

СОДЕРЖАНИЕ

Авторы	9
Предисловие	11
Глава 1. Генетика и эпидемиология аллергических заболеваний.	13
<i>Russel J. Hopp, D.O</i>	
Глава 2. Иммунология и патофизиология аллергических заболеваний	27
<i>Maurice E. Hamilton, M.D</i>	
Глава 3. Аллергены окружающей среды	49
<i>Sarah Kuhl, M.D., Ph.D</i>	
Глава 4. Обследование при подозрении на аллергические заболевания	63
<i>Kristina Hoffman Philpott, M.D., и Joshua S. Jacobs, M.D</i>	
Глава 5. Аллергический ринит	83
<i>Gordon Garcia, M.D.</i>	
Глава 6. Бронхиальная астма	97
<i>Nicholas J. Kenyon, M.D., и Samuel Louie, M.D.</i>	
Глава 7. Синусит	113
<i>E. Bradley Strong, M.D.</i>	
Глава 8. Крапивница и отек Квинке	127
<i>Massoud Mahmoudi, D.O., Ph.D., и Stanley M. Nagawa, M.D.</i>	
Глава 9. Атопический дерматит	141
<i>Rosemary Hal let, M.D.</i>	
Глава 10. Аллергические заболевания глаз	155
<i>Mark Zlotlow, M.D.</i>	
Глава 11. Анафилаксия	177
<i>Arif M. Seyal, M.D.</i>	
Глава 12. Сывороточная болезнь	191
<i>James C. Leek, M.D.</i>	
Глава 13. Пищевая аллергия и непереносимость пищи	195
<i>Suzanne S. Teuber, M.D.</i>	
Глава 14. Аллергия к ядам насекомых	213
<i>Rahmat Afrasiabi, M.D.</i>	
Глава 15. Лекарственная аллергия	223
<i>Bruce T. Ryhal, M.D.</i>	

Глава 16. Аллергический альвеолит и аллергический бронхолегочный аспергиллез	237
<i>Robert D. Watson, Ph.D., M.D.</i>	
Глава 17. Первичные иммунодефициты	251
<i>Richard S. DeMera, M.D.</i>	
Глава 18. Десенсибилизация	269
<i>Massound Mahmoudi, D.O., Ph.D., и Stanley M. Nagawa, M.D.</i>	
Глава 19. Альтернативная медицина	279
<i>Katherine E. Gundling, M.D.</i>	
Глава 20. Системный мастоцитоз	289
<i>Christopher Chang, M.D., Ph.D.</i>	

2. ИММУНОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Maurice E. Hamilton, M.D.

1. Опишите физические свойства иммуноглобулинов.

Имуноглобулины — это гетерогенная группа гликопротеинов, составляющих приблизительно 20% всех белков сыворотки. При электрофорезе белков сыворотки они передвигаются вместе с гамма- и, в меньшей степени, бета-глобулинами.

Все иммуноглобулины состоят из двух одинаковых тяжелых (H) и двух одинаковых легких (L) цепей, ковалентно соединенных дисульфидными связями между остатками молекул цистеина. Каждая цепь на N-конце содержит последовательность аминокислотных остатков, характеризующуюся большой вариабельностью. Эта группа аминокислот называется вариабельным участком (V). На C-конце находится аминокислотная последовательность с менее выраженной вариабельностью — константный (C) участок.

В каждой цепи содержатся глобулярные участки, называемые доменами: домены легких цепей обозначают V_L и C_L , а домены тяжелых цепей — V_H , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , C_{H4} . Сегмент тяжелых цепей между двумя константными доменами, C_{H1} и C_{H2} , образует шарнирный (гибкий) участок.

2. На какие фрагменты папаин и пепсин расщепляют молекулы иммуноглобулинов?

Обработка иммуноглобулинов папаином приводит к расщеплению молекулы на N-конце; при этом происходит разрыв дисульфидных связей, соединяющих тяжелые цепи. В результате получаются два антигенсвязывающих фрагмента — Fab. Каждый Fab-фрагмент состоит из легкой цепи, доменов тяжелой цепи V_H и C_{H1} и кристаллизуемого фрагмента F_c , включающего в себя C-концы тяжелых цепей. Пепсин расщепляет тяжелые цепи между дисульфидными мостиками, связывающими эти цепи с их C-концами. В результате получаются двухвалентные антигенсвязывающие фрагменты $F(ab')_2$, каждый из которых содержит два Fab-участка, и шарнирный участок с интактными дисульфидными связями. Кроме того, образуется небольшое количество коротких пептидов.

3. Опишите участок связывания антигена и его роль в антительной реакции.

Аминокислоты вариабельных участков тяжелых и легких цепей формируют участок связывания антигена. Это гипервариабельные участки тяжелых и легких цепей молекулы Ig.

