

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34
EDN: CXPWXA**ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ****А. С. Прилуцкий** 

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

✉ Прилуцкий Александр Сергеевич — aspr@mail.ru

Актуальность проблемы пищевой аллергии не вызывает сомнений. В ряде стран мира распространенность ее за последние годы увеличилась в 2 раза. Проявления пищевой аллергии, в отличие от непереносимости пищевых продуктов, являются иммунологически обусловленными заболеваниями. Иммуноопосредованные болезни, вызванные пищевыми продуктами, исходя из механизма развития, подразделяют на IgE, не-IgE-опосредованные и смешанные, отличающиеся друг от друга как клинически, так и иммунопатогенетически. По существу, любое аллергическое заболевание может быть вызвано аллергенами пищи. Следует отметить, что в настоящее время имеется несколько теорий развития аллергии. Различие эндотипов пищевой аллергии в комплексе с другими факторами, влияющими на развитие сенсибилизации и проявления аллергических реакций, вызывает широкую вариабельность фенотипических проявлений аллергопатологии. Диагностика их обеспечивает индивидуализацию и повышение эффективности профилактики и лечения пищевой аллергии. Описаны различные виды диет. Предложенная нами разрешительно-элиминационная диета сочетает преимущества всех их. Даже изолированное применение ее обеспечивает клинический эффект почти у 25% пациентов с пищевой аллергией. Особое внимание уделено методам раннего введения пищевых продуктов для создания пищевой толерантности. Охарактеризованы методы медикаментозного лечения, в том числе использования специфической иммунотерапии, различных биологических препаратов.

Ключевые слова: пищевая аллергия, профилактика, лечение, эндотипы, фенотипы, биологические препараты, диета, элиминация, разрешительно-элиминационная диета.

Для цитирования: Прилуцкий А.С. Пищевая аллергия. Возможные пути увеличения эффективности профилактики и лечения // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 2. С. 15-34. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34. EDN: CXPWXA.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34
EDN: CCKGFY**FOOD ALLERGY. POSSIBLE WAYS TO INCREASE THE PREVENTION AND TREATMENT EFFICACY****A. S. Prilutskiy** 

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

✉ Prilutskiy Aleksandr — aspr@mail.ru

The relevance of the food allergy problem is beyond doubt. In a number of countries of the world, its prevalence has increased by 2 times in recent years. Manifestations of food allergy, in contrast to food intolerance, are immunologically determined diseases. Immune-mediated diseases caused by food, based on the mechanism of development, are divided into IgE-mediated, non-IgE-mediated and mixed, differing from each other both clinically and immunopathogenetically. Essentially any allergic disease can be caused by food allergens. It should be noted that at present there are several theories of the development of allergies. The difference in food allergy endotypes in combination with other factors affecting the development of sensitization and manifestations of allergic reactions causes a wide variability in the phenotypic manifestations of allergopathology. Diagnosis of them provides individualization and increases the efficacy of the food allergies prevention and treatment. Various types of diets have been described. The permission-elimination diet proposed by us combines the advantages of all of them. Even isolated use of it provides a clinical effect in almost 25% of patients with food allergies. Particular attention is paid to the methods of early introduction of food products to create food tolerance. Methods of medical treatment are characterized including the use of allergen-specific immunotherapy and various biological preparations.

Keywords: food allergy, prevention, treatment, endotypes, phenotypes, biological drugs, diet, elimination, permission-elimination diet.

For citation: Prilutskiy AS. *Food allergy. Possible ways to increase the prevention and treatment efficiency.* *Juvenis scientia.* 2022;8(2):15-34. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_2_15-34.



Введение. Термин «аллергия» предложил в 1906 году К. Пирке, который под ним понимал «измененную реактивность организма». Следует отметить, что из различных аллергических заболеваний, болезни, вызываемые пищевыми аллергенами, являются наиболее частыми. Кроме того, во многих случаях они являются первыми из всех аллергических болезней, регистрирующихся у пациентов. Многие авторы подчеркивают, что пищевая аллергия является началом «атопического марша» и после или на фоне продолжения клинических проявлений ее, у многих пациентов возникают реакции гиперчувствительности к другим аллергенам, таким как бытовые, пыльцевые, лекарственные и др. Следует подчеркнуть, что в течение последних лет количество пациентов, страдающих пищевой аллергией, существенно возросло, причем в некоторых странах число лиц с аллергией к продуктам питания увеличилось в 2 раза [1–3].

Классификация. Реакции на пищевые продукты можно классифицировать по-разному. Чаще всего их делят на токсические, психологические и нетоксические реакции. Токсические реакции — это реакции, обусловленные токсическими веществами, вызывающими расстройство у любого человека. Обычно они возникают после поступления бактериальных токсинов (*Clostridium botulinum*), микотоксинов, тяжелых металлов, химических веществ (пестицидов, удобрений) или природных загрязнителей (цианогенгликозиды и др.), употребления ядовитых продуктов. Реакция зависит в основном от употребленной дозы, а не индивидуальной восприимчивости, что дает возможность предсказания тяжести и типа реакции на них. Например, это употребление по ошибке ядовитых грибов. Следует отметить, что токсические соединения также могут накапливаться в различных продуктах при их хранении и обработке. Вследствие этого потребление их может также вызывать токсические реакции. В настоящее время прогрессивно растет

