

Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей

Ю. Г. Зайцева, Е. Г. Халева, М. В. Жданова, Г. А. Новик

Аллергическая патология является актуальной проблемой современной медицины [1, 2]. Наблюдается неуклонный рост аллергических заболеваний по всему миру. Под термином «пищевая аллергия» подразумевают неблагоприятные реакции, связанные со специфическим иммунным ответом организма на пищевые продукты [3]. Пищевая сенсibilизация развивается, как правило, в первые годы жизни. В большинстве случаев выраженные аллергические реакции к пищевым продуктам исчезают по мере взросления, что актуально для большинства аллергенов, таких как аллергены коровьего молока, куриного яйца, злаковых и др. Такое явление можно объяснить индукцией оральной толерантности [4]. Пищевая аллергия (ПА) в основном проявляется кожным и интестинальными синдромами. В этой гетерогенной группе заболеваний с учетом механизма развития различают IgE-зависимую и не-IgE-зависимую ПА, а также смешанный тип (табл.). К возможным не-IgE-механизмам следует отнести II и IV тип реакции, согласно классификации Джелла и Кумбса (1968) [4, 5], а также недавно описанный вариант гиперчувствительности немедленного типа с образованием свободных легких каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов (СЛЦкλ) [6].

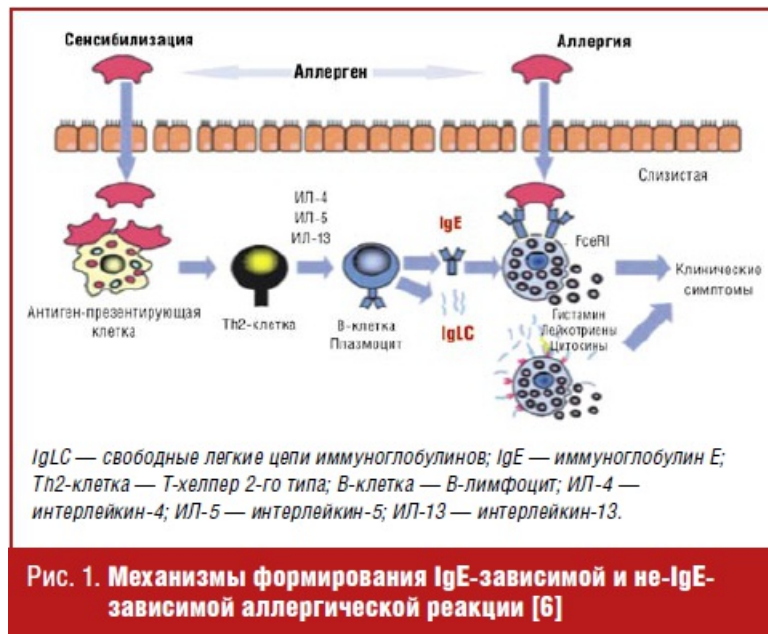
Как правило, IgE-зависимая ПА отличается острым началом, что в наиболее тяжелом проявлении выражается в форме анафилаксии. Не-IgE-зависимая ПА характеризуется постепенным началом и продолжительными симптомами, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Особенности развития не-IgE-обусловленных пищевых реакций предрасполагают к их разнотипному течению, сходному с гиперчувствительностью немедленного типа. В раннем возрасте преобладает не-IgE-опосредованная ПА с частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, клинические проявления которого широко варьируют от младенческих колик, повторной рвоты, запоров до кровавой диареи и гиповолемии. Тем не менее жизнеугрожающие осложнения при не-IgE-зависимой ПА редки и в большинстве случаев прогноз при этой форме ПА благоприятный [8, 9].

Таблица	
Классификация пищевой аллергии в зависимости от клинико-патогенетических механизмов [7]	
IgE-опосредованные реакции	
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце)	
Крапивница/ангиоотек	
Риноконъюнктивит/астма	
Гастроинтестинальные симптомы, вызванные приемом пищи	
Анафилаксия	
Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой	
Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции	
Атопический дерматит	
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	
Не-IgE-опосредованная пищевая аллергия	
Индуцированный пищей проктит, проктоколит и энтероколит	
Индуцированная пищей энтеропатия	

