

© Коллектив авторов, 2007

Т.Э.Боровик¹, С.Г. Грибакин², С.Г.Макарова¹, С.Н.Казакова¹, И.М. Гусева¹

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

¹Научный Центр здоровья детей РАМН, ²кафедра питания детей и подростков РМАПО, Москва

Одну из важных проблем современной педиатрии составляет пищевая аллергия (ПА), которая чаще всего обусловлена аллергией к белкам коровьего молока (БКМ) [1, 2]. У детей первых лет жизни распространенность ПА составляет около 2–3% [3, 4]. Несмотря на то, что у значительной части детей к 3-м годам формируется клиническая толерантность к БКМ, у определенного процента детей ПА служит дебютом "аллергического марша" [5, 6]. Дополнительный вклад в формировании аллергопатологии вносят, несомненно, и проблемы измененной экологии [7].

Роль диетотерапии в профилактике и лечении ПА у детей раннего возраста чрезвычайно велика, и основным принципом является элиминация из диеты ребенка коровьего молока и всех продуктов питания, содержащих интактные молочные протеины [8]. Для обеспечения адекватного потребления белка и аминокислот в рационе таких пациентов используются специализированные смеси на основе гидролизатов белка, которые представлены продуктами на основе гидролиза сывороточных белков и глубокими гидролизатами казеина, характеристика которых дана в ряде публикаций последнего времени [9, 10].

Механизмы развития ПА у детей в последние два десятилетия являются предметом пристального изучения и достаточно сложны, поэтому в настоящем обзоре суммированы основные данные о причинах, пусковых факторах и иммунологических нарушениях, приводящих к развитию этого состояния.

Кишечник имеет большую поверхность для всасывания нутриентов, которая покрыта всего одним слоем эпителиальных клеток. В результате иммунная система кишечника постоянно бомбардируется инородными белками, и ее основная роль заключается в соответствующей реакции на патогены. Иммунная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) располагает приобретенными механизмами, предотвращающими избыточную реакцию на пищевые вещества, но способными оказать эффективный отпор инфекционным агентам. Эта система успешно работает у большинства индивидуумов, но у некоторых лиц, по не всегда

ясным причинам, она реагирует на пищевые антигены таким же образом, как на микробные патогены. Поскольку пищевые антигены постоянно присутствуют в питании, это приводит к развитию заболевания, которое удается купировать только после удаления (элиминации) пищевого антигена из диеты больного.

Клиническими проявлениями извращенной реакции на пищу являются рвота, мальабсорбция, диарея, экзема и широкий круг других симптомов. Различные патологические реакции, вызванные приемом пищи, называются пищевой непереносимостью. Непереносимость подразделяется на два вида, в зависимости от того, вовлечена ли в процесс иммунная система.

В таблице приведена современная классификация пищевой непереносимости. Неиммунологическая пищевая интолерантность включает фармакологический эффект пищи, содержащей кофеин, алкоголь или токсины. Сюда же относят

Таблица

Классификация пищевой непереносимости*

<p>Неиммунологические реакции <i>Предсказуемые реакции</i> Фармакологическое действие Лектины, ингибиторы протеаз, кофеин, соль, вазоактивные амины, алкоголь. Бактериальные энтеротоксины и другие токсины <i>Метаболические дефекты</i> Гиполактазия: первичная и вторичная (воспалительные заболевания кишечника, энтероколит, пищевая интолерантность). Первичные ферментные дефициты: сахаразы-изомальтазы, трехалазы, трипсиногена, липазы, Г6ФД <i>Реакции идиосинкразии</i> Синдром раздраженной кишки, не-IgE обусловленная дегрануляция тучных клеток</p>
<p>Иммунологические реакции IgE-опосредованные реакции: с участием тучных клеток и эозинофилов, антителозависимые цитотоксические реакции, реакции с участием иммунных комплексов, клеточно-опосредованные реакции, реакции смешанного типа</p>

* по данным [11].

ся первичные или вторичные метаболические нарушения. Дефицит лактазы может носить врожденный характер и быть связан с повреждением микроворсинок вследствие воспаления кишечной стенки. В эту же группу входят и реакции идиосинкразии (синдром раздраженной кишки), хотя механизм интолерантности здесь не вполне ясен.

В ряде случаев иммунологические реакции могут накладываться на неиммунологические: примером служит непереносимость лактазы при аллергии к БКМ. При назначении лечения таким пациентам следует учитывать возможность сочетанных механизмов.

История изучения пищевой непереносимости

Побочные реакции на пищу впервые описаны Гиппократом более 2000 лет назад. Известный врач древности обратил внимание на то, что боли в желудке и сыпь по типу крапивницы бывают вызваны приемом молока. В новое время Самуэль Ги впервые описал целиакию в 1881 г., хотя только 65 лет спустя Дики раскрыл связь заболевания с глютенем [12]. В XX веке была установлена связь между искусственным вскармливанием и детской экземой [13], и исследователи отметили высокую смертность от гастроэнтерита и пневмонии [14].

