системный аллергический контактный дерматит) [13, 19]. При потреблении некоторых трав и цветов также может развиваться системный контактный дерматит (например, ромашкового чая). Листья манго могут вызвать тяжелый фитофотодерматит за счет содержания в них кумаринов. Однако если до контакта человек ел плоды манго, дерматит не возникает [19]. Уже после развившегося фитофотодерматита повторное потребление манго может вызвать системный контактный дерматит.

Предположительно, некоторые пищевые добавки (глутамат натрия, сульфиты, нитриты, этиловый спирт, альдегид), а также специи могут быть причиной приступообразного покраснения лица (флешинг) [20].

Недавно Guterma J. et al. описали случай рецидивирующей пурпуры, которую в дальнейшем ученые связали с приемом киви [21]. Эритематозные, гиперпигментированные папулы и пятна у больной появились после приема фруктового салата. Были исключены системный васкулит, паразитарная инвазия и другие причины лейкоцитокластического васкулита (плазмоцитома, болезнь Ходжкина, ревматоидный артрит, дефекты комплемента). После проведения пищевого провокационного теста с киви через 6-10 ч у пациента появились пурпурные пятна и папулы.

Атопический дерматит (в англоязычной литературе используют также термин «экзема») (АтД) – заболевание со сложным этиопатогенезом. Подтвердить роль ПА при АтД непросто, поскольку это требует проведения нескольких диагностических тестов, включая элиминаци-

онную диету и трудоемкий двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПКППТ). Исследования показывают, что 35-40% больных со средней и тяжелой формой АтД имеют IgE-опосредованную ПА [1-3]. В таких случаях элиминационная диета с исключением причинно-значимого пищевого аллергена чаще всего приводит к улучшению или купированию клинических симптомов болезни. Иногда, напротив, повторное введение пищевого продукта после длительного исключения вызывает появление даже более выраженных симптомов, чем это имело место, когда пациент принимал его регулярно [22, 23]. С возрастом, как показывают исследования с ДПКППТ, значимость ПА достоверно снижается и у большинства взрослых больных, страдающих АтД, она играет весьма слабую роль.

Герпетиформный дерматит (ГД) – одна из форм не-IgE/клеточной реакции гиперчувствительности, связанной с целиакией («целиакия кожи») [24-26].

ГД может начаться в любом возрасте, но редко у людей среднего возраста. В отличие от целиакии, ГД чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Генетические исследования показывают, что 5% родственников первой степени родства также будет иметь ГД и еще 5% - целиакию. Для обоих заболеваний характерна высокая распространенность гаплотипа HLA-DQ2 (90%) (HLA-DQ8 - 5%) [24]. Точно не известно, почему только у некоторых пациентов с целиакией развивается ГД, и какие факторы приводят к поражению кожи и кишечника.

Клинически самые ранние нарушения кожи при ГД начинаются с зуда, парестезий кожи, затем появляются небольшие эритематозные пятна, которые быстро превращаются в уртикарные папулы и небольшие напряженные, заполненные жидкостью болезненные пузыри диаметром 5-10 мм. После вскрытия они подсыхают с образованием желтых или кровянистых корок, на месте которых остается пигментация.

Сыпь имеет характерное симметричное распределение: более чем у 90% больных поражается разгибательная поверхность локтей и предплечий. Другие участки - ягодицы, колени, плечи, крестец, лицо, волосистая часть головы, шея и туловище. Сыпь может быть распространенной, или ограничена одним или двумя местами; носит постоянный характер, однако у 10% больных может появляться периодически. Вместе с тем преобладающими симптомами остаются сильный зуд и жжение кожи (Рис. 4).

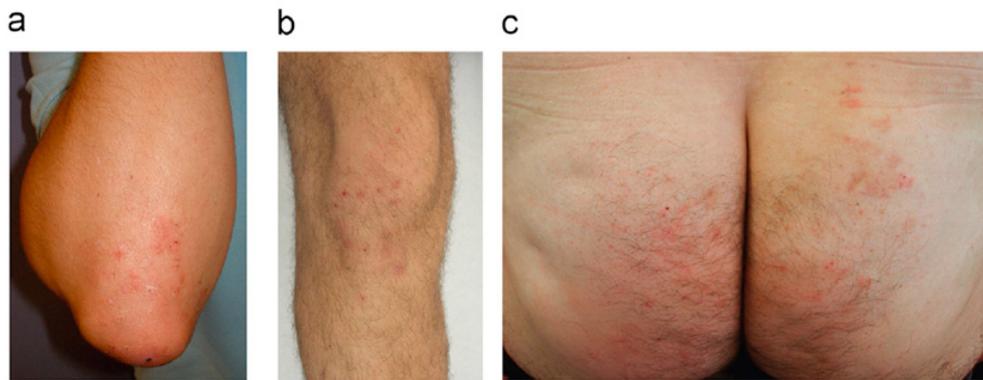


Рис. 4.

Только у небольшого числа больных (~10%) на фоне кожных высыпаний отмечаются желудочно-кишечные симптомы непереносимости глютена в легкой форме: жирный стул, полифекалия, сероватый цвет экскрементов, диарея.

Общее состояние больных с ГД относительно удовлетворительное, хотя на фоне высыпаний может повышаться температура. При ГД довольно часто диагностируют те же сопутствующие болезни и осложнения, что у пациентов с целиакией: аутоиммунные заболевания, железодефицитная анемия, остеопороз и опухоли [24]. Также у большинства больных ГД (65%-75%) в биоптате ткани обнаруживают атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, а в сыворотке крови – аутоантитела, характерные для целиакии (сывороточные уровни анти-тканевой трансглутаминазы и анти-эндомизиальных антител) [24, 25]. Диагноз ГД подтверждают обнаружением IgA в биоптате кожи при иммунофлуоресцентном окрашивании и положительных серологических показателей.

II. Гастроинтестинальные симптомы

Гастроинтестинальную форму ПА, опосредованную участием IgE и представленную в виде немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности и ОАС, клинически диагностировать менее сложно, чем другие реакции замедленной гиперчувствительности, индуцированные пищевыми протеинами (клеточно-опосредованные и смешанные заболевания) (Табл. 4).

Не-IgE- и/или клеточно-опосредованным вариантам гастроинтестинальной аллергии присуще замедленное начало в развитии клинических симптомов, и отсутствие простых диагностиче-

ских тестов, необходимых для их подтверждения. Еще одну диагностическую сложность для практикующих врачей представляет своевременная правильная дифференциальная диагностика гастроинтестинальной ПА с другой патологией ЖКТ. На эту проблему указывает наличие неоднозначных симптомов и отсутствие типичной клинической картины при гастроинтестинальной ПА: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея, примесь крови с калом и т.п., как известно, характерны для очень широкого круга заболеваний [2, 25, 26].

Среди IgE-опосредованной гастроинтестинальной ПА лучше всего описан ОАС. Напротив, оценка аллергической реакции немедленного типа требует тщательного дифференцированного подхода.

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность

У больного конкретные гастроинтестинальные симптомы возникают во время приема пищи или спустя несколько минут / 1–2 часа после употребления «причинного» продукта в виде тошноты, рвоты, боли в животе, диареи (реже). У некоторых младенцев отмечаются прерывистая рвота и плохая прибавка в весе.

Наиболее часто подобную реакцию со стороны ЖКТ наблюдают у детей, страдающих АтД. Поскольку немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность - это IgE-опосредованное заболевание, гастроинтестинальные симптомы могут сочетаться с кожными, респираторными проявлениями и даже анафилаксией.