Связывание антигена иммуноглобулином приводит к конформационным изменениям в константных участках тяжелых цепей. Эти изменения позволяют C-концу связываться с F_c -рецепторами на поверхности лимфоцитов и макрофагов, а также с первым компонентом комплемента — $C1q$.

4. Чем аллотипы иммуноглобулинов отличаются от идиотипов?

Аллотипы образуются вследствие малого полиморфизма или аллельных вариаций последовательности аминокислот (обычно это замена единственной аминокислоты) в константных участках тяжелых и легких цепей. Эти вариации наследуются согласно законам Менделя. Аллотипия не нарушает и не изменяет функции иммуноглобулинов. Аллотипы Gm, Am и Inv связаны с γ -, α - и κ -легкими цепями соответственно.

Термином «идиотип» обозначают антигенные детерминанты внутри вариабельных участков тяжелых и легких цепей. Эти детерминанты могут включать в себя участки связывания антигена (особенно гипервариабельные). Одинаковые идиотипы структурно различных иммуноглобулинов называют общими или перекрестно реагирующими идиотипами, в то время как идиотипы близкородственных антител называют индивидуальными (или частными) идиотипами.

5. Каковы взаимоотношения между антиидиотипическими антителами и антигенами?

Полагают, что некоторые антиидиотипические антитела напоминают исходные антигены, которые индуцировали образование антитела. Таким образом, если участок связывания антигена представляет собой негативный «отпечаток» антигена, то антиидиотипическое антитело, направленное против участка связывания антигена, может представлять собой «зеркальное отражение» участка связывания антигена, т.е. сам исходный антиген. Антиидиотипические антитела могут модулировать иммунный ответ и участвуют в образовании патологических иммунных комплексов.

6. Как классифицируют легкие цепи?

По антигенным различиям константных участков легкие цепи подразделяют на λ , (лямбда) и κ (каппа)-типы. У человека соотношение κ/λ составляет приблизительно 2:1.

7. По каким структурным свойствам классифицируют иммуноглобулины?

На основе структурных различий константных участков тяжелых цепей иммуноглобулины разделяют на 5 классов (изотипов) — IgG, IgA, IgM, IgD и IgE — каждый из которых характеризуется тяжелыми цепями типа γ (гамма), α (альфа), μ (мю), δ (дельта) и ϵ (эпсилон) соответственно. IgG, IgA и IgM, в свою очередь, подразделяются на подклассы в зависимости от антигенных различий в структуре СН-участков (например, IgG1–IgG4, IgA1 и IgA2).

8. Опишите структурные различия между классами иммуноглобулинов.

Мю- и эпсилон-цепи состоят из 5 доменов (V_H , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} и C_{H4}), а гамма- и альфа-цепи — из 4 доменов (V_H , C_{H1} , C_{H2} и C_{H3}).

IgG, IgE и IgD существуют только в форме мономеров, состоящих из 2 тяжелых и 2 легких цепей, а IgA и IgM представлены также полимерными формами. В крови IgA представлен как мономерными, так и димерными формами. IgA секретируется в виде димера, включающего цепь J и секреторный фрагмент, синтезируемый эпителиальными клетками. IgM секретируется в виде пентамера, состоящего из 5 цепей молекул иммуноглобулина, соединенных между собой дисульфидными связями и J-цепью.

Хотя последняя присутствует во всех полимерных иммуноглобулинах, содержащих более 2 молекул, секреторный компонент встречается только в молекулах IgA.

9. Какова относительная доля каждого класса иммуноглобулинов в периферической крови?

В норме IgG составляет около 75% общего количества иммуноглобулинов сыворотки, IgA – 15%, IgM – 10%, IgD – 0,2% и IgE – 0,004%.

10. Опишите функцию иммуноглобулинов каждого класса.

подавляющее большинство антител при вторичных иммунных реакциях представлено иммуноглобулинами класса G. Только IgG способны преодолевать плацентарный барьер. IgG активируют комплемент по классическому пути. Эта способность различна для разных подклассов IgG, будучи наибольшей у IgG3 и IgG1. IgG2 слабо активирует комплемент, а IgG4 вообще не способен с ним связываться. Участок связывания C1q иммуноглобулина G расположен в домене C_H2.

Fc-рецепторы (FcγR) IgG, расположенные, например, на макрофагах, связывают IgG1 и IgG3, соединяясь с C_H3-доменом Fc-участка; таким путем происходят фагоцитоз и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, развивающиеся после связывания определенного антигена. Fcγ-рецепторы также обнаружены на В-клетках, нейтрофилах, базофилах, эозинофилах и тромбоцитах. подавляющее большинство антител, участвующих в раннем иммунном ответе, представлено иммуноглобулинами класса M. Эти иммуноглобулины первичного ответа экспрессируются на поверхности В-клеток и наиболее эффективно связываются с комплементом (для запуска этого механизма достаточно связывания антигена всего лишь одной молекулой антитела).