Патофизиологические основы не-IgE-обусловленных аллергических реакций, индуцированных пищевыми протеинами, недостаточно выяснены. Предполагается, что в этих процессах имеет значение стимуляция Т-клеток слизистой оболочки кишечника, дисбаланс ФНО- α и ФНО- β с гиперпродукцией последнего и выработка ИЛ-5, приводящего к миграции эозинофилов. Не-IgE-зависимый иммунный ответ также может приводить к активации мастоцитов. Развитию иммунного ответа, как и в случае формирования IgE-опосредованной аллергии, сопутствует срыв механизмов пищевой толерантности [10–14].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе различных типов ПА, существенно отличаются (рис. 1). При первичном попадании пищевого аллергена в организм, например оральным или перкутаным путем, происходит презентация антигенных детерминант аллергена чувствительным клеткам (например, дендритным). При этом активируются наивные Т-хелперы, что стимулирует функциональную активность В-лимфоцитов в локальных лимфатических узлах, как правило, в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфоузлах, и запуск механизмов иммунной толерантности либо сенсibilизации. Дендритные клетки играют в этих событиях центральную роль. Исчерпывающая характеристика процессам, регулирующим данные механизмы, в настоящее время еще не дана [9]. В возникновении пищевой толерантности важную роль играет присутствие ретиноевой кислоты и продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β , что влияет на формирование толерогенных Treg-клеток. В-

клетки способны продуцировать sIgA, обладающий нейтрализующей антигенные эпитопы активностью. Если для индукции толерантности не возникает необходимых условий, происходит сенсibilизация пищевым аллергеном. При этом высвобождаются эпителиальные цитокины: ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП) и ИЛ-25, что опосредованно стимулирует дифференцировку Th0 по Th2-типу. Образовавшиеся Th2-клетки выделяют ряд цитокинов аллергического воспаления, таких как ИЛ-5, ответственный за хемотаксис эозинофилов, а также ИЛ-4 и ИЛ-13, вызывающие переключение на продукцию IgE-изотипа в В-клетках. sIgE связываются с Fc-гамма-RI на поверхностях базофилов и тучных клеток. При последующем контакте с данным пищевым аллергеном возникает активация и дегрануляция этих клеток с высвобождением провоспалительных факторов. Исследования свидетельствуют о том, что пищевой антиген должен попасть в общую циркуляцию для возникновения иммунного ответа. Так реализуется IgE-обусловленный аллергический иммунный ответ [6, 7, 11].



Путь активации тучных клеток, осуществляемый в процессе IgE-зависимого иммунного ответа, является наиболее изученным. Однако установлено существование другого пути, в котором принимают участие СЛЦкЛ. Этот способ может играть роль в не-IgE-опосредованной аллергической патологии [6, 14].

В 2000–2010-х гг., в процессе разработки модели кожной чувствительности и гиперчувствительности замедленного типа на мышах, Т. Groot Kormelink и соавт. (2009) было обнаружено, что в этих процессах играют роль тучные клетки, которые подвергались частичной дегрануляции. В результате изучения медиаторов, приводивших к частичной дегрануляции, был выявлен фактор, показавший высокую специфичность, сравнимую со специфичностью антител, приводящий к образованию В-клеток в образце. Дальнейшие исследования показали, что существует альтернативный путь активации тучных клеток: поликлональные легкие цепи иммуноглобулинов в сочетании с антигеном активируют тучные клетки напрямую, без участия комплемента, аналогично тому, как это делают IgE-антитела. В опытах *in vivo* была вызвана специфическая местная кожная чувствительность к гаптен-специфичным свободным легким цепям иммуноглобулинов. Эта чувствительность имела дозозависимый характер и была сопоставима с ответом, вызываемым после сенсibilизации с гаптен-специфичными IgE. В экспериментах не было показано способности тяжелых цепей иммуноглобулинов активировать тучные клетки [14].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов определяются в размере 22–27 и 44–55 кДа, что означает, что они не связаны ковалентно с тяжелыми цепями, а присутствуют в свободной форме в виде моно- и димерной конформации соответственно. Как было установлено, СЛЦ-зависимая гиперчувствительность опосредована тучными клетками, хотя механизм, которым СЛЦкЛ выполняет свою функцию, до настоящего времени не выяснен и специфический рецептор к ним полностью не охарактеризован. СЛЦ продуцируются В-клетками. В клетках млекопитающих образуется два типа легких цепей: каппа (κ) и лямбда (λ). Их соотношение специфично для каждого вида, а продукция независима от продукции тяжелых цепей. Норма характеризуется 10–40% гиперпродукцией легких цепей по отношению к тяжелым. В экстрацеллюлярном пространстве существует пул свободных легких цепей. Регуляция продукции легких цепей еще изучается [15].