интерес к использованию различных растительных ингредиентов в лекарствах, чае или в других продуктах. Это очень широкий перечень различных соединений, включающих аристароловые кислоты, пирролизидиновые алкалоиды, бета-каротин, кумарин, алкенилбензолы, эфедриновые алкалоиды и синефрин, цианогенные гликозиды и др. Механизмы действия токсинов, в том числе и фитотоксинов, разнообразны. Следует указать, что ряд из них имеют реакционноспособные алкилирующие группы, которые могут реагировать с макромолекулами клеток, что может обуславливать токсическое действие на них. Необходимо отметить, что эти, имеющие химически активные группы фитотоксины, реагируя с молекулами ДНК, также могут вызывать генотоксичность [4]. Другая группа фитотоксинов может, по-видимому, действовать как нейротоксины, взаимодействуя с нейромедиаторными системами. Нетоксические реакции, вызванные пищевыми продуктами, можно разделить на иммунологические и неиммунологические. Таким образом, только нетоксические иммунологические реакции являются аллергическими. При этом аллергические болезни (реакции), обусловленные приемом пищевых продуктов, индуцируются различными иммунопатологическими механизмами. Исходя из вышеизложенного, пищевой аллергией являются заболевания, связанные с приемом пищевых продуктов и/или пищевых добавок и вызванные специфическими как IgE-, так и не-IgE-зависимыми иммунопатологическими реакциями (различными, в том числе клеточно-зависимыми) или их сочетаниями (Рисунок 1).

Краткая клиническая характеристика и диагностика. Следует отметить широкий перечень болезней [1, 3, 5], обусловленных этими механизмами (Таблицы 1, 2, 3). Наиболее распространенный тип аллергической реакции на продукты питания является IgE-опосредованная пищевая аллергия. Симптомы варьируют от легкого зуда и кожных