Впоследствии возникла необходимость доказать роль определенных белков в развитии побочных реакций, в результате чего Goldman et al. [15] предложили провокационный тест с БКМ у больных с непереносимостью БКМ. Схема элиминации и провокации дала ощутимые диагностические результаты. Позже такие же критерии использовались при непереносимости соевого белка [16].

Открытие IgE привело к пониманию механизма реакций немедленного типа, включая реакции с участием пищевых аллергенов [17]. Последующее открытие роли Т-клеток в реакциях замедленного типа позволило объяснить другой механизм участия иммунной системы в реакциях на пищевые антигены, в частности, была установлена роль Т-клеточного ответа на глиадин в патогенезе целиакии.

Барьерная роль слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей

Белки пищи расщепляются пищеварительными ферментами до пептидов и аминокислот и затем всасываются клетками кишечного эпителия. Аминокислоты не могут индуцировать иммунные реакции, поскольку они не распознаются антиген-презентирующими клетками (АПК). Однако некоторые белки плохо перевариваются в пищеварительном тракте, и в кровеносном русле удается обнаружить интактные макромолекулы. Проникновение этих нерасщепленных белков контролируют иммунологические и неиммунологические механизмы. За счет продукции слизи кишечный эпителий обеспечивается механической (препятствие контакту) и химической (омывание) защитой, в им-

мунологической защите участвует SIgA, который связывает антигены в пристеночном слое. Несмотря на это, некоторые макромолекулы способны проникать через кишечный эпителий и распознаются иммунной системой.

Неспецифические механизмы защиты у детей могут быть недостаточно зрелыми. Во-первых, повышен транспорт макромолекул как через клетки, так и через межклеточные пространства [18]. Во-вторых, вследствие недостаточной секреции пищеварительных ферментов снижена протеолитическая активность, и в просвете кишечника содержится больше нерасщепленных белков. В-третьих, отмечается низкая продукция и секреция IgA. В-четвертых, у детей чаще возникают кишечные инфекции, приводящие к повреждению эпителия и облегчающие проникновение белков в lamina propria. К тому же при частых инфекциях происходит активация мукозальных иммунных клеток, что приводит к индукции других реакций (индукция Th1-клеток) и подавлению экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на кишечных эпителиальных клетках. В подобных случаях пищевая интолерантность может развиваться как постэнтеритный синдром.

Иммунологические механизмы развития пищевой непереносимости

Т-клетки и цитокины играют важную роль как в предотвращении, так и в регуляции пищевой непереносимости. Т-клетки подразделяются на два типа в зависимости от их цитокинового профиля. Th1-клетки продуцируют ИЛ2, ИФН γ и фактор некроза опухоли α (ФНО α) и участвуют в клеточно-опосредованных иммунологических реакциях. Th2-клетки продуцируют ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13, которые способствуют продукции IgE и эозинофилии и обычно повышают антителообразование. В клинических исследованиях повышенная экспрессия ИЛ4 и ИЛ5 наблюдается у больных бронхиальной астмой. У больных целиакией выделены Th1-клетки с преобладанием ИФН γ [19]. Быстрое повышение ИФН γ также наблюдается у больных целиакией после провокации глютенем [20], но не сопровождается повышением ИЛ4 и ИЛ10 [21].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР β) является важным цитокином, который опосредует активную супрессию против перорально поступающих антигенов. Он выделяется регуляторными Т-клетками (Th3) и макрофагами. Показано, что у больных рассеянным склерозом прием миелинового базисного белка (МББ) несколько уменьшает активность заболевания [22]. Среди выделенных от этих пациентов лимфоцитов крови с высокой частотой обнаруживаются МББ специфические Т-клетки, которые секретируют ТФР β [23].

Во многих исследованиях описано участие Т-клеточного ответа на пищу [24]. В большинстве исследований изучали Т-клетки крови, а не ки-

печные Т-клетки, и получены доказательства того, что в крови у больных аллергией преобладают Th2-клетки.