СЛЦ определяются в различных биологических жидкостях, в т. ч. в сыворотке и моче, в преобладающем количестве в виде мономеров, а также встречаются димерные и полимерные формы. Концентрация СЛЦкЛ низкая при рождении и постепенно увеличивается с возрастом. Нормальные уровни СЛЦ в сыворотке крови у здоровых взрослых — около 3,3–19,4 мг/л для κ и 5,7–26,3 мг/л для λ, но они сильно зависят от оборудования и калибровочных стандартов. Содержание и соотношение моноклональных СЛЦκ и СЛЦλ в сыворотке крови является важным диагностическим критерием при моноклональных гаммапатиях. Как и тяжелые цепи, легкие цепи содержат С-конечный постоянный регион и N-конечный переменный регион (с которым связывается антиген). Выводятся СЛЦкЛ почками, улавливаясь клетками проксимального тубулярного эпителия. При опухолях антител-

продуцирующих плазматических клеток в моче секретируется повышенное количество свободных легких цепей иммуноглобулинов, что приводит к нарушению функции почек [16, 17].

Недавние исследования свидетельствуют о значимой роли СЛЦк λ в аллергической патологии. СЛЦк λ показали переменную аффинность. В опытах имелись затруднения в определении специфических СЛЦк λ в биологических жидкостях, что может быть связано с их низкой аффинностью, невысокой концентрацией и кратким периодом полужизни [14].

Диетотерапия является неотъемлемой частью лечения и, согласно клиническим рекомендациям, назначается на длительный срок. Алгоритм постановки диагноза включает в себя подробный сбор анамнеза, анализ клинической картины заболевания, проведение дополнительных лабораторных методов выявления сенсибилизации и проведение элиминационно-провокационных тестов. В связи с этим возрастают требования к точности диагностики. Выявлению IgE-зависимой ПА, наряду с наличием характерного клинического паттерна, способствует ряд стандартных методов, таких как кожные прик-тесты и определение уровней sIgE [18]. Согласно Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA), нормальный уровень специфического IgE к белкам коровьего молока и отрицательный кожный прик-тест (папула < 3 мм) с коровьим молоком у детей с доказанной аллергией к белкам коровьего молока (элиминационно-провокационный эффект) свидетельствует в пользу не-IgE-опосредованной аллергии [4].

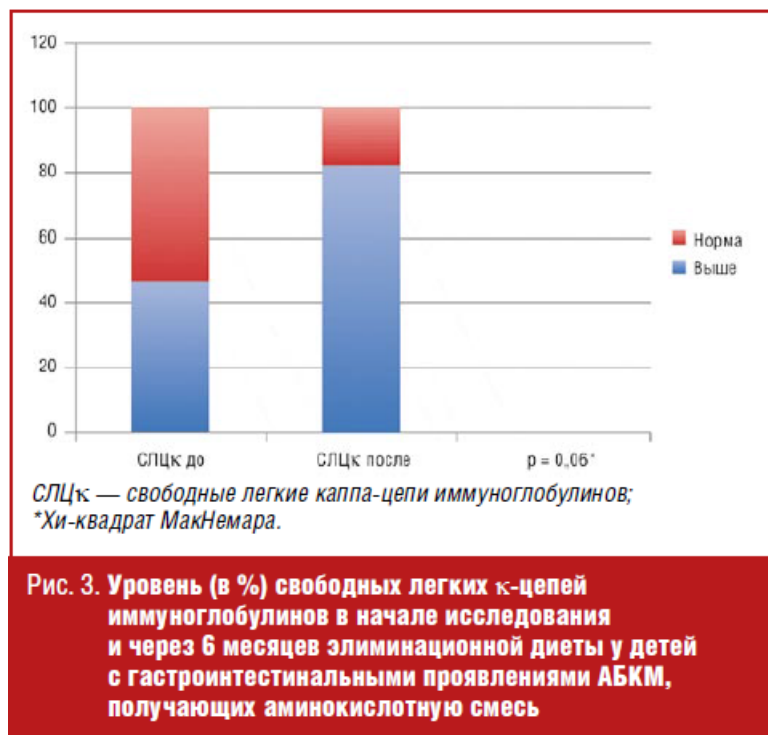
При не-IgE-обусловленной форме ПА эти методы неинформативны. Кроме того, определение sIgE в сыворотке крови, к сожалению, не всегда позволяет практикующему врачу с высокой точностью выявить спектр сенсибилизации, так как возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты (рис. 2). Также широко используются в диагностических целях элиминационно-провокационные тесты (оральный пищевой провокационный тест (ОППТ), в идеале — двойной плацебо-контролируемый пищевой провокационный тест (ДПППТ)), которые полезны в выявлении ПА в целом, однако не позволяют разграничить формы ПА. Кроме того, в нашей стране отсутствует разрешенный к применению в широкой клинической практике валидизированный протокол проведения провокационного теста.



Рис. 2. Алгоритм диагностики пищевой аллергии

На данный момент не существует общепризнанных методов, позволяющих диагностировать не-IgE-зависимую ПА. Отсутствие таких способов затрудняет изучение данного типа ПА. В связи с этим определение специфических свободных легких цепей иммуноглобулинов (к, λ) является перспективным методом лабораторной диагностики пищевой сенсибилизации.