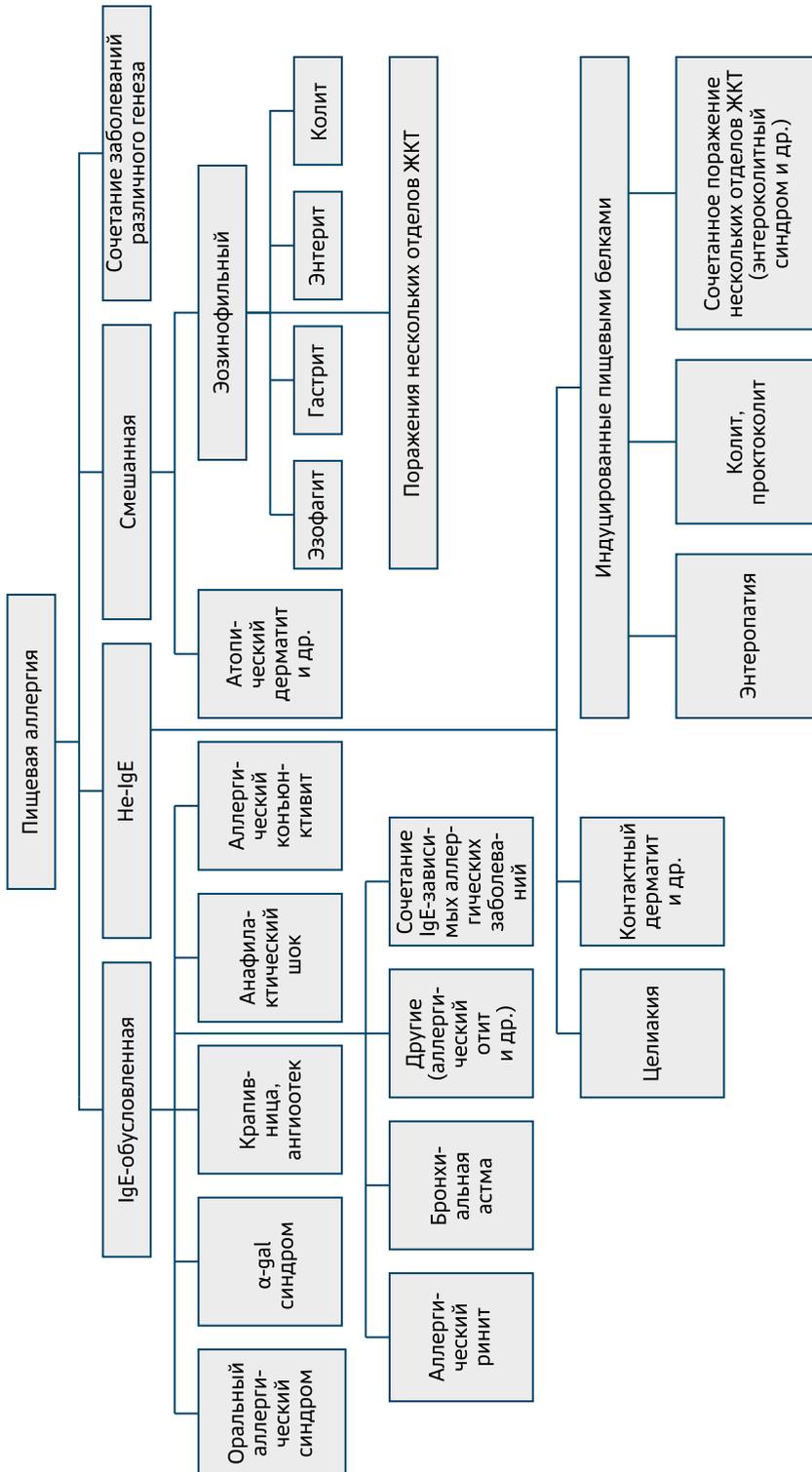


Рисунок 1. Классификация заболеваний, вызванных пищевой аллергией

высыпаний до тяжелой анафилаксии (Таблица 1). Как правило, IgE-опосредованная пищевая аллергия проявляется аллергическими симптомами, возникающими в течение не более 2 часов после употребления продуктов, к которым пациент имеет значимую сенсibilизацию. Нередко диагноз связи аллергического заболевания выставляется предварительно клинически на основании данных анамнеза. Часто связь с какими-то продуктами определяется самим пациентом или его родителями (если больной — ребенок) после 2–3 обострений. Часть пациентов или их родителей приходят уверенными, что больной имеет аллергию к определенным 1–5 продуктам. Как правило, это аллергены, имеющие наиболее сильный, индуцирующий аллергию, потенциал. Особенное место занимает выявленный в последнее время альфа-gal синдром, включающий: немедленную повышенную чувствительность к препаратам, содержащим олигосахарид галактозу- α -1,3-галактозу, и отсроченную гиперчувствительность на прием красного мяса млекопитающих (говядины, свинины, баранины, мяса лосося и др.). Он имеет много особенностей, которые расширяют парадигму пищевой аллергии, в том числе и то, что реакции возникают обычно через 3–6 часов после приема пищи, а в анамнезе пациенты часто хорошо переносят данное мясо в течение многих лет до развития аллергических реакций [6, 7]. Из-за повсеместного использования продуктов, полученных от млекопитающих (мясо, внутренние органы, мясные субпродукты, желатин, молоко и молочные продукты), олигосахарид галактоза- α -1,3-галактоза содержится во многих пищевых продуктах, лекарствах, товарах для личного пользования, стабилизирующих соединениях и др. [6, 8]; добиться полного исключения данного аллергена сложно.

Из клинически важных методов для диагностики причинно-значимых продуктов, вызывающих аллергию, также используется ведение пищевого дневника. Клинически

значимой для диагностики часто бывает элиминационная диета. Параллельно в сыворотке крови определяются концентрации специфических IgE-антител [9]. В наше время методы специфической аллергодиагностики могут проводиться с использованием молекул аллергенов как нативных, так и рекомбинантных. Для диагностики IgE-опосредованной пищевой аллергии *in vivo* также возможно использование прик и прик+прик тестов [10]. Вместо оральных провокационных тестов может быть применено пробное введение пищевых продуктов. Все эти методы в комплексе с анализом анамнеза, клиническими и инструментальными исследованиями и определением концентрации общего IgE являются важными для диагностики как наличия собственно немедленного типа аллергии, так и наличия сенсibilизации и аллергии к определенным продуктам питания, аллергенным молекулам. Проведенное обобщение показывает, что в большинстве проанализированных заболеваний среди таких продуктов чаще всего встречаются молоко и яйца. При этом аллергия к вышеуказанным продуктам наиболее часто встречается и у младенцев. Необходимо указать, что аллергия к молоку и яйцам, как правило, у младенцев сравнительно недолгая и прекращается в течение 1–3 лет. И это касается не только IgE-зависимых заболеваний, но также справедливо и для индуцированных пищевыми белками не-IgE зависимых заболеваний — энтеропатии (энтерита), энтероколита, проктоколита и др. (Таблица 1, Таблица 2). Необходимо отметить, что ряд аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, обусловленных пищевой аллергией, являются в подавляющем большинстве случаев следствием синдромов перекрестной аллергии (пыльца-пища и др.). Лабильные эпитопы молекул аллергенов вызывают возникновение орального аллергического синдрома. Во многих случаях он является результатом перекрестной сенсibilизации. Следует отме-

Таблица 1

Особенности IgE-опосредованных заболеваний, вызванных пищевой аллергией

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания			
	Оральный аллергический синдром	Крапивница	Ангиоотек	α -gal синдром
Возраст возникновения	Дети чаще старшего возраста, взрослые	Дети чаще старшего возраста, взрослые	Взрослые чаще, чем дети	Взрослые 40-60 лет, существенно реже дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Фрукты и овощи, имеющие перекрестную реактивность к пыльце	Пшеница, рыбопродукты, белки коровьего молока, яйца, арахис и орехи, рыба и морепродукты, соя, злаки	Пшеница, рыбопродукты, белки коровьего молока, яйца, арахис и орехи, рыба и морепродукты, соя, злаки	α -gal, красное мясо (говядина, свинина), молоко, сыр, желатин, многие лекарства, товары для личного пользования
Характеристика аллергенов	Лабильные при нагревании, под действием соляной кислоты, ферментов ЖКТ	Стабильные	Стабильные	Стабильные, карбогидратная молекула
Типичные симптомы	Зуд полости рта, отек слизистой рта, языка, губ, гиперемия, афты и др.	Уртикарии, зуд	Плотный, малоотличимый от кожи отек, охриплость, затруднение дыхания, боли в животе	Крапивница, анафилаксия, гастроинтестинальные симптомы
Сочетания с другой аллергической патологией	Как правило, нет	Может сочетаться с АР, ангиоотеком, атопическим дерматитом и др.	АР, крапивница и другие проявления пищевой аллергии	Часто комбинация вышеперечисленных заболеваний
Тяжесть течения	Относительно легкое	Как правило, средней тяжести	Могут быть тяжелые, жизнеугрожающие реакции при отеке гортани, слизистой ЖКТ	У многих лиц тяжелые анафилактические реакции