Основные аллергены - коровье молоко, яйцо, пшеница, соя, арахис и морепродукты - иден-

Таблица 4. Аллергические болезни гастроинтестинального тракта [1, 2]

IgE-зависимые	Эозинофильные заболевания (смешанные IgE- и не-IgE-зависимые)	Клеточно-опосредованные
Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Эозинофильный эзофагит	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами
ОАС	Эозинофильный гастрит	Энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами
	Эозинофильный гастроэнтерит	Проктоколит, индуцированный пищевыми протеинами
	Эозинофильный гастроэнтероколит	

тифицированы как наиболее частая причина немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности у детей и взрослых. Обычно с возрастом аллергия на некоторые из них проходит. Однако у большинства детей с такими проявлениями ПА ($\geq 95\%$) обнаруживают положительные результаты sIgE к пищевым аллергенам по данным кожных проб или лабораторного анализа.

Оральный аллергический синдром (ОАС) – уникальная аллергическая реакция, которая обусловлена перекрестной реактивностью между протеинами (или паналлергенами) свежих фруктов, овощей и пыльцы. Синдром встречается у 70% больных с сезонным аллергическим ринитом/поллинозом, чаще у взрослых, чем у детей. Если ОАС сопровождается поллинозом, то используют термин синдром «пыльца-пища». Симптомы ПА, как правило, у таких больных ухудшаются во времена высокой концентрации пыльцы в воздухе.

Обычно такие пациенты изначально сенсибилизированы к аэроаллергенам, sIgE антитела которых перекрестно реагируют главным образом с патоген-связанными белками растительных продуктов. Однако не каждый из них в действительности будет клинически иметь ОАС. Кроме того, не всегда такие антитела являются ответственными за те или иные клинические проявления. Например, у большинства пациентов с ОАС после приема яблок (синдром «пыльца березы - яблоко») обнаруживают перекрестную реактивность между идентичными по структуре главными аллергенами яблока (Mal d 1) и березы (Bet v 1), тогда как у других эти же симптомы будут вызывать sIgE к другим гомологичным белкам [27]. Напротив, когда синдром оральной ал-

лергии развивается при отсутствии аллергии на пыльцу, наиболее вероятной причиной являются неспецифические липид-транспортные протеины (LTP). Они больше всего сконцентрированы в кожуре, например, яблок, вишни и цитрусов. Основным механизмом болезни связывают с IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток.

Наиболее частые триггеры - дыня, банан, яблоко, киви, помидоры и сельдерей. Реакции обычно связаны только с сырой пищей (фрукты/овощи, соки) и не проявляются на термически обработанные, поскольку температура снижает аллергенность продукта [27].

Клинические симптомы ОАС: зуд и жжение слизистой оболочек губ, рта и горла; слезотечение, зуд глаз и носа, насморк и чихание. У больных могут также развиваться отек губ, языка и ощущение сдавливания в горле. Обычно симптомы появляются в течение 15 мин после приема аллергенного продукта, в некоторых случаях позже. Крайне редко орофарингеальные симптомы прогрессируют до системных проявлений, которые встречаются у 3-9% пациентов в виде отека горла, распространенной крапивницы, кашля, свистящего дыхания, одышки, анафилаксии (~2% случаев) [4, 28, 30]. В основном проявления болезни носят легкий характер или у некоторых больных они транзиторны. Другая особенность ОАС заключается в том, что пациент может не испытывать каких-либо симптомов, если фрукты/овощи пройдут кулинарную обработку.

Почти все пациенты, страдающие ОАС, имеют в анамнезе аллергический ринит/конъюнктивит. Они связывают орофарингеальные симптомы с пыльцевой аллергией и потому даже не сообщают о них врачу. Не ясно, почему некоторые больные поллинозом страдают ОАС, а другие —

нет. Чаще всего пациенты с ОАС реагируют на яблоки, хотя другие фрукты (киви, банан, дыня, персик, ананас и т.д.) и овощи тоже могут вызвать его проявления (Табл. 5). Описан также синдром полынь-сельдерей-морковь-специи.

Диагноз ОАС почти полностью основан на анамнезе болезни [1-3, 30]. Иногда для его подтверждения проводят аллергологическое обследование больного с помощью прик-прик теста, что более информативно, чем определение sIgE к фруктам и овощам (из-за лабильности и разрушения их аллергенов при получении диагностических коммерческих экстрактов) [29]. Кроме того, аллергический потенциал фруктов и овощей резко отличается в зависимости от сорта, географического произрастания, времени сбора урожая и т.д. В исследовании Lombardi et al. у больных ОАС не отмечены изменения показателей функции внешнего дыхания, цитологии назальной слизи и уровня NO [31]. Хотя верхние дыхательные пути и верхний отдел ЖКТ имеют единый эмбриогенез, они, разумеется, функционируют отдельно. Так, главный аллерген яблока Mal d 1, гомолог Bet v 1, не вызывает симптомы, если он попадает непосредственно в респираторный тракт. Тем самым при синдроме «береза-яблоко» потребление данного продукта не является риском развития респираторной реакции. Однако такая клиническая модель, как ЭоЭ – четко подтверждает функциональную связь между респираторной аллергией и иммунными нарушениями в ЖКТ. Данные механизмы требуют дальнейших исследований, что очень важно, учитывая вероятность высокой перекрестной реактивности между разными аллергенами.

Несмотря на тщательный анамнез болезни и всестороннее обследование, некоторые больные с повторяющимися симптомами, схожими с аллергическими реакциями, длительное время остаются с неясным диагнозом. Два таких уникальных проявлений ПА стали понятны лишь

недавно: синдром «свинина-кошка» и замедленная анафилаксия, опосредованная sIgE к углеводу галактоза- α -1,3-галактозе (α -Gal) [32-34]. Заметим, что оба варианта ПА связаны с «аллергией на мясо» [34].

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)/ эозинофильный гастроэнтерит (смешанная IgE/не-IgE-опосредованная ПА)

Это группа так называемых эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, при которых в биоптатах слизистой оболочки пищевода и кишечника обнаруживают инфильтрацию эозинофилов. В начале 1990-х годов впервые были описаны несколько случаев дисфагии у взрослых, а у детей — упорные симптомы гастроэзофагального рефлюкса, что сопровождалось преобладанием количества эозинофилов в биоптатах пищеводной ткани.

Из-за гиподиагностики ЭоЭ в клинической практике российских врачей описание данной нозологии приводим отдельно (см. «Особенности диагностики эозинофильного эзофагита») [35].

Эозинофильный гастроэнтерит сопровождается нарушением всасывания и потерей белков, а также железодефицитной анемией из-за кишечных кровотечений. Проникновение эозинофилов в подслизистые и мышечные слои может вызвать такое осложнение, как эозинофильный асцит. В 25-50% случаев болезни отмечают участие ПА [28].

Эозинофильный гастроэнтерит является редким воспалительным заболеванием. Клинические проявления включают анемию, диспепсию и диарею [36]. Эндоскопия с биопсией показывает гистологические признаки инфильтрации ткани эозинофилами, что считается окончательным для постановки диагноза. Терапия кортикостероидами, выявление пищевых аллергенов, элиминационная диета считаются эффективными

Таблица 5. Перекрестная реактивность некоторых пищевых продуктов и пыльцы при ОАС

Пыльца	Фрукты/овощи
Береза	яблоки, фундук (другие орехи), вишня, груши, морковь, петрушка, сельдерей, картофель, киви и др.
Злаковые травы	хлебобулочные изделия, квас, выпечка, геркулес, кофе, какао, копченая колбаса
Полынь	семечки, майонез, арбуз, кабачки, баклажаны, подсолнечное масло, горчица, сельдерей, морковь, укроп
Амброзия	дыня, банан, киви

для лечения эозинофильного гастроэнтерита, а прогноз болезни определяется тяжестью клинических проявлений [28, 36, 37].