Иммунологические механизмы пищевой толерантности/интолерантности хорошо изучены у трансгенных мышей на примере овальбумин-специфических (ОВА) Т-клеточных рецепторов (ТКР). Пероральное назначение ОВА индуцирует толерантность у этих мышей. Кормление меньшими дозами ОВА вызывает активную супрессию посредством индукции ТФРβ, ИЛ4 и ИЛ10-продуцирующих Т-клеток. При более высоких дозах развивается клональная аллергия в результате апоптоза Th1- и Th2-клеток, хотя ТФРβ-продуцирующие Th3-клетки остаются незатронутыми [25]. ИФНγ-продуцирующие клетки также обнаруживаются в пейеровых бляшках (ПБ), однако это носит транзитный характер. После кормления высокой дозой ОВА системное назначение анти-ИЛ12-антител ингибирует продукцию ИФНγ и усиливает выработку ТФРβ в ПБ. Для этой продукции ТФРβ не требуется ИЛ4, однако этот ИЛ может усиливать образование ТФРβ [26]. Кроме того, назначение ОВА с анти-ИЛ12-антителами индуцирует Fas-опосредованный апоптоз антиген-специфических Т-клеток в локальной и системной лимфоидной ткани [27]. Эти исследования показывают, что перорально назначаемые пищевые антигены могут вызывать продукцию ТФРβ Т-клетками, которые активно подавляют иммунную реакцию, и ингибировать антиген-специфический Th1-клеточный ответ в ПБ. Высокие дозы антигена также индуцируют толерантность за счет клонального удаления антиген-специфических Т-клеток посредством Fas-опосредованного апоптоза. Эти механизмы регулируются с участием ИЛ12 и ИФНγ.

Для антиген-специфической Т-клеточной активации требуется вовлечение ТКР с антиген/ГКГС-комплексом при участии соответствующих молекул-костимуляторов. К наиболее характерным молекулам-костимуляторам относятся CD28/ЦТЛА4 на Т-клетках и их лиганды, CD80(B7-1)/CD86 (B7-2) на антиген-презентирующих клетках. Активация рецепторов Т-клеток в отсутствие костимуляции приводит к толерантности и апатии Т-клеток [28, 29]. Поскольку кишечные эпителиальные клетки экспрессируют ГКГС-молекулы II класса на своей поверхности [30], но в нормальном состоянии не экспрессируют костимулирующие молекулы, отсутствие последних на поверхности эпителиальных клеток может отчасти объяснять отсутствие ответа Т-клеток на пищевые вещества в эпителиальном слое [31].

Аллергические реакции I типа

Установлено что у больных ПА повышено число IgE-несущих клеток в кишечной слизистой оболочке и подслизистом слое [32, 33]. Эти же особенности характерны и для мышинной модели ПА [34]. Специфические IgE связываются с высокоаффин-

ными (родственными) IgE-рецепторами на поверхности тучных клеток и активируют эти клетки. Тучные клетки выделяют медиаторы – гистамин, ЛТВ₄, ЛТС₄, ФНОα, ИЛ4 и другие цитокины. После нагрузки антигеном постоянно отмечается значительное повышение уровня гистамина в сыворотке крови [35, 36], а также повышение ЛТВ₄ и ЛТС₄ [37, 38]. Вероятно, эти медиаторы индуцируют местное повышение сосудистой проницаемости, расширение лимфатического протока и повышение продукции слизи [39]. Они также могут вызывать водянистую диарею, приводя к замедлению циркуляции крови и анафилактическому шоку.

Антиген и его специфический IgE связываются с высокоаффинными IgE рецепторами и активируют тучную клетку. Далее выделяются гистамин, эотоксин, ЛТВ₄ и ЛТС₄, ФНОα, ИЛ4 и другие медиаторы, которые повышают сосудистую проницаемость и продукцию слизи и вызывают водянистую диарею. Эозинофилы мигрируют в кишечнике, реагируя на факторы хемотаксиса (эотоксин, фактор активации тромбоцитов, гистамин, ЛТВ₄). Эозинофилы выделяют основной базисный белок (ОББ), катионный белок эозинофилов (КБЭ) и эозинофильную пероксидазу (ЭПО), которые являются высоко цитотоксическими провоспалительными медиаторами, способными повреждать поверхность слизистой оболочки, и влияют на последующие фазы реакции. Выделяемый тучными клетками ФНОα повышает адгезию молекул к эндотелиальным клеткам и приводит к лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки. Это способствует дальнейшим клеточно-опосредованным реакциям на пищевой антиген в кишечнике. Миграция эозинофилов в слизистую оболочку часто наблюдается у пациентов с аллергическим колитом и особенно характерна для детей с атопическим семейным анамнезом в возрасте до 2 лет. Эозинофилы мигрируют в кишечник в ответ на выброс факторов хемотаксиса – эотоксина, фактора активации тромбоцитов, гистамина и ЛТВ₄, вырабатываемых преимущественно тучными клетками. Эозинофилы также участвуют непосредственно в IgE-опосредованном воспалении, поскольку они имеют низкоаффинные рецепторы к IgE [40]. Эозинофилы высвобождают большое количество высоко цитотоксичных и провоспалительных медиаторов, таких как ОББ, КБЭ и ЭПО [36]. Эти медиаторы повреждают поверхность слизистой оболочки и запускают последующие стадии реакции.