IgA является основным классом секреторных иммуноглобулинов. IgA содержится в слезной жидкости, слюне и секрете слизистых, обеспечивая местную защиту от внедрившихся патогенных микроорганизмов.

IgD, подобно IgM, функционирует как рецептор антигенов, связанный с мембраной В-лимфоцитов. Некоторые данные указывают на то, что связывание IgD с антигеном, возможно, стимулирует созревание В-лимфоцитов. Кроме того, поверхностный IgD может подавлять реакцию развития толерантности В-лимфоцитов. Иммуноглобулины класса E представлены антителами, состоящими из мономеров с молекулярным весом 190 000 дальтон. После связывания IgE со специфическим антигеном Fc-фрагменты иммуноглобулинов E связываются с эффекторными клетками и играют ключевую роль в опосредовании аллергических реакций и цитотоксичности при паразитарных инвазиях.

11. Каковы локализация и кинетика выработки IgE?

Плазматические клетки, вырабатывающие IgE, расположены главным образом в лимфоидной ткани дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Самые высокие концентрации IgE обнаружены в небных миндалинах и аденоидах. Время полужизни IgE в крови равно всего лишь 2–3 сут, а в коже – приблизительно 14 сут.

12. Какие цитокины регулируют синтез IgE?

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) и ИЛ-13 – два цитокина, способные индуцировать синтез IgE. ИЛ-4 индуцирует переключение синтеза иммуноглобулинов класса IgM на син-

тез IgG4 и IgE; возможно, эти переключения происходят последовательно. ИЛ-13 также индуцирует переключение синтеза на выработку IgE. ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α , TNF- α) стимулируют опосредованный ИЛ-4 синтез IgE, а интерферон- α (ИФН- α), ИФН- γ , трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-12 подавляют синтез IgE.

13. Опишите рецепторы, с которыми связываются IgE.

Fc-ферменты иммуноглобулинов E связываются с высокоаффинными IgE-рецепторами (Fc ϵ RI), расположенными на поверхности тучных клеток, базофилов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов «ни В, ни Т» и клетках Лангерганса кожи, а также с низкоаффинными рецепторами (Fc ϵ RII или CD23), расположенными на В-лимфоцитах, некоторых Т-лимфоцитах, эозинофилах, моноцитах, макрофагах, фолликулярных дендритных клетках, клетках Лангерганса и тромбоцитах. Высокоаффинные рецепторы IgE образованы α -цепью, β -цепью и двумя γ -цепями. α -цепь связывает IgE, а β - и γ -цепи обеспечивают трансмембранную передачу сигнала активации клетки при связывании IgE с антигеном. Fc ϵ RII — это цепь аминокислот, проходящая через всю мембрану, которая связывает IgE приблизительно в 1000 раз слабее, чем Fc ϵ RI.

ИЛ-4 усиливает экспрессию на поверхности клеток как высоко-, так и низкоаффинных рецепторов. В дендритных клетках ИЛ-4 запускает синтез α -цепи Fc ϵ RI.

14. Как с возрастом изменяется уровень IgE в сыворотке крови?

В-лимфоциты, содержащие IgE, появляются в крови плода на 11-й неделе после зачатия, однако во внутриутробном периоде синтез IgE крайне низок. Уровень IgE в сыворотке повышается после рождения, достигая среднего значения, характерного для взрослого человека, к 3 годам, а максимального уровня — в возрасте 7–14 лет, быстро уменьшаясь после 15 лет. У большинства взрослых, не страдающих аллергией, уровень IgE не превышает 80 МЕ/мл.

15. Какие заболевания связаны с повышенным уровнем IgE в сыворотке?

Уровень IgE повышается при атопических заболеваниях: аллергическом рините, аллергической бронхиальной астме, атопическом дерматите. Уровень IgE коррелирует с тяжестью симптомов аллергического ринита и атопического дерматита. Уровень IgE значительно повышен при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе. Повышение уровня IgE наблюдается при синдроме Вискотта–Олдрича, синдроме гиперглобулинемии E, болезни Ходжкина, острой реакции «трансплантат против хозяина», IgE-миеломе (форма миеломной болезни, при которой происходит клонирование В-клеток, вырабатывающих IgE).

Глистные инвазии круглыми червями (аскаридоз, шистосоматоз, трихинеллез) часто сочетаются с повышением уровня IgE в сыворотке, но он обычно остается нормальным при протозойных инфекциях (амебиаз, гарднеллез, токсоплазмоз), за исключением малярии, вызываемой простейшими рода плазмодиев, при которой уровень IgE в сыворотке крови, как правило, повышается. В большинстве случаев степень повышения IgE в сыворотке не зависит от вида паразита.

16. Откуда происходят тучные клетки?