Эозинофильный гастрит определяют таким гистологическим критерием, как повышение уровня эозинофилов в желудке. Недавно Ко Н. et al. описали клинические, эндоскопические и гистопатологические особенности у 30 детей (средний возраст 7,5 лет), выделив так называемый гистологический эозинофильный гастрит – состояние, при котором в ткани желудка было обнаружено ≥ 70 эозинофилов в поле зрения ($\times 400$) [37]. Параллельно ученые изучали биоптаты ткани пищевода, двенадцатиперстной и толстой кишок. Симптомы и эндоскопические особенности сильно различались, однако в анамнезе присутствовали указания на атопию и ПА. В общей сложности 22% больных имели окончательный диагноз «энтеропатия, связанная с потерей протеинов», большинство пациентов – диагноз «эозинофильный эзофагит» (43%), у 21% — эозинофильный энтерит. Ответ на элиминационную диетотерапию был высоким (клинически – в 82%, гистологические улучшения отмечались в 78% случаев), что подразумевает аллергическую этиологию заболевания. Это исследование подчеркивает важность биопсии для диагностики, поскольку в отличие от ЭоЭ, эозинофильная инфильтрация редко ограничивается одним органом (только желудком или только тонкой кишкой) – чаще всего одновременно поражаются желудок и тонкая кишка (эозинофильный гастроэнтерит). Клиническая картина зависит от того, какой слой пищеварительной трубки инфильтрирован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, доминируют такие симптомы, как боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, на первый план выходят симптомы непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота). В том случае, если эозинофилы сконцентрированы в подслизистом слое, заболевание проявляется асцитом, а в асцитической жидкости обнаруживают большое число эозинофилов [37]. Эндоскопическое исследование с биопсией информативны только при поражении слизистой оболочки. Макроскопически обнаруживают эритему, эрозии, нодулярность или полипоидные разрастания в антруме и/или тонкой кишке. При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы, количество которых превышает 20 клеток в поле зрения

($\times 400$). В связи с тем что патологические изменения носят фокальный характер, необходимо брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела пищеварительной трубки, причем биопсию следует делать как из измененных, так и внешне нормальных участков ткани [37].

He-IgE- опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия

Синдром энтероколита, индуцированного пищевым протеином

Впервые синдром был описан в 1967 г. Gryboski у 21 ребенка, у которых на фоне приема коровьего молока отмечались диарея, рвота, абдоминальные колики. Эти симптомы быстро улучшались после элиминации молочных белков из питания и вновь повторялись при их введении. Позднее подобная симптоматика была описана у детей, у которых рвота и диарея возникали в течение 24 ч после приема молока или сои. Синдром могут вызвать также другие продукты, но реже (овес и другие зерновые культуры; оранжевые овощи (сладкий картофель, тыква, морковь), яичный белок, бобовые (арахис, зеленый горошек, фасоль), курица, индейка, рыба и банан [38]. Три продукта – коровье молоко, соя, рис, являются наиболее частым триггером синдрома. Недавно в качестве такого продукта был идентифицирован апельсиновый сок [37]. Патогенез болезни не ясен. Возможно, играет роль повышение уровня TNF- α и снижение TGF- β [2]. Поскольку это Т-клеточно-зависимое заболевание, у таких больных результаты кожных и провокационных проб чаще отрицательны. Другая характерная особенность болезни – возобновление симптомов примерно через 2 ч после случайного приема виновного пищевого продукта или проведения ППТ.

Истинную распространенность болезни трудно определить. Недавно Katz et al. опубликовали первое популяционное исследование на большой когорте новорожденных, в котором они проанализировали характерные признаки синдрома энтероколита, индуцированного пищевым протеином [40]. Симптомы могут появиться у детей в возрасте первых недель жизни до ~5-9 месячного возраста, находящихся на грудном вскармливании [28, 38-40]. Доминирующими клиническими проявлениями являются: обильная рвота (100%), вялость (85%), бледность (67%) и диарея (24%), возникающие через 20 мин – в течение 4 ч после приема причинно-значимого продукта. В

последнее время ученые указывают, что в развитии синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами, участвует только ЖКТ в виде повторной рвоты с/без диареи, хотя потеря жидкости может привести к гиповолемическому шоку с летаргией, бледностью кожи и цианозу (Рис. 5) [40].

Действительно, симптомы исчезают в течение 6-12 ч, однако такие дети могут иметь острое состояние. Их нередко лечат по поводу сепсиса, стеноза привратника или наследственной болезни обмена веществ.

Обследованием обнаруживают метаболический ацидоз, нейтрофилез и тромбоцитоз, может наблюдаться увеличение эозинофилов и лимфоцитов в крови.

Критерии для диагностики синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами: возраст до 9 месяцев на момент постановки диагноза; неоднократное воздействие причинно-значимого пищевого продукта, который вызывает повторяющиеся эпизоды рвоты и / или диареи в течение 24 ч; наличие у больного ребенка клинически исключительно гастроинтестинальных симптомов; элиминация пищевого белка приводит к купированию симптомов в течение 24 ч (Табл. 6) [40].

Повторное введение аллергена способствует возобновлению симптомов, а именно: появлению через ~2 ч рвоты, сонливости, диареи. В

крови повышается количество нейтрофилов, тромбоцитов, отмечается метаболический ацидоз, может развиваться метгемоглобинемия. Диагноз последней может быть затруднен, так как насыщение кислородом артериальной крови и анализ газов крови могут быть нормальными. Тем не менее, степень метгемоглобинемии связана с прогрессированием определенных симптомов: развитие цианоза можно ожидать, когда уровень метгемоглобина превышает 10% от общей концентрации гемоглобина: при уровне ~35% у больного появляются беспокойство, слабость, тахикардия, одышка, а при концентрации метгемоглобина 50-70% развиваются кома и летальный исход. Диагноз можно предположить также на основании окрашивания свежее-взятой крови в шоколадный цвет. При появлении таких симптомов или концентрации метгемоглобина до 30% для уменьшения метгемоглобинемии больному следует срочно ввести в/в метиленовый синий.

Хотя синдром энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами, традиционно считается детской болезнью, которая начинается в младенчестве, позже были зарегистрированы случаи среди детей старшего возраста, и даже взрослых [27, 40]. Недавно Fernandes B. et al. описали случай энтероколита, индуцированного приемом моллюсков у 53-летнего мужчины [41]. В анамнезе у больного в детстве

Таблица 6. Клинические признаки синдрома энтероколита, индуцированного пищевым протеином

Острые симптомы	Хронические симптомы
Рвота: периодически повторяющаяся	Рвота (повторная) через 1-3 ч после приема пищи
Хроническая, водянистая диарея с примесью крови/слизи	Диарея через 5 ч после приема пищи
Летаргия	Бледность кожи
Обезвоживание	Летаргия
Вздутие живота	Обезвоживание
Потеря веса	Гипотензия
Лабораторные нарушения:	Гипотермия
Анемия	Вздутие живота
Гипоальбуминемия	Лабораторно:
Лейкоцитоз со сдвигом влево	Нейтрофилез
Эозинофилия	Тромбоцитоз
Метаболический ацидоз	Метаболический ацидоз
Метгемоглобинемия	Метгемоглобинемия
Рентгенологически — скопление газов в кишечнике	Повышение количества лейкоцитов и эозинофилов в кале
	Скрытая или явная примесь крови в кале обычно повышает содержание углеводов в фекалиях
	Повышение количества лейкоцитов в желудочном соке