Аллергические реакции II и III типов

Реакции II и III тип очень редко вызывают аллергические заболевания в кишечнике.

Аллергические реакции IV типа – клеточно-опосредованные реакции

В биоптатах слизистой оболочки, полученных у больных с аллергической энтеропатией (например,

при целиакии) обнаруживаются повреждения слизистой оболочки в виде атрофии ворсинок и гиперплазии крипт. Сходные патоморфологические изменения определяются у пациентов с персистирующей диареей, дефицитом питания (malnutrition), задержкой развития [41]. Поскольку мукозальный инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов, находящихся интраэпителиально и в lamina propria, но не из тучных клеток и эозинофилов, можно полагать, что в механизме повреждения слизистой оболочки у этих пациентов ведущее значение имеет лимфоцитарно-опосредованный ответ.

Роль клеточных реакций и их влияние на кишечную морфологию при пищевой гиперчувствительности изучалось в ряде исследований [42]. Установлено сходство морфологической картины при различных формах аллергической энтеропатии. На модели *in vivo* получено доказательство участия Т-клеток в патогенезе повреждения и уплотнения слизистой оболочки [43]. Эти исследователи установили, что в результате неконтролируемой активации Т-клеток возрастает синтез матричных металлопротеаз (ММП) [44] и фактора роста кераноцитов (ФРК) [45], что также приводит к поражению кишечника. Полагают, что ММП и ФРК непосредственно вовлечены в механизм повреждения слизистой оболочки и вызывают деградацию мукозы и гиперплазию крипт, стимулируя эпителиальную клеточную пролиферацию.

Смешанные реакции

Возникает вопрос: могут ли IgE-опосредованные реакции участвовать в хроническом течении процесса при повторном воздействии антигена? Это в значительной степени зависит от клинической ситуации, поскольку даже при аллергии I типа у пациентов часто наблюдаются пролонгированные эпизоды в результате повторного воздействия антигена. Есть данные, что в антиген-специфической IgE-опосредованной модели на мышах в инфильтрации слизистой оболочки участвуют не только тучные клетки, но и эозинофилы и лимфоциты [46]. Молекулярная экспрессия клеточной адгезии на эпителиальных клетках регулируется в результате постоянной стимуляции химическими медиаторами, которые выделяют тучные клетки, особенно ФНО α [47, 48]. Это приводит к повышению инфильтрации слизистой оболочки лимфоцитами. Мигрирующие лимфоциты, особенно Th1-клетки, продуцируют ИФН γ и регулируют презентацию антигена, способствуя экспрессии молекул II класса ГКГС на антигенпрезентирующих клетках в кишечнике [49]. Это поддерживает клеточно-опосредованные реакции против пищевых антигенов.

В настоящее время продолжает дискутироваться роль IgG и IgG $_4$ в развитии различных форм реакций на пищу. Синтез IgG $_4$ у детей начинается на 2–4-м месяце жизни, при этом организм новорожденного может получать IgG $_4$ трансплацентарно или с моло-

ком матери. В отличие от Ig других классов, только IgG способны проникать через плаценту, приобретая функции основного защитного фактора у новорожденного ребенка. Субкласс IgG $_4$ обладает значительной гетерогенностью вследствие высокой генетической изменчивости, в связи с чем антитела изотипа IgG $_4$ могут выполнять достаточно разнообразные функции в иммунном ответе. Представляет интерес возможность антител IgG $_4$ сочетать функции анафилактических (реагиновых) и блокирующих (протективных) антител одновременно. Именно обнаружение реагиновых свойств у антител субкласса IgG $_4$ привлекает к ним внимание многих исследователей.

Отличительными иммунологическими свойствами IgG $_4$ -антител является то, что они – единственные из IgG в составе комплексов не активируют комплекс, не обладают опсонизирующей активностью, слабо связываются с моноцитами, гранулоцитами, лимфоцитами, тучными клетками (и протеином А), поэтому в свое время антитела IgG $_4$ были названы реакинами, «слабо сенсibiliзирующими кожу».

Поскольку основная функция IgG $_4$ -антител связана с элиминацией инородных белков из организма, увеличение уровня специфических для того или иного антигена IgG $_4$ -антител обычно свидетельствует о наличии избыточной и длительно продолжающейся минорной антигенной стимуляции иммунной системы человека не только чужеродными антигенами (бактерии, грибы, паразиты, аллергены), но и аутоантигенами.