Тучные клетки образуются из кроветворных клеток-предшественников CD34⁺. Предшественники тучных клеток мигрируют из костного мозга в слизистые обо-

лочки и соединительную ткань, где в результате дифференцировки, стимулируемой фактором стволовой клетки и, возможно, другими медиаторами фибробластов, превращаются в зрелые тучные клетки.

17. Перечислите медиаторы, вырабатываемые тучными клетками.

СИНТЕЗИРУЮТСЯ ПОСТОЯННО	СИНТЕЗИРУЮТСЯ КРАТКОВРЕМЕННО
Биогенные амины	Продукты циклооксигеназы
Гистамин*	Простагландин D2
Нейтральные протеазы	Тромбоксан A2
Триптаза	Продукты липоксигеназы
Химаза	Лейкотриен B4
Карбоксипептидаза A	Лейкотриены C4, D4, E4
Катепсин G	Фактор, активирующий тромбоциты
Гидролазы	Цитокины
Арилсульфатаза	
β-Галактозидаза	
β-Глюкуронидаза	
β-Гексозаминидаза	
Протеогликаны	
Гепарин	
Хондроитинсульфат	
Хемотаксические факторы**	
Хемотаксические факторы нейтрофилов	
Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии	
Цитокины	
ИЛ-4	
TNF-α	

*Гистамин регулирует многие проявления реакций немедленного типа.

**Хемотаксические факторы тучных клеток инициируют реакции замедленного типа.

18. Дайте определение понятия «протеогликан» и назовите их классы, выявляемые в тучных клетках.

Протеогликаны — это макромолекулы, состоящие из белка, с которым ковалентно связаны полисахаридные цепи гликозаминогликана (ГАГ). Присутствие кислого ГАГ объясняет высокое сродство тучных клеток и базофильных гранул к основным красителям, например толуидиновому синему, что проявляется метакромазией. Протеогликаны связывают гистамин, нейтральные протеазы, карбоксипептидазу и, возможно, облегчают упаковку молекул этих веществ в секреторные гранулы.

Гранулы тучных клеток содержат два класса протеогликанов: гепарин- и хондроитинсульфаты. В зрелых тучных клетках легких соотношение гепарина и хондроитина составляет 2:1.

19. Назовите фермент, в наибольших количествах присутствующий в цитоплазматических гранулах тучной клетки.

Главным ферментом цитоплазматических гранул тучной клетки является триптаза — нейтральная протеаза, активная форма которой соединена с гепарином. Триптаза разрывает пептидные и эфирные связи основных аминокислот и участвует в опосредованной IgE кининогеназной активности, свойственной тучным клеткам. Триптаза функционирует так же, как фактор роста гладкомышечных клеток дыхательных путей, эпителиальных клеток и фибробластов. *Триптаза у человека имеется во всех тучных клетках, но отсутствует в клетках других типов.*

20. Каковы уровни изоферментов триптазы в сыворотке крови при мастоцитозе и аллергических заболеваниях?

У человека выявлены 2 формы триптазы: α -триптаза и β -триптаза. α -триптаза — это фермент, постоянно секретируемый тучными клетками. Его уровень в крови отражает количество тучных клеток и может использоваться для диагностики их гиперплазии. Напротив, β -триптаза хранится в секреторных гранулах цитоплазмы тучных клеток и служит индикатором их активации. Поэтому повышение уровня α -триптазы и β -триптазы отмечается соответственно при системном мастоцитозе и анафилаксии. Уровень триптазы в сыворотке крови при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях обычно нормальный.

21. Чем различаются тучные клетки типов ТК_T и типов ТК_{ТХ}?

По содержанию нейтральных протеаз тучные клетки (ТК) подразделяют на ТК_T и ТК_{ТХ}. В цитоплазме ТК_T содержится триптаза, но нет химазы, а ТК_{ТХ} содержат и триптазу, и химазу. Кроме того, ТК_{ТХ} содержат карбоксипептидазу и катепсин G. ТК_T играют главную роль в осуществлении защитных функций организма и составляют более 90% тучных клеток легочных альвеол, эпителия и просвета дыхательных путей. ТК_{ТХ} присутствуют главным образом в подслизистом слое дыхательного тракта и участвуют в новообразовании сосудов и перестройке ткани. Кроме того, ТК_{ТХ} составляют основную массу тучных клеток кожи, синовиальных оболочек и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта.

22. Какие стимулы активируют тучные клетки?

Тучные клетки активируются после присоединения би- или поливалентных антигенов или антител к молекулам IgE, расположенным на поверхности тучных клеток, что приводит к быстрому высвобождению медиаторов и синтезу медиаторов *de novo*. Кроме того, тучные клетки могут активироваться различными биологическими, химическими и физическими факторами: ТК_{ТХ} — компонентами комплемента C3a и C5a (анафилактоксины), основными полипептидами (полиаргинин и полилизин), пептидными гормонами, субстанцией P, рентгеноконтрастными веществами, ионофорезом кальция, лекарствами (опиоидами и мышечными релаксантами), меллитинном пчелиного яда, холодом. Из всех этих неиммунологических стимулов тучные клетки легких у человека активирует только ионофорез кальция.

13. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ПИЩИ

Suzanne S. Teuber, M.D.

1. Как классифицируют побочные реакции на пищу?

Прежде всего побочные реакции на пищу подразделяют на связанные и не связанные с действием токсинов. Первые развиваются у всех употреблявших данный вид пищи в достаточном количестве, чтобы токсин оказал действие. Реакции, не связанные с действием токсинов, обусловлены индивидуальными свойствами организма и подразделяются на иммунные (пищевую аллергию) и неиммунные (непереносимость пищи). В основе непереносимости тех или иных видов пищи лежит действие входящих в них биологически активных веществ, дефицит ферментов или другие, изученные пока механизмы.

Побочные реакции на пищу

Связанные с действием токсинов

Бактериальных энтеротоксинов

Грибковых токсинов

Соланина

Сигватера (отравление рыбами, питавшимися ядовитым планктоном)

Сакситоксина (токсина некоторых двусторчатых моллюсков, крабов и морского планктона)

Токсина не подвергнутых достаточной термической обработке рыб подотряда скумбриевых

Не связанные с действием токсинов

Пищевая аллергия иммунной природы

Реакции, опосредованные антителами IgE

Общая аллергическая реакция немедленного типа разной степени тяжести

Общая пищевая аллергическая реакция немедленного типа, провоцируемая физическим напряжением

Синдром пищевой аллергии

Приступы бронхиальной астмы как реакция на определенные пищевые аллергены

Контактная крапивница

Смешанные, в патогенезе которых участвуют антитела IgE и другие механизмы

Атопический дерматит

Эозинофильный гастроэнтерит

Опосредованные иммунными механизмами, не связанными с IgE

Белковая энтеропатия

Целиакия

Белковый энтероколит

Белковый проктоколит

Герпетиформный дерматит

Синдром Хайнера

*Непереносимость пищи неиммунной природы*Обусловленная дефицитом ферментов

Лактазная недостаточность

Фенилкетонурия

Панкреатическая недостаточность

Обусловленная повышенной чувствительностью к некоторым веществам

Кофеину

Гистамину

Другим вазоактивным аминам

Капсаицину

Этиловому спирту

Метилксантинам

Психологическая

Нервная анорексия

Булимия

Извращения аппетита

Идиосинкразия**2. Насколько распространены пищевая аллергия и непереносимость пищи?**

- Аллергия к тем или иным видам пищи наблюдается у 5–8% детей, непереносимость молока — приблизительно у 2,5% младенцев.
- 1–2% взрослых страдают пищевой аллергией, подтвержденной провокационными пищевыми пробами. Легкая форма пищевой аллергии, так называемая пищевая аллергический синдром, возможно, распространена еще больше. В части случаев остается незарегистрированной.
- При телефонном опросе аллергия к земляному ореху (арахису) и орехам других видов выявлена в 1% семей.
- 25% опрошенных семей вынуждены были внести изменения в питание неподтвержденной «пищевой аллергии» или непереносимости пищи.
- Лактазная недостаточность наблюдается у 25% населения США, а в целом страдают до 75% населения земного шара.

3. Какова клиническая картина пищевой аллергии, опосредованной антителами IgE?

Клинические проявления пищевой аллергии такого рода весьма разнообразны. Часто, особенно при тяжелой аллергии, реакция наступает сразу после контакта с аллергеном со слизистой рта или в первые 1–2 минуты. Обычно она начинается в первые 30 минут, реже — в первые 2 часа после контакта с аллергеном.

Клинические проявления аллергии, опосредованной антителами IgE

СИСТЕМА	ВОЗМОЖНЫЕ ЖАЛОБЫ	ВОЗМОЖНЫЕ СИМПТОМЫ
Кожа	Общий зуд	Гиперемия
	Зуд ладоней и ступней	Крапивница
Глаза	Зуд, слезотечение, отек	Инъекция конъюнктивы
		Периорбитальный отек
Верхние дыхательные пути	Зуд носа, нёба, горла	Насморк
	Заложенность носа	Заложенность носа
	Охриплость голоса	Стридор

Клинические проявления аллергии, опосредованной антителами IgE

СИСТЕМА	ВОЗМОЖНЫЕ ЖАЛОБЫ	ВОЗМОЖНЫЕ СИМПТОМЫ
Нижние дыхательные пути	Свистящее дыхание Одышка	Одышка Обструкция бронхов при спирографии
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота Схваткообразные боли в животе Понос	Рвота Усиленная перистальтика Понос
Половые органы	Зуд во влагалище Зуд мошонки Болезненные сокращения матки	
Сердечно-сосудистая	Ощущение дурноты Резкая слабость Обморок	Гипотония Аритмия Тахикардия
Психический статус	Страх Ощущение смерти	

4. Как диагностируют пищевую аллергию?