отмечались 2 эпизода диареи и рвоты, которые появлялись примерно через 4 ч после приема гребешков. Симптомы разрешились в течение нескольких часов без лечения. На другие моллюски (мидий и устрицы) и ракообразные (креветки, омары и различные позвоночные) неблагоприятных реакций не было. Обследование пациента показало: отрицательные результаты кожных проб и определения уровня sIgE на моллюсков и тропомиозин (rPen 1); отрицательная инъекционная кожная проба на вареный и сырой гребешок. Через 1,5 ч после введения последней дозы гребешков у пациента появилась рвота, затем сильная диарея с примесью крови, бледность кожи и гипотензия. Через 1 ч после появления симптомов в крови отмечался лейкоцитоз ($14,8 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом ($11,0 \times 10^9/\text{л}$; нормальный диапазоне $2-7,5 \times 10^9/\text{л}$). Уровень триптазы, количество эозинофилов и тромбоцитов были в пределах нормы.

Данные лабораторных исследований в сочетании с замедленным началом преимущественно желудочно-кишечных симптомов, артериальная гипотензия, а также отсутствие sIgE антител к подозреваемым пищевым продуктам указывают на синдром энтероколита, индуцированного приемом гребешков. Этот случай показывает, что синдром может сохраняться до взрослого возраста или клинически проявляться после некоторого периода иммунной толерантности к определенной пищевой продуктам. При подобной клинической картине следует провести дифференциальную диагностику с острым гастроэнтеритом, скумброидозом, аллергией на *A. simplex*.

Симптомы часто сохраняются у пациентов с атипичным течением болезни, что, возможно, связано с наличием sIgE к некоторым пищевым аллергенам. Однако механизмы такой связи четко не разграничены.

Проктоколит, индуцированный пищевыми протеинами (синоним – аллергический колит) нередко является причиной желудочно-кишечных кровотечений у детей первых 6 мес жизни. Особенно часто (до 60% всех случаев) синдром развивается у детей, находящихся на грудном вскармливании, после приема коровьего молока, хотя причиной могут быть также смеси на основе соевого молока [27, 38]. Известно, что белки коровьего молока присутствуют в грудном молоке кормящей матери, если она принимает молоко.

Поскольку у таких детей в кишечнике еще относительно мало клеток, связывающих IgE,

основным механизмом болезни предполагают не-IgE-опосредованный тип реакции.

Клинически – стул с примесью крови (со слизью от нескольких капель до видимых прожилок) иногда ошибочно принимают за инфекционный процесс или как проявление перианальных трещин.

У такого ребенка симптомы, как правило, быстро разрешаются после исключения коровьего молока из рациона или диеты кормящей матери и вновь появляются после возобновления его приема. Диагноз основывается на наличии свежего ректального кровотечения при отсутствии других системных симптомов. Колоноскопию проводить не обязательно (если ее выполняют, в биоптате слизистой оболочки обнаруживают эозинофильную инфильтрацию). В то же время многие дети с ректальным кровотечением могут иметь преходящий колит, который разрешается спонтанно, даже без изменения рациона питания и исключения коровьего молока [38].

Белок-индуцированная энтеропатия

Синдром впервые описан в 1960-х годах в группе детей с нарушением всасывания, связанного с коровьим молоком [28]. Такие младенцы имели в анамнезе хронический понос, стеаторею, плохую прибавку в весе в течение первых месяцев жизни, иногда – анемию и гипоальбуминемию. Наиболее распространенные триггеры – коровье молоко и соя, но подобные реакции описаны также после употребления цыпленка, риса и рыбы. Патогенез заболевания связывают с Т-клеточно-опосредованным иммунным ответом в тонком кишечнике, с неспецифической атрофией ворсинок и лимфоцитарной инфильтрацией. В отличие от целиакии, подобные проявления имеют место до введения в рацион питания ребенка глютена. Энтеропатия, связанная с пищевым протеином, редко длится более 3 лет.

Таким образом, гастроинтестинальная ПА клинически характеризуется неспецифическими симптомами: тошнотой, коликами, абдоминальной болью, диарей; реже – кожными реакциями (флешинг, уртикария), тахикардией. УЗИ-органов брюшной полости не информативно. Гистологически находят лимфопролиферативную гиперплазию, лимфонодулярный дуоденит или отек слизистой оболочки, местами – эрозивные участки [42].

Пациенты с эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями (особенно, дети) могут иметь такие нежелательные симптомы, как задержка в развитии, абдоминальная боль,

рвота, диарея, неприятные ощущения в желудке, дисфагия. Также у этой группы больных в 80% обнаруживают сопутствующие атопические заболевания, у 62% - пищевую сенсibilизацию, в 16% - подобные расстройства в семье [43].

У детей, как и взрослых, такие заболевания клиницисты часто диагностируют с весьма существенным запозданием. И потому все случаи появления острых желудочно-кишечных симптомов (особенно, повторных!) следует дифференцировать с гастроинтестинальной формой ПА. Энтеропатия, индуцированная пищевым протеином, обычно разрешается в течение 1-2 лет при строгом исключении приема пищевых аллергенов.

На пищевые добавки также описаны кожные, гастроинтестинальные или респираторных симптомы, реже — анафилаксия. В действительности, на практике довольно сложно установить точную взаимосвязь пищевых добавок с неблагоприятными реакциями на пищу [44, 45].

III. Респираторные симптомы

Респираторные симптомы обычно наблюдаются только в рамках генерализованной реакции, а в изолированном виде требуют пересмотра диагноза ПА. Теоретически, пищевая и респираторная аллергии могут быть тесно связаны, о чем свидетельствует, например, синдром пыльца-пища или доказанная корреляция между наличием у ребенка аллергии на яичный белок и коровье молоко и риском развития бронхиальной астмы в будущем [46].

Симптомы со стороны верхних дыхательных путей - выделения из носа, заложенность и чихание - как проявления ПА встречаются реже, чем нижних дыхательных путей (свистящее дыхание, отек гортани). Как правило, они наблюдаются в сочетании с глазными, кожными или гастроинтестинальными симптомами. Назальные симптомы встречаются у больных с анафилаксией. С другой стороны, острый красный перец вызывает ринорею из-за содержащегося в нем капсаицина, стимулирующего волокна сенсорных нервов, которые высвобождают тахикинины и другие нейропептиды. Хорошо известно, что основные признаки непереносимости алкоголя – это заложенность носа и покраснение кожи.

Связь ПА и бронхиальной астмы достоверно прослеживается в трех случаях [47]. Во-первых, бронхиальная астма может быть одним из проявлений аллергической реакции на пищу, особенно, у младенцев. Также пищевые добавки, как сульфиты и глютамат натрия, предположительно счи-

таются триггерами бронхиальной астмы. Вдыхание некоторых пищевых аллергенов (особенно, рыбы, креветок, яиц) может стать потенциальной причиной астматических симптомов, а вдыхание пшеничной муки – причиной профессиональной астмы у пекарей. Во-вторых, пациенты с бронхиальной астмой и сопутствующей ПА имеют наиболее высокий риск развития пищевой анафилаксии при потреблении причинно-значимого аллергена. В-третьих, сенсibilизация к пищевым аллергенам и клинически проявляющаяся ПА часто предшествуют развитию бронхиальной астмы — так называемый «атопический марш» предполагает генетическую взаимосвязь обоих заболеваний. Полиморфизм генов, кодирующих протеины, которые участвуют в поддержании барьерной функции кожи, рассматривается фактором риска развития ПА у больных, страдающих бронхиальной астмой. В-четвертых, ПА может персистировать (например, аллергия на арахис и орехи) даже в тех случаях, когда у больного уже развилась бронхиальная астма. Наконец, обострение астмы у больных с сезонным аллергическим ринитом на пыльцу деревьев и трав, может быть связана с ПА из-за перекрестной реактивности sIgE пыльцы и некоторых пищевых продуктов (синдром пыльца-пища) [47]. Описаны случаи появления бронхоспазма при вдыхании аллергенов во время приготовления пищи (пары молока, рыбы). Недавно был описан случай тяжелого бронхоспазма у больного после обработки цедры апельсина [48].