Механизм действия IgG $_4$ -антител принципиально отличается от такового у IgE. IgG $_4$ -антитела, видимо, слабо способны к посредничеству в анафилактических реакциях через «прямое действие». IgG $_4$ -антитела обычно не ведут себя как прямые анафилактические антитела и не очень способны к прямому посредничеству в анафилактических реакциях «антиген – антитело – клетка-мишень», хотя небольшая их часть может связываться с базофилами или тучными клетками. Это, в свою очередь, может объяснить появление аллергических реакций на пищевые антигены, протекающих в скрытой, субклинической форме, нетипичной форме. Так, обсуждается связь повышенного уровня IgG к пищевым белкам с развитием детского аутизма, атопического дерматита, анемии и хронического бронхита. Также отмечена прямая зависимость между уровнем IgG-антител к β -лактоглобулину и развитием детского гастроэзофагеального рефлюкса и «идиопатического» запора. Нельзя исключить, что IgG-антитела к молочным белкам индуцируют развитие артрита.

Развитие симптомов пищевой непереносимости

Хотя местом проникновения пищевых антигенов служит кишечник, симптомы пищевой непереносимости часто проявляются на коже и слизистых оболочках глаз, носа и дыхательных путей и, соответственно, вызывают экзему, эритему, зуд,

кашель и дыхательные нарушения. Обычными симптомами со стороны ЖКТ при пищевой непереносимости являются диарея, тошнота и рвота. В ряде случаев отмечаются отек и изъязвление в ротовой полости или запоры [50, 51]. Гастроинтестинальные симптомы в более тяжелой форме чаще встречаются у детей первого года жизни и раннего возраста, а респираторные и кожные симптомы – у детей более старшего возраста. Эти симптомы, наблюдающиеся спустя несколько минут – 1 ч после введения антигена, обусловлены антиген-специфическими IgE-опосредованными реакциями. Нередко эти симптомы начинаются в месте внедрения антигена, но сопровождаются тяжелыми системными реакциями. При биопсии слизистой оболочки кишечника выявляются отек слизистой оболочки кишечника и инфильтрация тучными клетками и эозинофилами [52]. IgE-опосредованная реакция вызывает у пациентов с аллергическим колитом секреторную диарею и может сопровождаться примесью крови в стуле. В постановке диагноза помогают анамнестические данные, кожные пробы, наличие специфических сывороточных IgE-антител к пище и результаты провокационной пробы. Провокационная проба бывает необходима, поскольку точность определения IgE-специфических антител и кожных проб зачастую является недостаточной. Однако проведение провокационных проб сопряжено с определенным риском (анафилактический шок) и должно проводиться только в клинических условиях.

С другой стороны, клеточно-опосредованные реакции участвуют в генезе затяжных форм – персистирующей диареи, дегидратации, задержки роста. Они обусловлены повреждением слизистой оболочки, атрофией ворсинок и гиперплазией крипт [41]. У пациентов с клеточно-опосредованными формами развивается соответствующая симптоматика после воздействия антигена. Продолжительная антигенная стимуляция может привести к анемии, гипопротейнемии и циркуляторным нарушениям.

Принципы лечения пищевой непереносимости

Клиническое улучшение наступает при идентификации и элиминации белков, вызывающих активную реакцию. При иммунологической пищевой непереносимости у детей раннего возраста ведущую роль играют БКМ, соя и глютен. При назначении диетотерапии важно контролировать нутритивный статус и степень дегидратации. При затяжной диарее и повреждении ферментов щеточной каймы может развиваться гиполактазия, что является поводом для замены в питании лактозы на другие сахара (например, глюкозу). Несмотря на то что диетотерапия является основным, по сути этиотропным методом лечения, в большинстве случаев больные нуждаются в проведении комплексного лечения, включая и медикаментозную противоаллергическую терапию.

Среди антиаллергических препаратов наиболее изученным является хромогликат натрия (ХГН). Препарат эффективен у больных с ПА [53]. Полагают, что ХГН стабилизирует тучные клетки мукозального типа и снижает количество медиаторов, выделяемых в ответ на антигенную стимуляцию [54]. ХГН также уменьшает всасывание антигена с поверхности слизистой оболочки [55]. В тех случаях, когда диетологическая коррекция затруднена или недостаточно эффективна, ХГН является препаратом выбора.

Другим антиаллергическим препаратом является кетотифен, ингибирующий высвобождение гистамина и медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, базофилов и нейтрофилов. Как ХГН, так и кетотифен уменьшают число побочных реакций у пациентов с аллергией I типа. Однако эффективность этих препаратов у больных с ПА требует дальнейшего изучения.

