

Новые подходы к диагностике и лечению пищевой аллергии

Л.В. Кузнецова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведены данные исследования эффективности антигистаминных препаратов в диагностике и лечении пищевой аллергии при наличии минорных и мажорных аллерген-специфических компонентов. Существует алгоритм диагностики пищевой аллергии – это сбор анамнеза, выполнение кожных прик-тестов, определение специфических IgE, молекулярная диагностика аллергии (метод ImmunoCAP® Phadia). При помощи молекулярной диагностики осуществляется дифференциальная диагностика пищевой аллергии к главным компонентам аллергенов пищи и перекрестной аллергии между пыльцой растений и пищей, белками животных и пищей и т.д. Это имеет большое значение для возможного назначения специфической иммунотерапии в случае перекрестной аллергии с пыльцой растений. При наличии большинства мажорных аллергенов показана аллерген-специфическая иммунотерапия. При наличии большинства минорных аллергенов противопоказано проведение аллерген-специфической терапии и рекомендована лишь определенная антигистаминная терапия. Для уменьшения воспалительного аллергического процесса у больных с пищевой аллергией мы рекомендуем соответствующее лечение как с диагностированными мажорными аллергенами (аллерген-специфическая иммунотерапия в комплексе с Фенкаролом и Гистафеном), так и с минорными аллергенами (Фенкарол и Гистафен).

Ключевые слова: минорные, мажорные аллергены, аллерген-специфическая иммунотерапия, антигистаминная терапия, Фенкарол, Гистафен.

За последние два десятилетия частота аллергических патологий существенно возросла, особенно в экономически развитых странах с неблагоприятной экологической ситуацией. По прогнозам некоторых ученых, XXI век станет веком аллергических заболеваний. В настоящее время уже известно более 20 000 аллергенов, а их количество продолжает неумолимо возрастать.

Непереносимость пищевых продуктов, которая проявляется в виде различных синдромов – от легких кожных и желудочно-кишечных до молниеносной смерти, давно известно. Частота пищевой аллергии среди населения имеет большую

амплитуду – от 4% до 30%, поэтому диагностика и лечение ее является не до конца решенной проблемой [1, 5, 6, 7, 9].

Цель исследования: изучение эффективности лечения пищевой аллергии при помощи комплексного воздействия Фенкарола и Гистафена и определение истинной пищевой аллергии, учитывая наличие мажорных и минорных аллерген-компонентов (специфических белков), которые принимают участие в перекрестных реакциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно Консенсусу WAO существует алгоритм диагностики пищевой аллергии – это сбор анамнеза, выполнение кожных прик-тестов, определение специфических IgE, молекулярная диагностика аллергии (метод ImmunoCAP® Phadia).

Для адекватного лечения важно учитывать клинко-патогенетическую классификацию пищевой непереносимости:

1-й тип – непереносимость пищи, связанная с иммунными механизмами, – истинная пищевая аллергия (в том числе перекрестная) – IgE-зависимый механизм развития гиперергической реакции организма на продукты питания или их компоненты и перекрестной аллергии между пыльцой растений и пищей, белками животных и пищей и т.д.

2-й тип – псевдоаллергическая непереносимость пищи (клинические проявления аллергии без участия IgE), связанная с гистаминолиберирующими свойствами некоторых пищевых продуктов и пищевых добавок (химические пищевые добавки – тартразин, бензоаты, ацетилсалициловая кислота, консерванты), нарушением слизистой оболочки кишечника, вследствие чего увеличивается доступность к тучным клеткам и их дегрануляции.

3-й тип – непереносимость пищи, возникшая как результат дефицита пищеварительных ферментов: врожденный дефицит лактазы, что приводит к вздутию живота, поносу, чаще встречается у народов Азии и Африки; дефицит сахаразы; синдром целиакии.

4-й тип – психогенная непереносимость пищи – резкая слабость, чувство озноба, головокружение, рвота. При исключении из рациона определенного продукта приводит к кратковременному улучшению, поэтому лечение рекомендуется у психиатра [2, 5, 8, 9].