В опубликованных нами ранее результатах изучения СЛЦк λ у 43 детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ), протекавшей в виде тяжелых кожных и/или гастроинтестинальных проявлений, было показано достоверное снижение уровня к- и λ -цепей ($p = 0,02$) у детей на фоне элиминации и использования аминокислотной смеси (Neocate LCP) [19]. Именно у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ отмечалось достоверное снижение СЛЦк на фоне использования в диете аминокислотной смеси (рис. 3).



Заключение

Пищевая аллергия — это полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежит наследственная предрасположенность к определенным способам иммунного реагирования. Расшифровка IgE-зависимых и не-IgE-зависимых механизмов пищевой аллергии позволяет врачу выявить спектр сенсibilизации, прогнозировать длительность элиминации и время расширения диеты. Отсутствие лабораторных методов подтверждения не-IgE-зависимых механизмов аллергической реакции существенно затрудняет достижения эффекта от лечения. Свободные (κ и λ) легкие цепи иммуноглобулинов, согласно последним научным данным, могут принимать участие в патогенезе не-IgE-зависимых аллергических реакций путем прямой активации тучных клеток. Иммуноферментный анализ при определении СЛЦкλ в сыворотке крови пациентов с пищевой аллергией в настоящее время является перспективным методом лабораторной диагностики сенсibilизации. Требуются дальнейшие исследования СЛЦкλ у детей с пищевой аллергией с целью изучения их клинического значения.

Литература

1. Намазова-Баранова Л. С. и др. Аллергия у детей: от теории к практике (монография) / Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: СПР, 2010–2011. 668 с.
2. Boyce J., Assad A., Burks A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NAID-sponsored expert panel // J. Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (6): S1-S58.
3. Burks A., Tang M., Sicherer S. et al. ICON: Food allergy // J Allergy Clin. Immunol. 2012; 129: 906–920.
4. Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. J., Bahna S. L., von Berg A., Beyer K. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // World Allergy Organ J. 2010; 3: 57–61.
5. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist // World Allergy Organization Journal. 2015; 8: 37.
6. Betty van Esch. `Cows milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management. Utrecht, the Netherlands, 2011.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindselev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., duToit G., Eigenmann P. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // Allergy. 2014; 69. 8: 1008–1025.
8. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. Inflammation and Allergy // Drug Targets. 2008; 7 (3): 173–180.
9. Новик Г. А., Ткаченко М. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // Лечащий Врач. 2012, № 1, с. 16–25.
10. Savilahti E. M. Cow's milk allergy and the development of tolerance. Academic dissertation, Univ. for children and Adolescents, Helsinki, Finland, 2010.
11. Sharon Chinthrajah R., Hernandez Joseph D., Boyd Scott D., Galli Stephen J., Nadeau Kari C. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance // J Allergy Clin Immunol Apr. 2016; 137 (4): p. 984–997.
12. Новик Г. А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока // Лечащий Врач. 2014. № 6. С. 55–61.
13. Meyer R., Fleming C., Ortega-Domingues G. et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit // World Allergy Organ. J. 2013; 6: 3.

14. Tom Groot Kormelik. Immunoglobulin free light chains in inflammatory diseases. Utrecht University, the Netherlands, 2011. 240 p.
15. *Katzmann Jerry*. Serum free light chain specificity and sensitivity: a really check // *A. Clin Chem*. 2006, Sep; 52 (9): 1638–1639.
16. *Meng C., Sha J., Li L., An L., Zhu X., Meng X., Zhu D., Dong Z.* The expression and significance of immunoglobulin free light chain in the patients with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis // *Am. J Rinol. Allergy*. 2014, Jul-Aug; 28 (4): 302–307.
17. *Kayserova J., Capkova S., Skalicka A., Vernerova E., Polouckova A., Malinova V., Bartunkova J., Sediva A.* Serum immunoglobulin free light chains in severe forms of atopic dermatitis. 2010 Apr; 71 (4): 312–316.
18. *Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Новик Г. А., Петровская М. И.* К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белок коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? // *Педиатрическая фармакология*. 2015, № 3, с. 345–353.
19. *Новик Г. А., Халева Е. Г., Жданова М. В., Бычкова Н. В.* Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // *Вестник РАМН*. 2016, 71 (6), с. 446–457.

Ю. Г. Зайцева

Е. Г. Халева

М. В. Жданова, кандидат медицинских наук

Г. А. Новик¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

1 Контактная информация: ga_novik@mail.ru

Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей/ Ю. Г. Зайцева, Е. Г. Халева, М. В. Жданова, Г. А. Новик 31

Для цитирования: *Лечащий врач* № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 31-33

Теги: дети, аллергическая патология, диагностика, коровье молоко, злаки