У детей с аллергией на более чем один пищевой продукт, статистически достоверно чаще отмечались в анамнезе госпитализации по поводу обострений астмы, обращения в отделения скорой помощи и использование оральных стероидов [49]. Известно, что у больных бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию к аллергенам рыбы, морепродуктов и арахиса, риск развития приступа астмы и анафилаксии наиболее высокий.

По результатам ППТ, ~5-10% больных бронхиальной астмой могут реагировать на некоторые пищевые продукты возникновением хрипов в легких. Описаны случаи появления бронхоспазма даже при вдыхании аллергенов во время приготовления пищи (пары молока, рыбы). Однако ПА является очень редким триггером хронической астмы или круглогодичного аллергического ринита.

Синдром Гейнера - легочный гемосидероз, вызванный молоком, довольно редкое заболевание, которое характеризуется хроническим каш-

лем, одышкой, эпизодами свистящего дыхания, повышением температуры, кровавой мокротой, что приводит к железодефицитной анемии. Чаще всего болезнь диагностируют у детей в возрасте первого года жизни. Повышенный титр преципитиновых антител к белкам коровьего молока является диагностическим критерием болезни, но его обнаруживают лишь в половине случаев у таких больных.

IV. Глазные симптомы

Изолированно такие симптомы аллергического конъюнктивита, как гиперемия конъюнктивы, отек век и слезотечение при ПА наблюдаются редко.

V. Системные симптомы

Анафилаксия - тяжелая системная аллергическая реакция, которая развивается быстро и может привести к смерти [50]. Самый высокий риск развития анафилаксии отмечают у больных с острой IgE-опосредованной ПА, вызванной физической нагрузкой [2, 51].

Анафилаксия может развиваться у пациента после приема пищи, а также контакта кожи с продуктом, или при вдыхании мельчайших частиц пищи во время ее приготовления. В отличие от анафилаксии, индуцированной лекарственными средствами или ядом насекомых, основным механизмом летальных реакций на пищу почти всегда является остановка дыхания (изолированно сердечно-сосудистый коллапс встречается редко). Гастроинтестинальные проявления имеют место в 41% случаев. Би-фазный или затяжной характер реакции более распространены также при пищевой анафилаксии [51].

Как известно, современные клинические критерии диагностики анафилаксии включают следующие проявления (наличие сниженного артериального давления (АД) не являются обязательным) (Табл. 7) [50-52].

Как правило, анафилаксия характеризуется вовлечением двух и более систем (но может только одной, например, кожи; снижением АД или нарушением сознания) («правило двойки»: в течение первых 2 ч, вовлечение двух систем).

Таблица 7. Клинические критерии диагностики анафилаксии

Вероятнее всего, анафилаксия имеет место, если у больного после контакта с аллергеном присутствует один из трех ниже следующих критериев:

1. Острое начало (минуты-несколько часов) с вовлечением кожи, слизистой оболочки или обеих тканей (например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ-гортани-языка) и, по крайней мере, один из следующих:

- респираторные расстройства (напр., одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение ПСВ*, стридор, гипоксия);
- снижение АД* или ассоциированные с ним симптомы дисфункции органа-мишени (например, гипотония, коллапс, недержание мочи).

2. Два или более нижеследующих нарушения, которые появляются вскоре (минуты-несколько часов) после контакта с предположительным аллергеном:

- вовлечение кожи/слизистой оболочек (например, генерализованная крапивница, зуд-гиперемия, отек губ-языка);
- респираторные расстройства (например, одышка, свистящее дыхание, бронхоспазм, снижение ПСВ*, стридор, гипоксия);
- снижение АД или ассоциированные с ним симптомы дисфункции органа-мишени (например, гипотония, коллапс, недержание мочи);
- персистирующие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).

3. Снижение АД после контакта пациента с установленным (известным) аллергеном (минуты-несколько часов):

- у детей: низкое систолическое АД (в зависимости от возраста) или его снижение > 30% по сравнению с исходным систолическим АД**;
- у взрослых: систолическое АД < 90 мм рт. ст. или его снижение > 30% от базального индивидуального уровня.

* ПСВ – пиковая скорость выдоха.

** Низкое систолическое АД для детей определяется как: <70 мм рт. ст. в возрасте от 1 месяца до 1 года; < 70 мм рт. ст. + [2 x возраст] - для возраста 1-10 лет; < 90 мм рт.ст. - от 11 до 17 лет. Нормальная частота сердечных сокращений колеблется от 80 до 140 уд/мин в возрасте 1-2 года, от 80 до 120 уд/мин в возрасте 3 лет и 70-115 уд/мин после 3-х лет.

К сожалению, в общей практике все еще имеет место неспособность некоторых врачей вовремя распознать анафилаксию, особенно, если у больного отсутствуют кожные проявления. Анафилаксию можно пропустить также, если не измерить пациенту АД (в педиатрической практике для его правильного измерения необходимо иметь манжеты, соответствующие возрасту детей). Врачи должны ориентироваться на возрастные критерии диагностики артериальной гипотензии и тахикардии.

Обычно симптомы анафилаксии развиваются в течение нескольких минут после приема пищи, иногда - через 30 мин (до 2 ч и позже). Как правило, эпизод анафилаксии не повторяется, однако в ~20% может быть би-фазное течение, когда симптомы рецидивируют через 1-72 ч.

Анафилаксия, вызванная приемом пищевых продуктов, безусловно, считается самым тяжелым проявлением ПА. Кроме того, пища является причиной более 70% всех случаев анафилаксии. В США ежегодно фиксируют 100 летальных исходов, вызванных пищевой анафилаксией. В исследовании, проведенном в Швеции, в качестве таких продуктов доминировали орехи, яйца, сельдерей, пшеница, молоко, подсолнечные семечки. В Великобритании из всех зарегистрированных случаев летальности более 90% были вызваны ПА на различные орехи, морепродукты, овощи, бананы, нектарин; в Сингапуре – «суп из птиц», реже яйцо. В Японии к опасным аллергенам относят также гречневую крупу. Во Франции анафилаксию у взрослых чаще всего вызывали арахис, люпен и гречиха. Анафилаксия на красное мясо свинины, говядины - крайне редкий синдром. Причем у таких больных другие виды мяса (птиц, индюка и рыб) не вызывают такие осложнения. Ученые обнаружили корреляцию между IgE антителами к клещевым протеинам и α Gal, а также у большинства таких пациентов отмечается выраженная аллергическая реакция на противоопухолевый препарат цетуксимаб [2, 32-34]. У пациента через 3-6 ч после приема мяса млекопитающих (говядина, свинина, ягненок) (не позже 10 ч) появляется генерализованная крапивница или явная анафилаксия в виде ангиоотека, крапивницы и гастроинтестинальных симптомов [32-34].