Таблица 1 (продолжение)

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания				
	Респираторные		Конъюнктивит	Пищевая анафилаксия	
	Ринит	Астма		ИФУ	без индукции
Возраст возникновения	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Чаще 8 лет и старше; взрослые	Подростки, взрослые	Чаще взрослые, дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Имеющие перекрестную реактивность с пыльцой*	Пшеница, моллюски, сельдерей, рыба, арахис, фрукты, молоко	Любые, чаще орехи, персик, моллюски, рыба, молоко, яйца

Показатели	Ig E-опосредованные заболевания				
	Респираторные		Конъюнктивит	Пищевая анафилаксия	
	Ринит	Астма		ИФУ	без индукции
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Ринорея, зуд, отек слизистой носоглотки, затруднение дыхания через нос и др.	Экспираторная одышка, дистантные сухие хрипы, теплый цианоз и др.	Зуд глаз, слезотечение, покраснение конъюнктивы и др.	Анафилактический шок, чаще легкой или средней степени тяжести	Более тяжелые формы анафилактического шока с выраженной гипотензией, потерей сознания и др.
Сочетания с другой аллергической патологией	Часто — с конъюнктивитом, может сочетаться с астмой и др.	Может сочетаться с АР, ангиоотеком, атопическим дерматитом и др.	Часто — с АР, крапивницей, другими проявлениями пищевой аллергии	Часто — комбинация с астмой, крапивницей и др.	Комбинация с астмой, крапивницей и др.
Тяжесть течения	Чаще относительно легкое	Как правило, средней тяжести	Чаще относительно легкое	У многих тяжелые анафилактические реакции	Тяжелое

* — фрукты, овощи, злаки и др.; синдром пища-пыльца;

АР — аллергический ринит, ИФУ — индуцированная физическими упражнениями.

тить также, что в ряде случаев, при вдыхании аллергенов фруктов и овощей или других продуктов при их аэролизации, симптомы аллергического конъюнктивита, ринита, астмы могут быть обусловлены лабильными, конформационными эпитопами. Такой пример в нашей практике имеется. Пациентка 35 лет неоднократно сообщала о возникновении немедленных симптомов (в течение 5–10 минут) аллергического конъюнктивита и ринита в процессе изготовления ею свежего апельсинового сока. Все операции (подготовка фруктов, нарезка и др.) проводились пациенткой в перчатках. В анализах sIgE к экстракту апельсина 0,25 МЕ/мл. При этом прик+прик тест к кожуре и цедре апельсина через 15 минут, соответственно, 4 и 5 мм. Положительный и отрицательный контроли (к гистамину и разводящей жидкости), соответственно, 3 и 1 мм. Интенсивность возникших симптомов после прекращения контакта с аэрозолями аллергенов апельсина (паци-

ентка перешла из кухни в другую изолированную комнату) моментально уменьшилась, через 45 минут симптомы исчезли. Следует отметить, что мы неоднократно наблюдали симптомы аллергического конъюнктивита, ринита, приступы бронхиальной астмы у пациентов, имеющих рецидивирующую крапивницу вследствие пищевой аллергии, которые возникали при работе на кухне (жарке яиц, рыбы, борщевых приправ и др.) в связи с вдыханием паров подсолнечного масла. При этом у данных больных нами были зарегистрированы диагностически значимые уровни IgE антител ($\geq 0,35$ МЕ/мл) к подсолнечному маслу.

В настоящее время аллергические реакции, не опосредованные IgE, менее изучены, чем аллергические реакции на пищевые продукты, вызванные другими механизмами. Пищевая аллергия, не опосредованная IgE, охватывает широкий спектр расстройств, поражающих желудочно-кишечный тракт

(аллергический проктоколит, энтеропатия и синдром энтероколита, индуцированных пищевыми белками), целиакию, аллергический контактный дерматит, вызванный продуктами питания (Таблица 2). Следует отметить, что в патогенезе данных заболеваний специфические IgE не играют определяющую роль [3]. Среди заболевших данными индуцированными не-IgE механизмами болезнями сочетание с IgE-аллергическими болезнями регистрируется у сравнительно небольшого количества лиц. Проявлено, что после введения в питание причинно-значимых аллергенов (как первого, так и повторного, после проведенного курса лечения), симптомы данных заболеваний появляются отсроченно — через часы, дни и даже недели в зависимости от их характера.