Существует ряд новых возможностей в терапии ПА. Одним из путей может быть ингибирование связывания IgE с высокоаффинным IgE-рецептором тучных клеток (FcεR1α), ответственным за активацию тучных клеток [56]. Показано, что растворимая форма человеческого FcεR1α угнетает аллергический ответ у пассивно сенсibilизированных мышей [34]. Аллергические реакции у пациентов с частыми IgE-опосредованными ответами удается полностью блокировать посредством постоянного назначения FcεR1α, поскольку это позволяет эффективно связывать IgE ранее того, как они свяжутся с собственными FcεR1α на поверхности тучных клеток. Альтернативным подходом может быть использование моноклональных анти-IgE-антител, которые связывают IgE на мембране тучных клеток и блокируют индуцированную антигеном дегрануляцию тучных клеток [57].

Лечение цитокинами является перспективным и может стать эффективным подходом в терапии пищевой интолерантности. Как отмечалось, в патогенезе пищевой непереносимости имеет значение дисбаланс между ИФНγ, ИЛ12 и ТФРβ. Возможно, благодаря изучению путей контроля за продукцией цитокинов станет возможным новый подход в терапии ПА у детей.

Перспективные исследования показали, что Т-клеточный цитокиновый ответ клеток пуповинной крови на аллергены домашней пыли имеет Th2-клеточный профиль, с продукцией ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10 и ИЛ13 [58]. Поскольку продукция ИФНγ Th1-клетками возрастает к 6-месячному возрасту, у детей без атопии цитокиновый профиль сдвигается в сторону Th1- типа. Хотя Т-клетки пуповинной крови продуцируют относительно низкие количества цитокинов Th2- типа у детей с атопией, они поддерживают Th2- доминирующий синтез цитокинов с относительно низкой продукцией ИФНγ. Известно, что иммунная система плода имеет Th2- профиль, изменяясь в течение 1-го

года жизни на Th1-профиль вследствие стимуляции инфекционными агентами и собственной кишечной микрофлорой.

Эксперименты на животных подтверждают трансформацию Th1- типа ответа на Th2-тип. Исследования на коричневых норвежских крысах, у которых стимуляция антигеном приводит к эозинофильному бронхиальному воспалению и гиперреакции дыхательных путей, указывают на снижение аллергического воспаления у животных в более старшем возрасте [59]. Клетки, полученные у более зрелых животных, экспрессируют Th1-тип цитокиновой мРНК, тогда как у молодых животных доминируют Th2- цитокины. Вероятно, снижение аллергического воспаления у зрелых животных обусловлено возрастным переключением с Th2 на Th1 в ответ на реакцию с антигеном.

Заключение

ПА как одна из форм патологических реакций на пищу является достаточно распространенной педиатрической проблемой, и частота данной патологии в развитых странах растет. Механизмы развития ПА носят чрезвычайно многофакторный характер и продолжают изучаться.

Изучение роли цитокинов позволяет лучше понять механизмы пищевой непереносимости. Благодаря идентификации основных клеток (тучных клеток, базофилов, Th1- и Th2-клеток) терапевтические подходы становятся более эффективными. Развитие этих исследований, вероятно, позволит найти пути формирования пищевой толерантности у больных с пищевой непереносимостью, тем самым дополняя роль элиминационных диет в их лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeiger R.S. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – Vol. 30. – P. 77–86.
2. Лечебное питание детей с пищевой аллергией. Пособие для врачей. // Под ред. В.А. Ревякиной, Т.Э. Боровик. – М., Династия, 2005, 38 с.
3. Лечебное питание детей с атопическим дерматитом. // Под ред. В.А. Ревякиной, Т.Э. Боровик. – М., 2002, 36 с.
4. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М., 2000, 76 с.
5. Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Гмошинский И.В. и др. Использование специализированных продуктов на основе гидролизатов белка в питании детей с пищевой аллергией. // Аллергология, 2001, 2:38–42.
6. Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Семенова Н.Н. и др. Опыт диетологической коррекции аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни. // Вопр. дет. диетол., 2005, 1:41–46.
7. Балаболкин И.И. Проблема аллергии в педиатрии. // Рос. пед. журнал, 2002, №5, 4–8.
8. Аллергические болезни у детей. / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – 352 с.
9. Непереносимость белков коровьего молока. Руководство по детскому лечебному питанию. / Под ред. К.С. Ладодо. – М., Медицина, 1998. – С. 174–178.
10. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для врачей. – С.-Пб., 2005, 76 с.
11. Терхегген-Ларго С., Хау И.М., Шаафсма А., Вouters Е. Клиническая оценка новой смеси на основе глубокого гидролизата белка у детей с аллергией к белкам коровьего молока: двойное слепое перекрестное исследование. // Вопр. дет. диетол., 2005, № 5, С. 10–14.
12. Wright R., Robertson D. Non-immune damage of the gut. // Food allergy and intolerance. – London, 1987. – С. 248–254.
13. Dicke W.K., Weijers H.A., Van de Kamer J.H. The presence of wheat of a factor having a deleterious effect in cases of Coeliac disease. // Acta Paediatr., 1953, Vol. 42. – P. 34–42.
14. Grulee G.G., Sanford N.H. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. // J. Pediatr., 1936, Vol. 8. – P. 223–225.
15. Grulee G.G., Sanford N.H., Heron P.H. Breast and artificial feeding. // JAMA, 1934, Vol. 103 – P. 735–737.
16. Goldman A.S., Anderson D.W., Selers W.A. et al. Milk allergy. Oral challenge with milk and isolated milk protein in allergic children. // Pediatrics, 1963, 32, 425–430.
17. Ament M.E., Rubin C.E. Soy protein – another cause of the flat intestinal lesion. // Gastroenterol., 1972, Vol. 62. – P. 227–234.
18. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.M. Physicochemical properties of human reaginic antibody. // J. Immunol., 1966, Vol. 97. – P. 75–85.
19. Sanderson I.R., Walker W.A. Uptake and transport of macromolecules by the intestine. // Gastroenterol., 1993, Vol. 104. – P. 622–639.
20. Nilsen E.M., Lundin K.E., Krajci P. et al. Gluten specific HLA-DQ restricted T cells from celiac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon. // Gut. – 1995, Vol. 37. – P. 766–776.
21. Kontakou M., Przemislo R.T., Sturgess R.P. et al. Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide challenge. // Gut. – 1995, Vol. 37. – P. 52–57.
22. Beckett G.G., Dell Olio D., Kontakou M. et al. Analysis of IL4 and IL10 and their association with lymphocyte infiltrate in the small intestine of patients with celiac disease. // Gut, 1996, Vol. 39. P. 818–823.
23. Weiner B.L., Mackin G.A., Matsui M. et al. Double blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. // Science, 1993, 259, 1321–1324.
24. Fukaura H., Kent S.C., Pietrusewicz M.J. et al. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid specific transforming growth factor-beta-secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. // J. Clin. Invest, 1996, Vol. 98. – P. 70–77.
25. MacDonald T.T. Evidence for cell-mediated hypersensitivity as an important pathogenic mechanism in food