- В первую очередь следует обратить внимание на то, в каком возрасте началось заболевание, каковы основные жалобы, через какое время и всегда ли после употребления в пищу предполагаемого аллергена наступает реакция; не страдает ли больной атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, атопическим ринитом или каким-либо другим аллергическим заболеванием. Необходимо иметь в виду и заболевания, включенные в дифференциальную диагностику пищевой аллергии или непереносимости пищи, в частности болезни пищеварительного тракта (грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, пилоростеноз, желчнокаменную болезнь).
- **Объективное обследование.** Особое внимание уделяют состоянию кожи (нет ли атопического дерматита) и состоянию питания.
- **Лабораторные исследования**

Если есть основания предполагать реакцию, опосредованную IgE:

- Скарификационная кожная проба (при тяжелой аллергии ее лучше заменить тестом *in vitro*). Отрицательная кожная проба с антигеном, качество которого не вызывает сомнений, специфична на 95% и позволяет отказаться от диагноза пищевой аллергии, опосредованной IgE.
- Выявление IgE *in vitro* (радиоаллергосорбентный тест, твердофазный иммуноферментный анализ).

Если есть основания предполагать аллергическую реакцию без участия IgE или непереносимость пищи неиммунной природы:

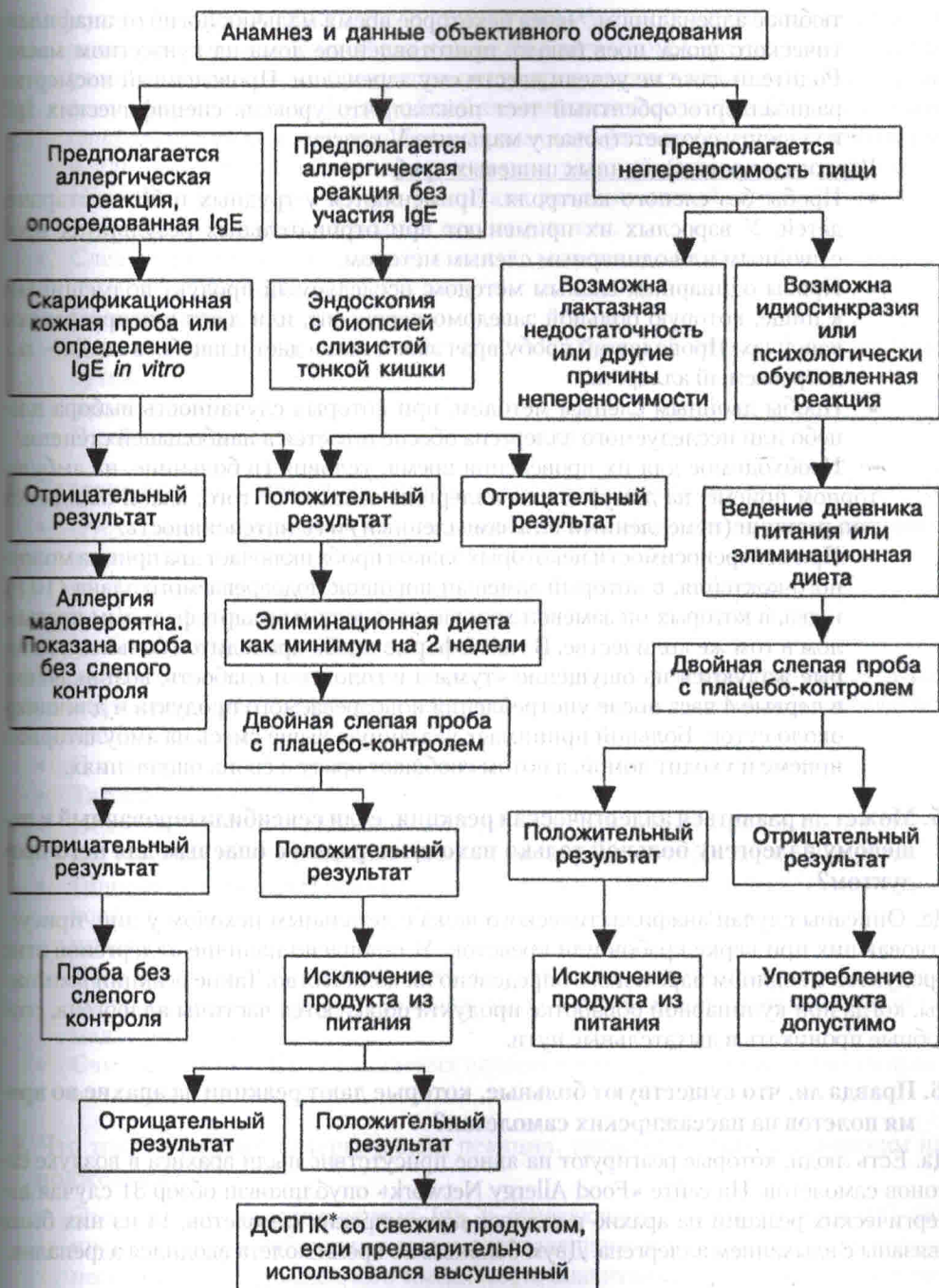
- Определение антиглютеновых антител, чтобы исключить целиакию.
- Определение водорода в выдыхаемом воздухе после приема лактозы для исключения лактазной недостаточности.
- Эндоскопия и биопсия слизистой тонкой кишки.
- **Элиминационная диета.** Обычно исключают 1–2 вида пищи, аллергию к которым предполагают по данным анамнеза и лабораторных исследований. Однако при тяжелых хронических нарушениях пищеварения, чтобы добиться улучшения, приходится больного переводить на строгую диету и даже на дробное питание. Например, строгая диета показана больным атопическим