Целиакия, или глютенная энтеропатия, — многофакторная болезнь, при которой очень важна генетическая предрасположенность. Показано, что более 90% больных имеют аллоантигены системы HLA — гаплотип DQ2 и/или DQ8 [11]. Следует отметить, что данное заболевание возникает вследствие Т-клеточно-опосредованного хронического воспалительного процесса и может проявляться помимо кишечных симптомов широким спектром внекишечных проявлений [12]. Проявления контактного аллергического дерматита, вызванного пищевыми продуктами, могут возникать как у детей, так и взрослых. При этом они достаточно характерны. Кожные высыпания имеют особенности и в ряде случаев типичную локализацию. Как правило это кисти рук, лицо, особенно губы, околоорбитальные области и др. Перечень продуктов, вызывающих контактный аллергический дерматит, достаточно широк и включает в себя также пищевые добавки и другие низкомолекулярные вещества (Таблица 2). Следует отметить, что несмотря на то, что это заболевание относится к не-IgE-зависимым, в анамнезе у данных больных довольно часто регистрируются сопутствующие atopические болезни.

Группа эозинофильных гастроэнтерологических болезней включает в себя эозинофильный эзофагит, гастрит, гастроэнтерит и эозинофильный колит (Таблица 3). Данные заболевания чаще поражают женщин. Клинические проявления варьируют [13, 14] в зависимости от возраста, локализации, протяженности поражения желудочно-кишечного тракта и степени тяжести поражения, которое определяется гистологически (инфильтрация эозинофилами различных слоев слизистой желудочно-кишечного тракта). Важное значение имеет длительность заболевания, сроки и схемы применения диетического лечения, лекарственных препаратов, их эффект. Сбор подробного анамнеза, наряду с физикальным обследованием, очень важен, как для установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики (так как она сложна), так и для определения характера течения болезни, эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Гистологическое исследование слизистой имеет первостепенное значение для всех эозинофильных заболеваний ЖКТ. Показано, что определение глубины и характера поражения слизистой важно для конкретизации диагноза, тяжести, лечебно-профилактических мер, прогноза болезни. Так, между клиническими симптомами и данными гистологических исследований установлена существенная корреляционная связь у детей, страдающих эозинофильным эзофагитом. У младенцев и детей младшего возраста часто регистрируется рвота, трудности с кормлением, рефлюкс и задержка развития, но с возрастом такие симптомы как боли в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс и тошнота становятся более доминирующими [15]. В последующем у подростков и взрослых дисфагия и обструкция пищевода пищевым комком становятся преобладающими симптомами. Все вышеизложенное связано с изменением фенотипа эозинофильного эзофагита в процессе развития заболевания.

Таблица 2

Характеристика не-IgE-опосредованных заболеваний, вызванных пищевой аллергией

Показатели	Индукцированные пищевыми белками:			Целиакия	Контактный аллергический дерматит
	Проктоколит	Энтеропатия	Энтероколит		
Возраст возникновения	Первые месяцы жизни, часто при грудном вскармливании	Чаще в течение первых 9 месяцев жизни	Дети часто с момента введения коровьего молока, прикорма (бывает при грудном вскармливании), редко взрослые	Дети и взрослые	Чаще взрослые, реже дети
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Коровье молоко, соя, яйца	Коровье молоко, соя, яйца, пшеница	Коровье молоко, соя, рис, зерновые, бобовые, птица, рыба, яйцо	Пшеница, рожь, ячмень, продукты, которые содержат глютен	Продукты (манго, масло кешью, лимон); специи (паприка, гвоздика, корица, мускатный орех); пищевые добавки
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Стул с прожилками слизи, крови, пенистый	Вздутие живота, водянистая, бескровная диарея, рвота	Повторяющаяся рвота, водянистая диарея, иногда с примесью крови	Классические и атипичные — диарея, стеаторея, вздутие, боли в животе и др.	Острый — зуд, эритема, отек, инфильтрация и др.; Хронический — зуд, эритема, лихенификация и др.
Другие, в том числе общие, симптомы	Нет. Редко анемия легкой степени	Усталость, анемия, нарушение роста	Иногда вялость, гипотония, гипотензия, метаболические нарушения и др.	Потеря веса, нарушение роста, усталость и др.	Редко
Сочетание с другими аллергическими болезнями	Атопический дерматит у 10–20% пациентов	10–25% пациентов	Астма, аллергический ринит, атопический дерматит (от 25 до 57%)	Атопический дерматит, астма, эозинофильный эзофагит	Атопический дерматит и др.

В детском возрасте преобладает воспалительный фенотип, который может трансформироваться в фиброзостенозирующий [16]. Стриктуры у маленьких детей встречаются редко, но к 30–40 годам почти 80% взрослых,

страдающих данным заболеванием, испытывают дисфагию, а 30–50% из них имеют обструкцию [17]. При этом количество тканевых эозинофилов становится в ряде случаев меньше, чем при воспалительном фенотипе.

Следует отметить, что аналогичную зависимость характера как симптомов, так и поражения слизистой повторяют исследования, выполненные в отношении эозинофильного гастроэнтерита. Поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя может проявляться тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и потерей массы тела. Распространение патологического процесса и на мышечный слой («мышечный вариант») может вызывать кишечную непроходимость и перфорацию. Субсерозный вариант встречается достаточно редко и может проявляться асцитом и вздутием живота. Зависимость симптомов от характера поражения слизистой отмечается также у больных эозинофильным проктоколитом.