intolerance. // *Clin. Allergy*, 1995, Vol. 25. – P. 10–13.

26. *Chen Y., Inobe J., Marks R. et al.* Peripheral deletion of antigen-reactive T-cells in oral intolerance. // *Nature*, 1995, Vol. 376. – P. 177–180.

27. *Marth T., Strober W., Seder RA. et al.* Regulation of transforming growth factor beta production by interleukin 12. // *Eur J Immunol.*, 1997, Vol. 27. – P. 1213–1220.

28. *Marth T., Zeitz M., Ludvikson B.R. et al.* Extinction of IL-12 signaling promoters Fas-mediated apoptosis of antigen-specific T cells. // *J. Immunol*, 1999, 162, 7233–7240.

29. *Schwarz R.H.* A cell culture model for T lymphocyte clonal allergy. // *Science*, 1993, Vol. 248. – P. 1349–1356.

30. *Harding F.A., McArthur J.G., Gross J.A. et al.* CD-28 mediated signaling costimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T cell clones. // *Nature*, 1992, Vol. 356. – P. 607–609.

31. *Mayer L., Shlien R.* Evidence for function of LA molecules on gut epithelial cells in man. // *J. Exp Med*, 1987, Vol. 166. – P. 1471–1483.

32. *Sanderson K., Ouellette A.J., Carter E.A. et al.* Uptake and transport of macromolecules by the intestine: Possible role in clinical disorders. // *Immunol*, 1993, Vol. 79. – P. 4340438.

33. *Rognum T.O., Brantzaeg P.* Ig-E-positive cells in human intestinal mucosa are mainly mast cells. // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol*, 1992, Vol. 89. – P. 256–260.

34. *Caffarelli C., Romanini E., Caruana P. et al.* Clinical food hypersensitivity. The relevance of duodenal immunoglobulin-E positive cells. // *Pediatr. Res.*, 1998, Vol. 44. – P. 485–490.

35. *Ohtsuka Y., Naito K., Yamashiro Y. et al.* Induction of anaphylaxis in mouse intestine by orally administered antigen and its prevention with soluble high affinity receptor for IgE. // *Pediatr. Res.*, 1999, Vol. 45. – P. 300–305.

36. *Nolte H., Schiøtz P.O., Kruse A. et al.* Comparison of intestinal mast cells and basophil histamine release in children with food allergic reactions. // *Allergy*, 1989, Vol. 44. – P. 554–565.

37. *Bengtsson U., Knutson T.W., Knutson L. et al.* Eosinophil cationic protein after intestinal challenge in patients with cow's milk intolerance. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, Vol. 100. – P. 216–221.