дерматитом или аллергическим эозинофильным гастритом при наличии положительных радиоаллергосорбентных тестов со многими распространенными пищевыми продуктами. После улучшения состояния проводят провокационные пищевые пробы слепым методом с подозреваемыми аллергенами. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, например целиакии, после эндоскопии и биопсии согласуют с назначением дробной диеты.

- **Провокационные пищевые пробы.** Их начинают с половины того количества пищевого продукта, которое, по данным анамнеза, вызывает минимальную реакцию. Постепенно количество подозреваемого продукта увеличивают. Если 10 г сухого продукта или 60 г влажного не вызывают аллергическую реакцию, то очень маловероятно, что больной к нему сенсибилизирован. К провокационным пищевым пробам прибегают редко, только в таких случаях, как опосредованная IgE общая аллергическая реакция немедленного типа на строго определенный пищевой продукт, например грецкие орехи без скорлупы или арахис в скорлупе, в сочетании с положительными кожными пробами на этот продукт и выявлением специфических IgE, хотя эти пробы дают цепную диагностическую информацию. Обычно больные и врачи ограничиваются данными анамнеза и кожными пробами или результатами радиоаллергосорбентного теста. Однако, по данным анамнеза, в 60% случаев делаются ложные выводы об этиологической роли того или иного пищевого продукта, а кожные пробы и радиоаллергосорбентный тест дают ложноположительные результаты в 50% случаев.

Возможные последствия отказа от провокационных проб:

- Детям с атопическим дерматитом и положительными результатами радиоаллергосорбентного теста с молоком, пшеницей, яйцами, соей, кукурузой, рисом и многими пыльцевыми аллергенами назначают строгую диету, ведущую к нарушениям развития, хотя при провокационных пищевых пробах клинически выраженная реакция (кореподобная сыпь) наблюдается только на молоко.
- Другим примером может служить взрослый больной с хронической крапивницей, у которого пшеница, помидоры и кукуруза, в том числе кукурузный сироп и кондитерские изделия, вызывали обострения. Радиоаллергосорбентный тест дал положительные результаты с кукурузой, пшеницей, помидорами и некоторыми другими растительными продуктами, а также выявил очень высокий уровень специфических IgE к аллергенам пыльцы злаков. После назначения строгой элиминационной диеты обострения крапивницы не прекратились, но, как считал больной, стали реже. Диеты он придерживался 5 лет, после чего обратился к аллергологу. Было установлено, что радиоаллергосорбентный тест дает ложноположительные результаты из-за перекрестных реакций второстепенных аллергенов пыльцы злаков с аллергенами пшеницы, кукурузы и помидоров. Провокационные пищевые пробы двойным слепым методом позволили установить, что обострения крапивницы с пищевой аллергией не связаны, и начать эффективное медикаментозное лечение.
- Еще один пример: у десятилетнего мальчика общая аллергическая реакция немедленного типа развилась после того, как он поел в тайском ресторане. Раньше реакций на арахис у него не возникало. Кожная проба с аллергеном арахиса оказалась слабopоложительной. Ему и родителям было рекомендовано исключить арахис из его питания и всегда иметь под рукой шприц-



Алгоритм диагностики пищевой аллергии и непереносимости пищи (Из Sampson ¹ -A: Food allergy. Part 2: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol ¹⁰³:717-728, 1999)

* ДСППК – двойная слепая проба с плацебо-контролем

тубик с адреналином. Через некоторое время мальчик погиб от анафилактического шока, поев блюдо, приготовленное дома на кунжутном масле. Родители даже не успели ввести ему адреналин. Проведенный посмертно радиоаллергосорбентный тест показал, что уровень специфических IgE к кунжуту соответствовал у мальчика V классу.