Таблица 1

Основные семейства белков

Семейство белков	Характеристика
PR-10-белки	Распадаются в пищеварительном тракте и при нагревании
Запасные белки (Storage Protein)	Устойчивые к нагреванию
LTP (Lipid Transfer Protein)	Содержатся в семенах и орехах. Устойчивые к нагреванию и перевариванию. Основной аллерген содержится в рыбе
Тропомиозины	Способствуют возникновению перекрестной реактивности между ракообразными, пылевыми клещами и тараканами
Полкальцины (белки, связывающие кальций)	Вызывают в большом количестве перекрестные реакции между разными видами пыльцы, на пищевые продукты влияния не оказывают
CCD (Cross-reactive Carbohydrate Determinants)	Вызывают в большом количестве перекрестные реакции. Представлены во всех растениях, видах пыльцы и ядах насекомых

Наличие основных мажорных аллергенов в пищевых продуктах

Название пищевых продуктов	Компоненты аллергенов	Запасной белок
Земляной орех	rAra h 1	7S
	rAra h 2	2S
Яичный белок	nGal d 1 овомукоид (устойчив к нагреванию)	
Соевые бобы	rGly m 4 PR-10	Bet v 1 гомолог
	nGly m 5	7S
	nGly m 6	11S
Рыба и креветки	rCyp c 1 карп, парвальбумин	
	rGad c 1 треска, парвальбумин	
	rPen a 1 креветка, парвальбумин	
Коровье молоко	nBos d 4 α-лактоальбумин	
	nBos d 5 Я-лактоглобулин	
	nBos d 8 казеин	
Пшеница	rTri a 19 омега-5-глиадин	
Лесной орех	rCor a 8 LTP	

Таблица 3

Аллергены, вызывающие перекрестные реакции

Название аллергенов	Компоненты аллергена
<i>Деревья и растения</i>	
Тимофеевка луговая	rPhl p 7 полкальцин; rPhl p 12 профилин
Береза бородавчатая	rBet v 1 PR-10 белок; rBet v 2 профилин; rBet v 4 полкальцин
Полынь	Art v3 LTP
Амброзия	Amb a1 пектатлиаза
<i>Насекомые</i>	
Пчела	rApi m 1 фосфолипаза A2
Оса	rVes v 1 фосфолипаза A1; rVes v 5 антиген 5
<i>Домашние животные</i>	
Кошка	nFel d 2 альбумин сыворотки кошки
Собака	nCan f 3 альбумин сыворотки собаки

При помощи молекулярной диагностики осуществляется дифференциальная диагностика истинной пищевой аллергии к главным компонентам аллергенов пищи и перекрестной аллергии между пылью растений и пищей, белками животных и пищей и т.д. Это важно для прогноза возможного назначения специфической иммунотерапии в случае перекрестной аллергии с пылью растений.

Очень хорошо изучены антигенные особенности восьми пищевых продуктов, которые вызывают не только пищевую аллергию, но и различные заболевания кожи: молоко, яйца, орехи, рыба, морепродукты, соя, арахис, пшеница [1, 3, 4].

Огромное клиническое значение имеют различные семейства белков и их характеристика (табл. 1).

Важно отметить наличие основных главных (мажорных) аллергенов в определенных пищевых продуктах (табл. 2).

При наличии большинства мажорных аллергенов показана аллерген-специфическая иммунотерапия при использовании антигистаминных препаратов [9].

Известны аллергены, которые могут вызывать перекрестные реакции (табл. 3).

При наличии большинства минорных аллергенов противопоказано проведение аллерген-специфической терапии и рекомендовано только лишь определенная антигистаминная терапия.