Как правило, тяжелые аллергические реакции на пищевые продукты возникают в ресторанах, кафе, в школах и очень редко - дома. Это связано с незнанием пациентом ингредиентов меню, часто скрытых или контаминирующих аллергенных компонентов.

Важно помнить о том, что у детей в возрасте до 1 года также может встречаться анафилаксия [52]. Наряду с классическими симптомами анафилаксии, родители отмечают у такого ребенка раздражительность, постоянный плач и сонливость.

По мнению зарубежных исследователей важно признать, что кожные симптомы могут отсутствовать или о них не сообщают врачу в своих жалобах сами пациенты/родители детей (~ в 40-34% пациенты не указывают на крапивницу и отек Квинке).

Таким образом, внезапное появление крапивницы или отека полости рта и глотки, ринорея, кашель, затрудненное дыхание, рвота и нарастающая боль в животе, бледность, повышенная раздражительность, сонливость или гипотензии – все эти и другие симптомы следует тщательно оценить у каждого пациента, особенно, страдающего аллергией.

Продукты, вызывающие «идиопатическую анафилаксию»: анис, подсолнечник, сельдерей, лен, хмель, горчица, грибы, креветки, грецкий орех и кешью.

Пищезависимая анафилаксия физической нагрузки — одна из форм ПА и один из вариантов пищевой анафилаксии – впервые описана Maulitz et al. в 1979 году у больного с ПА на моллюски [53]. Для развития подобной IgE-опосредованной анафилактической реакции требуется хронологическая последовательность воздействия двух факторов (при раздельном – реакция не развивается): после употребления в пищу (в основном в течение 2 ч) определенного аллергенного продукта (чаще всего, это моллюскообразные, сельдерей) и интенсивной физической нагрузки (игра в футбол, теннис, аэробика, танцы, катание на лыжах и т.п.) у пациента развивается анафилаксия [2, 54-56]. Другие провоцирующие факторы риска - прием НПВП (аспирин) перед тренировкой, экстремальные условия окружающей среды (холод, тепло) [54]. Симптомы могут появиться даже при разгребании листьев, во время разминки и т.д. (причем, не каждый раз).

В Японии распространенность пище-зависимой анафилаксии физической нагрузки составила 0,0085% (1 случай на 12 000 человек); чаще всего она встречалась среди старшеклассников и студентов (в соотношении мужчины и женщины 4:1) [2]. В 55% случаев причиной болезни были моллюски, в 45% - пшеничные продукты. Описан случай анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, после приема коровьего молока, помидор, пшеницы, винограда, орехов,

персиков, яйца, апельсин, яблок, фундука, сыра, капусты, каштан, риса, фисташек, кукурузы, перца, горчицы, ячменя, лука, арахиса, рыбы, улиток, свинины, говядины, курицы / индейки, грибов, гречихи, алкоголя [53-56]. Пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, развивается при приеме продуктов, способных вызвать ОАС (например, помидоры, сельдерей, клубника, пшеница, персики).

Обычно клинические симптомы появляются в течение 30 мин от начала физических нагрузок. Ouefaras B. и Bahna S. описали пациента, у которого анафилаксия с потерей сознания развилась через 5 ч после тренировки и приема пищи [57]. Результаты прик-тестов были положительными (4+) на пшеницу и отрицательными на 41 других пищевых продукта; сывороточный уровень триптазы через 2 ч после анафилаксии повышен, другие результаты лабораторных исследований оставались без отклонений. Этот случай демонстрирует замедленный тип реакции, что может быть непредсказуем и представлять опасность для жизни. Таким больным целесообразно избегать употребления пищевых аллергенов и физической нагрузки, по крайней мере, в течение 4-6 ч до и после приема пищи [54-57].

В целом симптомы при пище-зависимой анафилаксии физической нагрузки аналогичны вышеперечисленным и ничем не отличаются от анафилаксии, индуцированной другими причинами (пищей или ядом перепончатокрылых насекомых). В начале у больного обычно появляется зуд или покалывание в конечностях, затем - генерализованный зуд, крапивница и ангионевротический отек. Кашель, затруднение дыхания, свистящее дыхание с нарушениями спирометрических показателей встречаются чаще (примерно в 50% случаев), в то время как ринит, осиплость голоса и одышка - реже. В 25-30% случаев больные отмечают потливость, рвоту, головную боль, головокружение, коллапс и синкопе [54]. Некоторые пациенты испытывают повторные симптомы через 24-48 ч (би-фазная анафилаксия). В литературе есть сообщения об уменьшении эпизодов анафилаксий со временем, однако полное разрешение болезни маловероятно.

Термин «аллергия на пшеницу, индуцированная физической нагрузкой» (синоним «анафилаксия на пшеницу, индуцированная физической нагрузкой») используют для описания конкретного вида пищевой анафилаксии, связанной с употреблением пшеницы [2, 55-57]. Причиной болезни у детей и взрослых ученые считают

аллерген пшеницы ω -5 глиадин. Однако sIgE к ω -5-глиадину обнаруживают у больных ПА (немедленная аллергическая реакция на пшеницу), а также при АтД, что требует дифференцированного подхода при лечении этих болезней.

Adachi Y. et al. описали пациента с подозрением на анафилаксию на пшеницу, индуцированную физической нагрузкой, однако при его аллергологическом обследовании в сочетании с провокационным пищевым тестом причиной болезни были клещи домашней пыли *D. farinae*, которые загрязняли муку [58].

Токсические и другие виды непереносимости пищи

Токсические реакции развиваются после употребления пищевых продуктов, содержащих в виде примесей токсические вещества. В пище могут присутствовать: натуральные токсины (например, грибы, фрукты, ягоды, косточки фруктов, которые могут содержать цианиды): токсины, образующиеся в процессе приготовления пищи (например, недоваренные бобы содержат гемагглютинины, компот из вишни с косточкой или из абрикоса с косточкой может содержать цианид); токсины, полученные при загрязнении пищи (например, афлатоксин плесени содержится в сырах, хлебных злаках, крупах, сое; морские водоросли, которыми питаются рыба и моллюски; рыбы могут содержать токсины сигуатеры и др.) и т.п. [1, 44, 45].

Скумброидоз (отравление скумбрией, тунцом) - так называемое отравление гистамином рыб, клинически напоминает ПА. Недостаточное охлаждение рыбы способствует продукции гистамина бактериями, что приводит к увеличению уровня свободного гистидина в рыбе. Через несколько часов после приема такой рыбы у больного появляются рвота, тошнота, уртикарная сыпь, диарея, гипотензия, тахикардия. Для подтверждения диагноза необходимо определить концентрацию гистамина в крови.

Диагноз отравления сигуатерротоксином основан на совокупности симптомов, которые могут появиться в течение 15 мин или в конце суток (редко) после приема в пищу некоторых видов тропических рифовых рыб. Тяжесть симптомов нарастает в течение 4-6 часов. Симптомы болезни многочисленны, но обычно вовлекаются три основные системы: ЖКТ, неврологическая и сердечно-сосудистая.

Желудочно-кишечные симптомы чаще появляются первыми, длятся 1-2 дня и включают: боль в животе, тошноту, рвоту, диарею;

Неврологические симптомы очень разнообразны и, порой, выглядят странными: парестезии языка и периоральной области; болезненные парестезии конечностей; парадоксальное изменение температуры: например, холодные предметы кажутся теплыми, а горячие – холодными (такое восприятие, скорее всего, является результатом интенсивной деполяризации нервов); зубная боль при здоровых зубах; зуд, артралгии, миалгии, слабость, атаксия, головокружение, паралич дыхания, кома. Симптомы могут быть легкими или жизнеугрожающими, начинаются в течение нескольких часов до 3 дней после приема пищи и могут быть стойкими, до нескольких недель и месяцев.