К аллергическим заболеваниям, вызванным пищевыми продуктами и имеющим смешанные механизмы развития (как IgE, так и не-IgE), в настоящее время относят также и атопический дерматит. Нельзя не указать на важную, ведущую роль во многих случаях в патогенезе болезни IgE-зависимого механизма. Однако развитие данной патологии невозможно объяснить без учета кожных поражений, которые являются отличительной чертой атопического дерматита. В начальном остром периоде атопического дерматита в коже наблюдается накопление как Т-хелперов 2 типа, так и Т-хелперов 22. При этом отмечается возрастание уровня Т-хелперов 17 и др. Медиаторы, вырабатываемые в этой фазе, способствуют нарушению кожного барьера и активируют различные типы клеток, таких как кератиноциты, которые усиливают воспаление кожи за счет высвобождения провоспалительных цитокинов. Заболевание продолжает прогрессировать с увеличением роли Т-хелперов 1 типа и наличием существенного влияния Т-хелперов 2 типа. Нельзя не указать также на то, что в ряде случаев обострения атопического дерматита протекают по типу отсроченных реакций (через 6–12 часов) и др.

Диагностика аллергических заболеваний зависит от механизма аллергической патологии и формы заболевания [18]. Как правило, она включает данные анамнеза, физикального исследования, инструментального и лабораторного обследования. При этом применяются тесты *in vivo*. Перечень используемых исследований отличается в зависимости от вышеуказанных данных. Так, при подозрении на эозинофильные гастроэнтерологические болезни, помимо ряда общих тестов, важными для установления диагноза и этиологии болезни является проведение биопсии слизистой с гистологическим исследованием ее [18]. Следует отметить, что эозинофильные гастроэнтерологические заболевания возникают в любом возрасте. В отличие от большей заболеваемости мужчин эозинофильным эзофагитом, при других гастроэнтерологических эозинофильных заболеваниях гендерной предрасположенности не выявлено. Вместе с тем, необходимо учитывать, что заболеваемость всеми эозинофильными гастроэнтерологическими болезнями часто сочетается с атопической патологией (Таблица 3). Поэтому, если клиницист сталкивается с пациентом, имеющим проявления атопии и дисфагию, необходимо проводить обследование для исключения данной патологии. Более ранняя диагностика эозинофильных гастроэнтерологических болезней улучшает прогноз течения данных заболеваний. Следует отметить, что предположить возможность наличия этой патологии может помочь простой тест. Во многих случаях (более чем в 50%) у больных с эозинофильными гастроэнтерологическими заболеваниями определяется эозинофилия периферической крови (от 5 до 33%). При этом следует указать, что повышение уровня интерлейкина-5 регистрируется нередко также и у больных атопическими заболеваниями. Часто у таких больных выявляется и эозинофилия периферической крови. Поэтому гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки является главным специфическим тестом,

Таблица 3

**Характеристика аллергических болезней, вызванных пищевыми продуктами
и обусловленных смешанными механизмами**

Показатели	Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта:			Атопический дерматит
	эзофагит	гастроэнтерит	колит	
Возраст возникновения	Может быть с первого года жизни до 11 лет (49%); часто взрослые, подростки	Часто в течение первых месяцев жизни и до 5 лет, взрослые	Дети и взрослые	Чаще дети, реже взрослые
Продукты, наиболее часто вызывающие патологию	Молоко коровье, соя, яйца, пшеница, рыба, грецкие орехи	Коровье молоко, яйца, соя, рыба и морепродукты, орехи, пшеница	Коровье молоко, яйца	Белки коровьего молока, яйца, арахиса, рыбы, сои, злаков
Характеристика аллергенов	Стабильные	Стабильные	Стабильные	Стабильные
Типичные симптомы	Гастроэзофагорефлюкс-подобные симптомы (отрыжка, срыгивание, боль в эпигастрии или за грудиной, рвота, изжога) и др.	Срыгивание, рвота, вздутие, приступообразные боли в животе, режущая диарея (водянистая со слизью, прожилками крови), иногда чередующаяся с запорами и др.	Вздутие, боль в животе, тенезмы, диарея со слизью или кровью; также может быть инвагинация, перфорация; иногда рвота	Критерии Hanifin и Rajka — зуд и др.; типичные для стадий атопического дерматита высыпания (экзематозные и др.).
Другие, в том числе общие, симптомы	Иногда анемия, боль за грудиной и др.	Анемия, гипоальбуминемия, потеря веса, нарушение роста	Иногда задержка роста	При расширенной элиминационной диете может возникать анемия, задержка роста и др.
Сочетание с другими аллергическими заболеваниями	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц и более	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц и более	Частое (аллергический ринит, астма, атопический дерматит и др.), до 50% лиц	Часто проявления атопического марша (аллергический ринит, конъюнктивит и др.)

устанавливающим в комплексе с клиническими показателями эозинофильные гастроэнтерологические заболевания. Показатели, являющиеся диагностически значимыми, отличаются в зависимости от исследуемого отдела ЖКТ и составляют в слизистой: пищевода >15–17 эозинофилов в поле зрения; желудка, тонкой и толстой кишки, соответственно, >30; >52–56; >64–100 эозинофилов

в поле зрения [18]. Необходимо подчеркнуть, что важными специфическими диагностическими тестами (наряду с исследованием специфических IgE, реакции клеток на аллергены) являются клинически и/или инструментально, лабораторно подтвержденные оценки различных элиминационных тестов, оральной провокационной пробы или других ее видов.

Эндотипы и фенотипы пищевой аллергии.