При аллергическом ответе в течение первых шести часов отмечается немедленная (ранняя фаза), которая сопро-

вождается выбросом гистамина в периферическую кровь, затем патогенетически возникает поздняя – LPR-фаза. Кратковременный, ограниченный контакт с аллергеном чаще вызывает изолированный ответ ранней фазы. Продолжительный, интенсивный контакт – ранняя, затем поздняя фазы или, редко, изолированная LPR-фаза, что сопровождается активной продукцией провоспалительных факторов: простагландинов, лейкотриенов, циркулирующих иммунных комплексов, IgE, эозинофильного катионного белка. Происходит активация не только рецепторов гистамина, но и серотонина [1, 2, 3, 4, 5, 9].

Фенкарол (хифенадина гидрохлорид) и Гистафен (сехинадина гидрохлорид) – хинуклидиновые производные, являются единственной группой антигистаминных препаратов с доказанной способностью активизировать диаминооксидазу, которая расщепляет до 30% эндогенного гистамина. Уменьшение количества гистамина в тканях приводит к дополнительной противоаллергической активности препаратов.

Отмечено, что у больных с пищевой аллергией повышается содержание серотонина в крови не только за счет усиления высвобождения, но и снижения способности ферментных систем организма инактивировать серотонин. При этом серотонин может усиливать повреждающее действие гистамина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и вызывать ощущение зуда.

Концентрация ЦИК у больных с ПА до и после лечения, М±т, ед.опт.пл.

Показатели ЦИК		Здоровые люди, n=20	Контроль (лечение Д), n=30	1-я группа (лечение Ф), n=20	2-я группа (лечение Ф+Г), n=20	3-я группа (лечение Г), n=20
Низкомолекулярные ЦИК	До лечения	90±0,1	250±0,18*	240±0,14*	235±0,18*	230±0,18*
	После лечения		180±0,12***	154±0,10***	95±0,12**, ***	180±0,12***
Среднемолекулярные ЦИК	До лечения	90±0,5	290±0,18*	180±0,15*	285±0,18*	285±0,18*
	После лечения		135±0,19***	112±0,9**	100±0,19**, ***	140±0,19***
Высокомолекулярные ЦИК	До лечения	90±0,4	195±0,21*	170±0,12*	190±0,21*	191±0,21*
	После лечения		180±0,01***	154±0,01***	90±0,01**, ***	160±0,01***

Примечания: * – достоверность показателей ЦИК до лечения с контрольными показателями, P<0,05; ** – достоверность показателей ЦИК после лечения с контрольными показателями, P<0,05; *** – достоверность показателей ЦИК до и после лечения, P<0,05.

Таблица 5

Показатели ФАМ у обследованных больных ПА до и после лечения, М±т

Показатели ФАМ	Здоровые люди, n=20	Контроль (лечение Д), n=30		1-я группа (лечение Ф), n=20		2-я группа (лечение Ф+Г), n=20		3-я группа (лечение Г), n=20	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПФ, %	60,3 ± 2,1	41,0±0,05*	51,0±0,05**	50,8±0,05*	53,6±0,04**	49,4±0,03*	55,5±0,01**, ***	48,2±0,01*	52,5±0,01**
ФЧ, усл.ед.	9,2±0,5	4,08±2,2*	5,08±2,2**	5,4±1,6*	6,6±1,8**	6,2±1,4*	8,6±1,3**, ***	6,2±1,4*	7,6±1,3**
НСТ-тест, %	30,7±0,4	16,3±1,2*	19,3±1,2**	18,2±0,6*	15,5±0,8**	19,5±0,4*	29,8±0,9**, ***	20,5±0,4*	18,8±0,9**

Примечания: * – достоверность показателей ФАМ до лечения с контрольными показателями, P<0,05; ** – достоверность показателей ФАМ после лечения с контрольными показателями, P<0,05; *** – достоверность показателей ФАМ до и после лечения.

Общепринятые принципы лечения аллергических заболеваний: элиминация аллергена и гипоаллергенная диета; симптоматическая терапия – использование блокаторов H₁-рецепторов с доказанным противовоспалительным действием; для неотложной помощи – адреностимуляторы; при тяжелом течении – глюкокортикостероиды (ГКС); профилактика обострений (дезинтоксикационная терапия); лечение сопутствующих заболеваний (симптоматическая терапия); аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [1, 2, 9].