38. *Heyman M., Darmon N., Dupont C. et al.* Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. // *Gastroenterol.*, 1994, Vol. 106. – P. 1514–1523.

39. *Majjamaa H., Ifietinen A., Laine S. et al.* Intestinal inflammation in children with atopic eczema. Fecal eosinophil cationic protein and tumor necrosis factor-alpha as noninvasive indicators of food allergy. // *Clin. Exp. Allergy*, 1996, Vol. 26. P. 181–187.

40. *Jalonen T. J.* Identical intestinal permeability changes in children with different clinical manifestation of cow's milk allergy. // *Allergy Clin. Immunol*, 1991, Vol. 88. – P. 737–742.

41. *Capron M., Capron A., Dessiani J. et al.* Fc receptors for IgE on human and rat eosinophils. // *J. Immunol.*, 1981, Vol. 126. – P. 2087–2092.

42. *Walker-Smith J.A., Ford R., Phillips A.D.* The spec-

trum of gastrointestinal allergies to food. // *Ann. Allergy.*, 1984, Vol. 53. – P. 629–636.

43. *MacDonald T.T., Ferguson A.* Hypersensitivity reactions in the small intestine. // *Cell Tissue Kinet.*, 1977, Vol. 10. – P. 301–312.

44. *MacDonald T.T., Spencer J.* Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. // *J. Exp. Med.*, 1988, Vol. 167. – P. 1341–1349.

45. *Pender S.L., Tickle S.P., Docherty A.J. et al.* A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. // *J. Immunol.*, 1997, Vol. 158. – P. 1582–1590.

46. *Bajaj-Elliott M., Breese E., Poulson R. et al.* Keratinocyte growth factor in inflammatory bowel disease. // *Am. J. Pathol.*, 1997, Vol. 151. – P. 14769–1476.

47. *Ohtsuka Y., Suzuki R., Nagata S. et al.* Chronic oral antigen exposure induces lymphocyte migration in anaphylactic mouse intestine. // *Pediatr. Res.*, 1998, Vol. 44. – P. 791–797.

48. *Wershil B.K., Furuta G.T., Wang Z.S. et al.* Mast cell dependent neutrophil and mononuclear cell recruitment in immunoglobulin E-induced gastric reactions in mice. // *Gastroenterol.*, 1996, Vol. 10. – P. 1482–1490.

49. *Furuta G.T., Schmidt-Choudhury A., Wang M.Y. et al.* Mast cell dependent tumor necrosis factor production participates in allergic gastric inflammation in mice. // *Gastroenterol.*, 1997, Vol. 113. – P. 1560–1569.

50. *Steinger B., Falk P., Lohmuller M. et al.* Class II MHC antigens in the rat digestive system. // *Immunol.*, 1989, Vol. 68. – P. 507–513.

51. *Iakono G., Cavataio F., Montalto G. et al.* Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. // *New Eng. J. Med.*, 1998, Vol. 339. – P. 1100–1104.

52. *Kosnai L., Kuitunen P., Savilahti E. et al.* Mast cells and eosinophils in the jejunal mucosa in patients with intestinal cow's milk allergy and celiac disease of childhood. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1984, Vol. 3. – P. 368–372.

53. *Freier S., Berger H.* Disodium chromoglicate in gastrointestinal protein intolerance. // *Lancet*, 1973, Vol. 1. – P. 913–915.

54. *Pearce F.L., Befus A.D., Bienenstock J.* Mucosal mast cells. Effect of quercetin and other flavonoids on antigen-induced histamine secretion. // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, Vol. 73. – P. 819–823.

55. *Falth-Magnusson K., Kjellman N.I., Magnusson K.E. et al.* Intestinal permeability in healthy and allergic children before and after sodium-chromoglicate treatment assessed with different sized polyethylenglycols. // *Clin. Allergy*, 1984, Vol. 14. – P. 277–286.

56. *Ra C., Kuromitsu S., Hirose T. et al.* Soluble human high-affinity receptor for IgE abrogates the IgE-mediated allergic reaction. // *Int. Immunol.*, 1993, Vol. 5. – P. 47–54.

57. *Presta L.G., Lahr S.J., Shields R.L. et al.* Humanization of an antibody directed against IgE. // *J. Immunol.*, 1993, Vol. 151. – P. 2623–2632.

58. *Prescott S.L., Macaubas C., Smallcombe T. et al.* Development of allergen-specific T cell memory in atopic and normal children. // *Lancet*, 1999, Vol. 353. – P. 196–200.

59. *Ide K., Hayakawa H., Yagi T. et al.* Decreased expression of Th2 type cytokine mRNA contributes to the lack of allergic bronchial inflammation in aged rats. // *J. Immunol.*, 1999, Vol. 163. – P. 396–402.