Отличия механизмов развития пищевой аллергии (Рисунок 1) обуславливают наличие различных ее эндотипов. Во многих случаях при анализе анамнеза заболевания у больных имеется отягощенный семейный анамнез. Следует также отметить, что развитие различных аллергических заболеваний связывается с рядом генетических маркеров. Показано, что многие гены такие как гены филлагрина, HLA, интерлейкина-13, 10 и др. связаны с развитием пищевой аллергии [19, 20]. С рядом аллоантигенов главного комплекса гистосовместимости связывается как высокий уровень IgE в сыворотке крови пациентов, так и высокий синтез антител класса IgE в ответ на ряд антигенов и аллергенов [19, 21]. Комплексное взаимодействие вышеуказанных наследственных и средовых факторов определяет возникновение различных аллергических заболеваний (в том числе имеющих различные механизмы) и их фенотипов [19, 20]. Следует отметить, что именно индивидуальный учет характера имеющихся фенотипов заболеваний, вызванных пищевой аллергией, совместно с характеристикой эндотипа (или эндотипов) болезни лежат в основе персонализированного подхода к лечению. Этот подход и дает как правило увеличение эффективности терапии.

Разработка новых терапевтических препаратов. Необходимо отметить, что в настоящее время имеется много разнообразных методов лечения пищевой аллергии. Среди них — использование различных медикаментозных препаратов, в том числе применяющихся как местно, так и системно. Многие из этих лекарственных средств хорошо зарекомендовали себя в процессе многолетнего применения. Следует подчеркнуть, что именно развитие медицины, углубление знаний в области этиологии и патогенеза пищевой аллергии обуславливает разработку новых препаратов [22]. При этом необходимо указать, что использование их также целесообразно осуществлять в соответствии

с механизмом развития конкретного заболевания у каждого больного, учитывая имеющийся фенотип, а также наличие сопутствующих болезней (в том числе и аллергических). Для более точной характеристики имеющихся механизмов развития болезней (в том числе пищевой аллергии) целесообразно использовать надежные (в том числе неинвазивные) биомаркеры [23]. Поскольку они имеются не для каждого механизма развития пищевой аллергии, в настоящее время ведется интенсивный поиск новых биомаркеров [24]. При этом для более точной характеристики имеющихся эндотипов и фенотипов пищевой аллергии у пациентов в настоящее время предлагаются новые комплексные технологии, учитывающие многие показатели (секвенирование генома, исследование эпигенетических факторов, протеома, метаболизма пациентов и др.). Разработанные новые биологические препараты уже используются для увеличения эффективности лечения различных эндо- и фенотипов аллергических заболеваний [25]. Довольно широко применяются моноклональные анти-IgE антитела (омализумаб). Дупилумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело IgG4 человека, направленное против α -цепи рецептора IL-4 (IL-4R α), общего как для IL-4, так и для IL-13. Первым сообщением о его эффективности при лечении пищевой аллергии были данные о пациенте с тяжелым атопическим дерматитом, который перестал реагировать на ранее ответственные за аллергические реакции пищевые продукты. Существенное улучшение данного заболевания со снижением зуда при применении дупилимаба было зарегистрировано и в других исследованиях [26]. Дупилумаб также продемонстрировал эффективность и безопасность при других аллергических заболеваниях, таких как эозинофильный эзофагит [27]. Интенсивно исследуются и прочие препараты. Среди них блокаторы аларминов IL-33, IL-25, TSLP и IL-13. Тимический стромальный лимфопоэтин

(TSLP) способствует дифференцировке CD4+ клеток в сторону Т-хелперов 2 типа. Интерлейкины-25 и 33 вызывают увеличение продукции интерлейкинов-4 и 13, активируют тучные клетки и др. Также проводятся исследования антагонистов молекул, участвующих в патогенезе эозинофильных желудочно-кишечных заболеваний, таких как IL-6, IL-8 и, прежде всего, IL-5 и интегринов (SIGLEC-8 и др.). Одобрены к клиническому использованию меполизумаб, реслизумаб (моноклональные антитела к IL-5), бенрализумаб (моноклональные антитела к рецептору IL-5). Необходимо отметить продолжающиеся разработки новых небиологических препаратов для лечения аллергии (это ингибиторы янус-киназ, рецепторов хемоаттрактантов и др.). При этом эндо и фенотипические характеристики болезни пациента являются основой персонализированного подхода.

Диета как этиологический метод профилактики и терапии. Существует несколько классификаций терапевтических средств, применяющихся при лечении аллергических заболеваний, вызванных пищевыми продуктами. Вместе с тем, все используемые

лекарственные препараты и меры можно разделить, прежде всего, на 3 группы: этиологические; патогенетические и симптоматические, подразделяемые каждая на специфические и неспецифические. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев наиболее эффективными являются, прежде всего, лекарственные средства и подходы этиологической направленности. Первыми из них, как профилактическими, так и лечебными, являются диетические и иммунотерапия. Используемые типы эмпирических и целевых диет представлены в таблице 4.