Были обследованы 110 пациентов, из них: 30 пациентов лечились с применением антигистаминного препарата дезлоратадин (Д) – контроль; 20 пациентов (1-я группа) лечились при помощи Фенкарола (Ф); 20 пациентов (2-я группа) – комплексное лечение Фенкаролом и Гистафеном (Ф+Г) и 20 пациентов (3-я группа) – лечились только Гистафеном (Г). Среди пациентов было 65 женщин и 45 мужчин в возрасте от 16 до 55 лет. В исследовании приняли участие здоровые люди в количестве 20 человек.

Проводилось лечение: Фенкарол 25 мг 1 раз в сутки + Гистафен 50 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения – 20 дней.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с помощью иммуноферментного анализатора 2100 С (ImmunoCAP® Phadia, Швеция, 2011 г.) с использованием боратного буфера (Швеция) и полиэтиленгликоля (ПЭГ М-6000). Раствор ПЭГ осаждает в сыворотке крови агрегированные иммунные комплексы и иммунные глобулины. Изменение плотности раствора регистрировали на иммуноферментном анализаторе при длине волны 450±0,5 нм. Использовали 3%, 4,5%, 6% раствор ПЭГ. Результаты исследования выражали в единицах оптической плотности (ед.опт.пл.) × 1000, нормой являлось 40–90 ед.опт.пл. Фагоцитарную активность моноцитов (ФАМ) изучали оригинальным чашечным способом, при этом вы-

числяли фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП). Результаты исследования ФЧ выражали в %, ФИ и ИП – в условных единицах (усл.ед.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было проведено исследование количества ЦИК и ФАМ до и после лечения пациентов с пищевой аллергией (ПА).

Одним из индикаторов состояния иммунного статуса организма и развития аутоиммунных процессов является уровень ЦИК. Даже незначительное повышение их уровня приводит к образованию накоплений последних в тканях, повышенной агрегации и адгезии тромбоцитов, что, в свою очередь, влечет нарушение микроциркуляции крови и облитерацию сосудов гемомикроциркуляторного русла, повреждение и некроз тканей. В развитии иммунокомплексного процесса важное значение имеют размеры иммунных комплексов, поскольку наиболее патогенными являются иммунные комплексы среднего и малого размера, которые способны активировать систему комплемента, что обуславливает развитие воспалительного процесса. Собственно, эти иммунные комплексы взаимодействуют с рядом регуляторных систем организма, вызывая реакцию повреждения по типу феномена Артюса.

В связи с этим был проведен анализ уровня показателей ЦИК и ФАМ у пациентов с ПА (табл. 4).

Оказалось, что до начала базисного лечения у обследованных больных отмечалось достоверное повышение количества среднемолекулярных иммунных комплексов, количество которых возросло в 3,8 раза по отношению к ответственному показателю контроля (P<0,05). Количество низкомолекулярных ЦИК возросло в 2,7 раза в сравнении с контрольными показателями, в то время как абсолютное количество высокомолекулярных ЦИК практически не меня-

лось. Суммарное количество средне- и низкомолекулярной фракции ЦИК составляло к началу лечения в контрольной группе 85%, а количество высокомолекулярных ЦИК было практически неизменно.

После завершения традиционного лечения только во 2-й группе больных, которым была применена антигистаминная и антисеротонинная комбинированная терапия (Ф+Г), отмечена четко выраженная тенденция к нормализации иммунологических показателей – снижение уровня ЦИК и уменьшение содержания в их составе наиболее патогенных низко- и среднемолекулярной фракций ЦИК: с $250 \pm 0,18$ до $180 \pm 0,12$ ед.опт.пл. и с $290 \pm 0,18$ до $135 \pm 0,19$ ед.опт.пл. соответственно. Но необходимо акцентировать внимание на том, что эти показатели имеют лишь тенденцию к снижению, которые еще далеки от нормы ($90 \pm 0,1$ ед.опт.пл.), поэтому необходимо продолжать сроки лечения у данной категории больных, и внедрять дополнительные иммунореабилитационные методы на фоне базисной терапии, отслеживать группы риска с дальнейшим индивидуальным лечением.