Варианты провокационных пищевых проб

- Пробы без слепого контроля. Применяются у грудных и более старших детей. У взрослых их применяют при отрицательных результатах проб с двойным или одинарным слепым методом.
- Пробы одинарным слепым методом: исследуемый продукт подмешивается к пище, которую больной заведомо переносит, или дают в непрозрачных капсулах. Проводящий пробу врач знает, когда дает плацебо, а когда — подозреваемый аллерген.
- Пробы двойным слепым методом, при которых случайность выбора плацебо или исследуемого аллергена обеспечивается в наибольшей степени. Необходимое для их проведения время, условия (в больнице, на амбулаторном приеме, на дому) и доза аллергена зависят от того, какой ожидается тип реакции (немедленный или замедленный) и ее интенсивность.
- При непереносимости некоторых злаков проба включает два приема молочно-кислотного коктейля, в который замешан порошок подозреваемого злака (10 г) и два, в которых он заменен хорошо переносимым картофельным крахмалом в том же количестве. В такой форме проба проводится больным, которые жалуются на ощущение «тумана в голове» и слабость, возникающие в первые 4 часа после употребления подозреваемого продукта и длящиеся около суток. Больной принимает указанную выше смесь на амбулаторном приеме и уходит домой, а потом сообщает врачу о своих ощущениях.

5. Может ли развиться аллергическая реакция, если сенсibilизированный к пищевому аллергену больной только находится рядом с опасным для него продуктом?

Да. Описаны случаи анафилактического шока с летальным исходом у лиц, присутствовавших при варке крабов или креветок. Установлено наличие аллергенов этих продуктов в водяном паре и даже определено их количество. Такие реакции возможны, когда при кулинарной обработке продукта образуются частицы аллергена, способные проникать в дыхательные пути.

6. Правда ли, что существуют больные, которые дают реакции на арахис во время полетов на пассажирских самолетах?

Да. Есть люди, которые реагируют на явное присутствие пыли арахиса в воздухе салонов самолетов. На сайте «Food Allergy Network» опубликован обзор 31 случая аллергических реакций на арахис в салонах пассажирских самолетов, 14 из них были связаны с вдыханием аллергена. Двум больным во время полета вводился адреналин.

7. Какая из пищевых аллергических реакций наиболее опасна для жизни?

- Общая реакция, опосредованная IgE. Термин «общая» указывает, что в эту реакцию вовлекаются все органы и системы, а не только место контакта с аллергеном. Примером местной реакции является синдром пищевой аллергии

мускусную дыню (канталупу), при котором больной ощущает зуд только на местах контакта слизистой рта и глотки с аллергеном. Сыпь по всему телу при употреблении того же продукта в пищу представляет собой уже общую реакцию. Самую тяжелую форму общей аллергической реакции обычно называют *анафилактическим шоком*, однако термин «анафилаксия» иногда используют и для обозначения общих аллергических реакций (немедленного типа) вообще. В этом случае нередко различают реакции легкой, средней и тяжелой степени. Однако такая градация весьма условна.

- Следующие проявления аллергической реакции могут повлечь за собой летальный исход через *несколько минут*:

Отек гортани.

Ангионевротический отек слизистой полости рта с обструкцией дыхательных путей.

Бронхоспазм.

Резкое падение артериального давления и шок.

Перечислите факторы риска смерти от анафилактического шока.

- Отсутствие возможности ввести адреналин при появлении первых признаков аллергической реакции.
Больные редко имеют при себе шприцы-тюбики с адреналином.
 - Врач не выписывает больному шприцы-тюбики с адреналином.
 - Больной не носит шприцы с собой.

Несвоевременное оказание медицинской помощи. Во многих штатах США разрешено применять адреналин не на всех уровнях оказания экстренной доврачебной медицинской помощи:

- Сопутствующая бронхиальная астма.
- Тяжелые аллергические реакции в анамнезе.
- Недостаточная осторожность служб экстренной медицинской помощи после того, как аллергическая реакция заподозрена; недооценка ее опасности.
- Гиподиагностика двухфазных аллергических реакций немедленного типа, когда реакция, клинически полностью купированная, через 1–2 часа дает рецидив.
- Предшествующий прием β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, утяжеляющий течение аллергических реакций немедленного типа.
- Считают, что в США от пищевых аллергических реакций ежегодно умирают около 150 человек.

Что такое пищевая аллергическая реакция, провоцируемая физическим напряжением?

- Это реакция, опосредованная IgE и отвечающая двум критериям: (1) возникает при употреблении в пищу определенного продукта, (2) в ближайшие несколько часов после этого имела место значительная физическая нагрузка. Реакция не развивается, если больной после употребления в пищу аллергена не перенес физическую нагрузку или если физической нагрузке не предшествовало употребление пищевого аллергена. При поступлении в организм аллергена на фоне физиологических и метаболических процессов, сопровождающих