Сердечно-сосудистые симптомы встречаются реже, но могут быть тяжелыми. Они обычно проходят в течение 2-5 дней. Симптомы: слабость, головокружение, брадикардия, гипотензия.

Другие особенности болезни: одышка, потливость, слюнотечение, озноб, ригидность затылочных мышц и зуд кожи.

Анизакидоз – заражение нематодными паразитами, содержащимися в рыбах, креветках, анчоусах. Клинические симптомы разнообразны: от боли в животе, тошноты, рвоты до анафилаксии, крапивницы.

Несколько слов о клинических проявлениях неблагоприятных реакций на другие пищевые продукты.

У больных с аллергией на латекс описан синдром «латекс-фрукты». Выделяют два варианта течения аллергии на латекс: пациенты, у которых есть клинически и серологически подтвержденная аллергия на латекс и фрукты/овощи; 2-я группа - пациенты с аллергией на фрукты/овощи и/или пыльцу по данным серологических исследований, но без клинических проявлений на латекс [59].

Пищевые добавки в виде пищевых красителей, консервантов, загустителей [60], нитратов, нитритов, сульфатов и т.п., также способны оказывать аллергическое и токсическое действие на человека.

Специи могут вызвать IgE-опосредованные (крапивница, ангионевротический отек; ринорея; конъюнктивит; одышка, анафилаксия) и замедленные реакции I и IV типов (периоральный дерматит; стоматит; аллергический контактный дерматит; системный аллергический контактный дерматит) [60]. Описаны случаи профессионального аллергического контактного дерматита на корицу, чеснок. Местная реакция на чеснок возникает через ~ 20 мин, замедленная реакция - по-

сле 24 ч. Недавно испанские ученые сообщили о случае анафилаксии на чеснок после приема соуса у пациента среднего возраста, с моноенсибилизацией без атопии или профессионального контакта с чесноком. Перекрестной реактивности между чесноком и другие члены семейства лилейных (лук и лук-порей) не выявлена.

Подведем итог. В таблице 8 суммированы клинические проявления побочных реакций на пищу [1].

Пищевая непереносимость

Данная неблагоприятная реакция на пищевые продукты не связана с иммунной системой. К пищевой непереносимости относят, например, непереносимость лактозы и фруктозы. Другие продукты, которые могут вызвать объяснимые реакции у более чувствительных лиц (которые не имели бы место у других людей), если их не принимать в избытке, включают кофеин в напитках, тирамин или другие вазоактивные амины, найденные в сырах [1, 62].

Большинство случаев пищевой непереносимости трудно объяснить. Симптомы могут сохраняться в течение нескольких часов после потребления пищи и длиться до нескольких дней. Выявить причинно-значимый продукт может быть сложным, особенно, если в реакции участвуют и пищевые добавки (например, глутамат натрия и сульфиты). Более того, респираторные симптомы (ринит, крапивница и отек Квинке), индуцированные реакцией пищевой непереносимости, похожи на те, что возникают при истинной ПА. Однако, в отличие от IgE-опосредованного типа ПА, симптомы при пищевой непереносимости появляются постепенно, сохраняются длительно, а результаты IgE-тестов отрицательны [1, 62]. Другие симптомы пищевой непереносимости - желудочно-кишечные расстройства, головные боли и мигрень, усталость, поведенческие изменения. Вместе с тем, подобные симптомы часто обнаруживают также при синдроме раздражения кишечника и фибромиалгии [61]. У некоторых людей восприятие пищевой непереносимости может быть преувеличено (особенно в группе больных с психическими нарушениями).

Заключение

Суммируя вышесказанное, приведем заключение экспертов США по клиническим проявлениям неблагоприятных реакций на пищу (Табл. 8) [1]. Как видим, симптоматика ПА весьма разнообразна: от легких кожных выс-

Таблица 8. Специфические аллергические состояния, вызванные пищей [1]

Патология	Заболевание	Ключевые особенности	Наиболее частые причины
IgE- опосредованные (острое начало)	Острая крапивница / отек Квинке	Обычно пища вызывает острую крапивницу (20%), но редко – хроническую.	В первую очередь, «основные аллергенные продукты» (см. текст).
	Контактная крапивница	Прямой контакт с кожей приводит к ее поражению. Реже это связано с прямым высвобождением гистамина (неиммунологические механизмы)	Много разных продуктов.
	Анафилаксия	Быстро прогрессирующая реакция с вовлечением многих систем организма (включая в том числе сердечно-сосудистую недостаточность).	Любой продукт, но чаще всего - арахис, орехи, моллюски, рыба, молоко и яйцо
	Пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой	Пища вызывает анафилаксию, только если ее прием следует до физических упражнений (напр., футбол, теннис, аэробика и т.п.)	Наиболее часто связывают с пшеницей, моллюскообразными и сельдереем
	ОАС (синдром «пыльца-пища»)	Умеренный зуд и отек в полости рта; редко анафилаксия (1%-2%). Может усилиться после сезона цветения	Сырые фрукты / овощи; как правило, в приготовленном виде их переносимость хорошая. Примеры: береза → яблоко, персик, груша, морковь; амброзия → дыня
	Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность	Моментальная рвота, боль в животе	Основные аллергены
Комбинированные IgE- и клеточно-опосредованные механизмы (отсроченное начало / хроническое течение)	АтД	Связаны с ПА у ~ 35% детей с умеренной и тяжелой степенью тяжести	Основные аллергены, в частности, яйцо, молоко
	ЭоЭ	Трудности при кормлении; симптомы рефлюкса; рвота; дисфагия	Много различных продуктов
	Эозинофильный гастроэнтерит	Зависит от мест (а) / степени эозинофильного воспаления; возможные: асцит, снижение массы тела, отеки	Много различных продуктов
Клеточно-опосредованные механизмы (отсроченное начало / хроническое течение)	Синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами	В первую очередь поражает грудных детей; при хроническом воздействии: рвота, диарея, плохая прибавка в росте, вялость; при повторном введении после элиминации: через 2 ч - рвота, диарея, артериальная гипотензия (15%)	Коровье молоко, соя, рис, овес, мясо
	Синдром аллергического проктоколита, индуцированный пищевыми протеинами	Примесь слизи в кале, кровавый стул у младенцев	Молоко (при кормлении грудью)
	Аллергический контактный дерматит	Часто из-за профессионального воздействия химических веществ, эфирных масел. Системный контактный дерматит из-за приема пищи (редкий вариант)	Специи, фрукты, овощи
	Синдром Гейнера	Инфильтраты в легких, задержка в росте, железодефицитная анемия	Коровье молоко

паний до тяжелой жизнеугрожающей реакции. Безусловно, диагноз ПА ставят на основании анамнеза болезни, консультации аллерголога-иммунолога и данных аллергологического обследования пациента. Врач должен учитывать также воздействие сопутствующих заболеваний и ко-факторов (физическая нагрузка; прием НПВП, алкоголя; инфекции и т.п.) [63]. При постановке диагноза следует исходить из современной классификации ПА.

Вовлечение многих органов и систем указывает на актуальность правильно проведенной дифференциальной диагностики предполагаемой ПА с другими заболеваниями со схожей клинической симптоматикой. В этом процессе важное место занимает, прежде всего, правиль-

ное аллергологическое обследование каждого такого пациента.