При изучении показателей ФАМ (табл. 5) было доказано, что к началу лечения в основной группе больных были единичные типичные сдвиги: снижение ФЧ в 2,2 раза, ФИ – в 1,9 раза, ИП – в 2,6 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что до лечения существует существенное угнетение фагоцитарной реакции у обследованных больных. После окончания лечения в контрольной группе больных отмечалось повышение показателей ФАМ к низким показателям физиологической нормы. Поэтому на момент окончания традиционного лечения сохранялась достоверная разница показателей, которые изучали, – особенно это касается фазы переваривания ФАМ. При использовании иммуномодуляторов Ф+Г на фоне традиционной терапии у больных ПА прослеживалась нормализация показателей фагоцитоза.

Таким образом, мы имеем возможность акцентировать внимание на том, что у больных ПА прослеживается изменение иммунитета за счет значительных проявлений аллергического процесса и показателей фагоцитарной системы. Отмечается наиболее выраженное увеличение низкомолекулярных и среднемолекулярных ЦИК, тогда как показатели высокомолекулярных ЦИК практически не изменяются в сравнении с контролем. После проведенного традиционного лечения у больных 1-й и 3-й групп показатели низкомолекулярных и вы-

сокомолекулярных ЦИК оставались достоверно высокими.

Известно, что иммунные комплексы среднемолекулярной массы с огромными трудностями элиминируются из организма человека, особенно при снижении фагоцитарной активности макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы. Иммунные комплексы среднемолекулярной массы могут активировать систему комплемента по альтернативному пути, что поддерживает воспалительный процесс [1, 3, 5, 6, 7, 8, 9].

Таким образом, для уменьшения воспалительного аллергического процесса у больных с истинной ПА мы рекомендуем соответствующее лечение как с диагностированными мажорными аллергенами (аллерген-специфическая иммунотерапия в комплексе с Фенкаролом и Гистафеном) и минорными аллергенами (Фенкарол и Гистафен). Рациональная и соответствующая антигистаминная терапия при помощи Фенкарола и Гистафена способствует выведению низкомолекулярных и среднемолекулярных ЦИК из организма человека и восстановлению показателей фагоцитоза.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс совместного применения Фенкарола и Гистафена при лечении пациентов с пищевой аллергией действует как в ранней, так и в поздней фазе аллергического процесса.

2. Комплексное лечение Фенкаролом и Гистафеном обладает тройным механизмом действия: антигистаминным (блокада H_1 -гистаминовых рецепторов); антисеротониновым (блокада T_1 -серотониновых рецепторов) и противовоспалительным (снижение уровня среднемолекулярных и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов и восстановление фагоцитарной активности).

3. Совместное применение Фенкарола и Гистафена является основным лечением пациентов с пищевой аллергией, у которых имелись в большом количестве минорные аллергены, и аллерген-специфическая иммунотерапия им противопоказана, так как она может вызвать дополнительную аллергическую реакцию организма.

4. Комплексное применение Фенкарола с Гистафеном засвидетельствовало неоспоримую эффективность в лечении пищевой аллергии у пациентов, имеющих склонность к хронизации процесса, так как именно эти антигистаминные препараты активно действуют на хроническую фазу аллергического воспаления, и их можно длительно применять без побочных эффектов.

Нові підходи до діагностики та лікування харчової алергії Л.В. Кузнецова

У статті наведені дані дослідження ефективності антигістамінних препаратів у діагностиці та лікуванні харчової алергії за наявності мінорних та мажорних алерген-специфічних компонентів. Існує алгоритм діагностики харчової алергії – це збір анамнезу, виконання шкірних прикестів, визначення специфічних IgE, молекулярна діагностика алергії (метод ImmunoCAP® Phadia). За допомогою молекулярної діагностики здійснюється диференціальна діагностика харчової алергії до головних компонентів алергенів їди та перехресної алергії між пилок рослин та їжею, білками тварин та їжею тощо. Це має велике значення для можливого призначення специфічної імунотерапії у випадку перехресної алергії з пилок рослин. При наявності більшості мажорних алергенів показана алерген-специфічна імунотерапія при використанні антигістамінних препаратів. При наявності більшості мінорних алергенів протипоказано проведення алерген-специфічної імунотерапії та рекомендована лише конкретна антигістамінна терапія. Для зменшення запального алергійного процесу у хворих із ХА ми рекомендуємо відповідне лікування як з діагностованими мажорними алергенами (алерген-специфічна імунотерапія в комплексі із Фенкаролом та Гистафеном), так і з мінорними алергенами (Фенкарол та Гистафен).

Ключові слова: мінорні, мажорні алергени, алерген-специфічна імунотерапія, антигістамінна терапія, Фенкарол, Гистафен.

The new going is near diagnostics and treatment of food allergy L.V. Kuznetsova

In the articles resulted these researches of efficiency of antihistaminic preparations are in diagnostics and treatment of food allergy at presence of minor and major allergen specific components. There is an algorithm of diagnostics of food allergy is taking the history, implementation of skin prik-tests, determination of specific IgE, molecular diagnostics of allergy (method of ImmunoCAP® Phadia). By means of molecular diagnostics differential diagnostics of food allergy comes true to the main components of allergens of meal and cross allergy between pollen of plants and meal, by the squirrel of animals and meal and t.i. This is important for the possible setting of specific immunotherapy in case of cross allergy with pollen of plants. At presence of most major allergens allergen specific immunotherapy is shown at the use of antihistaminic preparations. At presence of most minor allergens contraindicated realization of allergen specific immunotherapy and it is recommended antihistaminic therapy is only certain only. For reduction of used for setting fire allergic process for patients from FA we recommend corresponding treatment as with the diagnosed major allergens (allergen specific immunotherapy is in a complex with Phencarol and Gistafen) and minor allergens (Phencarol and Gistafen).

Key word: minor, major allergen, allergen specific immunotherapy, antihistaminic therapy, Phencarol, Gistafen.

Сведения об авторе

Кузнецова Лариса Владимировна – Кафедра клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 432-27-18. E-mail: nmapo_immun@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бажора Ю.І. Клінічна імунологія // Одеський державний медичний університет. – Одеса, 2000. – 384 с.
2. Белозеров Е.С. Болезни иммунной системы. – Элиста: АПП «Джангар», 2005. – 267 с.
3. Алергологія / За ред. д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової. – К., 2008. – 365 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф Плюс. – 3-е изд., 2006. – 482 с.
5. Дранник Г.М. Клінічна імунологія та алергологія. – К.: Здоров'я, 2006. – С. 772–779.
6. Иммунология и аллергология /Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М.: Практическая медицина, 2006. – 288 с.
7. Клінічна імунологія та алергологія. ? Навч. посібник (за ред. член-кор. АМНУ, д-ра мед. наук, проф. О.М. Біловола, д-ра мед. наук, проф. П.Г. Кравчуна, д-ра мед. наук, проф. В.Д. Бабаджана, д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової). – Харків: Гриф, 2011. – 550 с.
8. Клінічна та лабораторна імунологія. – Національний підручник / За загальною ред. д-ра мед. наук, проф. Л.В. Кузнецової, д-ра мед. наук, проф. В.Д. Бабаджана, д-ра мед. наук, проф. В.М. Фролова. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2012. – 922 с.
9. Кузнецова Л.В. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Методичні рекомендації (85.11/213.11). // Л.В. Кузнецова, О.П. Назаренко, В.М. Фролов, Л.С. Осипова, А.М. Пілецький, Л.І. Романюк, Г.І. Назаренко – К., 2011. – 31 с.

Статья поступила в редакцию 03.03.2016