Отсутствие диагноза, выставленного врачом, может привести к ухудшению понимания рисков ПА, особенно, если учесть тот факт, что предыдущие реакции не обязательно могут предсказать тяжесть будущих реакций [62]. Кроме того, без официального диагноза, пациент не будет получать вовремя правильное лечение (особенно, это касается назначения адреналина), что приведет к повышению риска летальности при случайной экспозиции аллергена. Наконец, не исключено, что родители детей с ПА будут ограничивать питание или, наоборот, с неправильным рациональным повысят риск реакции на истинные пищевые аллергены [62].

Литература

- Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:906-20.
- Sampson H., Aceves S., Bock A. et al. Food allergy: A practice parameter update—2014. *Ibid.*, 2014;134:1016–25.
- Silva D., Panesar S., 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.
- Perry T., Pesek R. Clinical manifestations of food allergy. *Pediatr Ann.* 2013;42:96–101.
- Church M., Weller K., Stock P., Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:1–8.
- Hesselmar B., Eriksson B., Aberg N. Urticaria is associated with birch-pollen sensitization. *Ibid.*, 2007;18: 692-95.
- Parker A., Pinson M., Woltmann W., Gomez R. Fixed food eruption caused by peanut and cashew: A case report and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:119–22.
- Lim W., Kim D., Jin S. et al. A case of fixed drug eruption due to doxycycline and erythromycin present in food. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:337–39.
- Chinuki Y., Takahashi H., Dekio I. et al. Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis.* 2013;68:86-93.
- Doyen V., Leduc V., Corazza F. et al. Protein contact dermatitis and food allergy to mare milk. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:390-91.
- Hernández-Bel P., de la Cuadra J., García R., Alegre V. Protein contact dermatitis: review of 27 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:336-43.
- Buyuktiryaki B., Sekerel B. Is It Food Allergy or Frey Syndrome? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:269–70.
- Katta R., Schlichte M. Diet and Dermatitis: Food Triggers. *JCAD.* 2014;7:30-36.
- Pfutzner W., Thomas P., Niedermeier A. et al. Systemic Contact Dermatitis Elicited by Oral Intake of Balsam of Peru. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:294-95.
- Мачарадзе Д.Ш. Контактный дерматит на металл. *Лечащий врач.* 2005, №4, с. 54-57.
- Wolverton W., Gada S. Systemic contact dermatitis to ethanol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:195-96.
- Мачарадзе Д.Ш. Особенности реакций на алкоголь. *Лечащий врач.* 2014, №4, с. 18-24.
- Quercia O., Zoccatelli G., Stefanini G. et al. Allergy to beer in LTP-sensitized patients: beers are not all the same. *Allergy.* 2012;67:1186-89.
- Халиулин Ю. Г., Урбанский А. С. Современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии дерматозов (учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей). Кемерово: КемГМА, 2011:130–31.
- Randhawa S., Bahna S. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9:278-83.
- Gutermuth J., Kristof S., Ollert M. et al. Chronic palpable purpura mediated by kiwi antigen Act c 1-induced immune complex vasculitis. *Allergy.* 2011;66:982-84.
- Werfel T., Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4:379–85.
- Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего? *Лечащий врач.* 2013, № 5, с. 24-30.
- Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A., Camargo C. Age-Related Patterns in Clinical Presentations and Gluten-Related Issues Among Children and Adolescents With Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012;3:e9.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–60.
- Meyer R., Fleming C., Ortega-Dominguez G. et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J.* 2013;6 (1):13.
- Florin-Dan Popescu. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol.* 2015; 5:31-50.
- Motala C. Gastrointestinal syndromes in food allergy. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2008;21:76-79.
- Мачарадзе Д.Ш. Кожные пробы. Методическое пособие. Берест-Пресс. 2013, с. 107.

30. Webber C., England R. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2010;104:101-07.
31. Lombardi C., Passalacqua G., Canonica G. The functional connection between oral allergy syndrome and united airways disease assessed by oral challenge. *Ibid.*, 2012;108:30-33.
32. Commins S., Satinover S., Hosen J. et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:426-33.
33. Posthumus J., James H., Lane Ch. et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *Ibid.*, 2013;131:923-25.
34. Янаева-Адаева Х., Муслимова З.А., Мачарадзе Д.Ш. Аллергия на мясо. Клинические случаи. *Лечащий врач.* 2015, №2, с. 38-41.
35. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015, 114 (2), с.52-59.
36. Ekinun N., Munsayac K., Pelletier A., Wilkins T. Eosinophilic Gastroenteritis Presenting with Severe Anemia and Near Syncope. *Am Board Fam Med.* 2012;25:913-8.
37. Ko H., Morotti R., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1277-85.
38. Jarvinen K., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2013;1:317-22.
39. Sopo M., Iacono D., Monica G., Giovannac M. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2014;14:240-45.
40. 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;127:647-53.
41. Fernandes B., Boyle J., Gore, C. et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *Ibid.*, 2012;130:1199-1200.
42. Hagel A., de Rossi T., Zopf Y. et al. Small-bowel capsule endoscopy in patients with gastrointestinal food allergy. *Allergy.* 2012;67:286-92.
43. Guajardo J., Plotnick L., Fende J. et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002;141:576-81.
44. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии. Изд. «Фармарус Принт», Москва, 2005, с. 28.
45. Randhawa S., Bahna S. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2009;9:278-83.
46. Woods R., Thien F., Raven J. et al. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 88:183-89.
47. Van Ree R., Muraro A. Food allergy and asthma. *Global atlas of asthma.* 2013, 100-101.
48. Felix R., Martorell Ch., Martorell A. et al. Induced bronchospasm after handling of orange flavedo (zest). *J Allergy Clin Immunol.*, 2013;131:1423-25.
49. Wang J., Visness C., Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *Ibid.*, 2005;115:1076-80.
50. Sampson H., MuÑoz-Furlong A., Campbell R. 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. *Ibid.*, 2006;117:391-97.
51. Мачарадзе Д.Ш. Анафилаксия и некоторые факторы ее риска. *Лечащий врач.* 2012, №4, с. 42-47.
52. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O. et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:233-38.
53. Maulitz R., Pratt D., Schocket A. Exercise induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.*, 1979;63:433-34.
54. Povesi Dascola C., Caffarelli C. Exercise-induced anaphylaxis: A clinical view. *Ital J Pediatr.* 2012;38:43-50.
55. Gordins P., McLean-Tooke A., Spickett G. The Role of Omega-5 Gliadin-Specific IgE Test in Diagnosing Exercise-Induced Wheat Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:93-94.
56. Ito K., Fulamura M., Borres M. et al. IgE antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy.* 2008;63:1536-42.
57. Oyefara B., Bahna S. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:64-66.
58. Adachi Y., Itazawa T., Okabe Y. et al. A Case of Mite-Ingestion-Associated Exercise- Induced Anaphylaxis Mimicking Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162:181-83.
59. Nucera E., Rizzi A., Buonomo A. et al. The clinical meaning of positive latex sIgE in patients with food/pollen adverse reactions. *Int J Immunopathol Pharmacol.*, 2012;25: 445-53.
60. Титова Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные аллергены. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2008; №2: 41-46.
61. Chen J., Bahna S. Spice allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:191-99.
62. Turnbull J., Adams H., Gorard D. The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:3-25.
63. Cardona V, Luengo O, Garriga T. et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy.* 2012;67:1316-8.

Сведения об авторе:

Мачарадзе Дали Шотаевна - Врач аллерголог-иммунолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии РУДН.

e-mail: dalim_a@mail.ru

Поступила 22.10.2015 г.