Следует отметить, что они применяются при пищевой аллергии, вызванной различными механизмами (как IgE, так и не-IgE и смешанными). Наиболее ранними, используемыми для лечения и предупреждения обострений аллергических заболеваний диетами являются элиминационные. Практика работы показывает их эффективность [28–31]. Только применения диеты с исключением причинно-значимых продуктов может быть достаточно для излечения и профилактики рецидивов пищевой аллергии. В зависимости от необходимости и при наличии

Таблица 4

Типы и возможности эмпирических и целевых диет, используемых для диагностики, профилактики и лечения пищевой аллергии [28, с модификациями]

Типы эмпирических и целевых диет	Использование для:				
	диагностики	лечения	профилактики:		
			первичной	вторичной	третичной
Элиминационные	+++	+++	– (+)	++	++
Интервенционные	– (+)	++	++	+	+
Разрешительно-элиминационные	+++ (++)	++++	+++ (+)	++++	++++
с введением лечебно-профилактических препаратов	–	++	+(+)	+(+)	+(+)

результатов анамнеза, предварительных исследований применяться могут как эмпирические, так и целевые элиминационные диеты. Учитывая количество исключаемых продуктов и характер применяемого диетического питания, они подразделяются на диеты: 1. С исключением одного или небольшого количества продуктов; 2. Олигоантгенные с исключением многих продуктов; 3. Полуэлементарные; 4. Элементарные, использующие в качестве продуктов питания смеси аминокислот, пептидов.

В зависимости от тяжести симптомов и количества вызывающих болезнь продуктов можно использовать различные подходы в проведении диетотерапии. Первый — при наличии надежных диагностических критериев исключить сразу все вызывающие обострения продукты, если их не подавляющее количество из имеющегося ассортимента. При назначении эмпирических диет часто используется «подход снизу вверх», при котором продукты, вызывающие заболевание, последовательно исключаются в зависимости от их риска, то есть частоты вызова ими аллергического заболевания, без широкого ограничения непредвиденных триггеров. Третий «нисходящий подход» может быть оправдан в наиболее тяжелых случаях, когда аллергическое заболевание течет тяжело и имеет осложнения (нарушение роста, обезвоживание и др.). Этот подход заключается в начальном отказе от широкого спектра продуктов. При этом иногда используется элементная диета, с последовательным введением отдельных продуктов при тщательном наблюдении за симптомами болезни (наличие рецидивов и др.), общим состоянием пациента. Четвертый вариант проведения диетического лечения (при наличии выраженной сенсibilизации ко всем имеющимся продуктам — это элементная диета (использование аминокислот, глубоко гидролизованных смесей и др.) и/или выбор наименее аллергенных для большого минимума продуктов. В зависимости от конкрет-

ных условий в динамике данные подходы могут комбинироваться, может применяться последовательная смена, их вариации.

Следует отметить, что эмпирические и целевые диеты могут использоваться совместно. Так часто и получается в практике, когда наряду с имеющимися в анамнезе данными о связи обострений пищевой аллергии с какими-то конкретными продуктами исключаются продукты, наиболее часто вызывающие реакции у большинства пациентов.

Так, за рубежом принят перечень продуктов, которые наиболее часто (>90% случаев) вызывают обострения пищевой аллергии, обусловленной IgE-зависимым механизмом. К данному перечню относятся аллергены так называемой большой восьмерки — коровьего молока, яйца, сои, арахиса, орехов, злаков, рыбы и морепродуктов [32]. Вместе с тем, следует отметить, что имеющиеся исследования подтверждают наличие характерных особенностей частоты аллергии к различным пищевым продуктам в зависимости от возраста пациентов, региона, расы и др. Имеются также особенности сенсibilизации к ряду продуктов и в наших регионах. Исследования наших ученых показывают, что дети часто имеют обострения аллергических заболеваний при употреблении овощей и фруктов [10, 29, 30]. Необходимо указать, что частота аллергических реакций на продукты и сенсibilизации к ним существенно меняется с возрастом. Это связано с целым комплексом причин, из которых одними из важнейших являются изменяющаяся, расширяющаяся диета, меняющиеся пищевые привычки детей в процессе взросления; возрастание синтеза IgE-антител, генетические особенности, развитие пыльцевой, бытовой аллергии с наличием перекрестных реакций и др. [21, 33]. В ряде исследований отмечено, что у мальчиков наблюдается значительно более высокая распространенность IgE-сенсibilизации. До пубертата у них также отмечается более высокая частота клинических проявлений аллергии, но после полового

созревания у женщин частота аллергических заболеваний существенно повышается. О значимости половых различий говорит то, что менструальный цикл влияет на уровень IgE и др. Следует отметить, что некоторые высокочувствительные люди легко реагируют даже на незначительные количества аллергенов, поступающих *per os*, или при контакте их с другими слизистыми оболочками, кожными покровами человека. Например, автор наблюдал ребенка, который реагировал немедленным возникновением зуда, а затем и волдыря на пальце после прикосновения его к рыбе. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость строгого соблюдения гигиенических мер, так как ряд аллергенов могут длительно сохраняться в окружающей среде. Так было установлено, что антигены арахиса обнаруживаются на поверхности стола через 110 дней после того как арахисовое масло было размазано в том месте. Обнадеживающим фактом стало то, что аллергены перестали обнаруживаться после очистки поверхности влажной дезинфицирующей салфеткой. Аллергические реакции немедленного типа на молоко регистрируются и у детей, и взрослых. Для предупреждения рецидивов заболевания используется элиминация коровьего молока с заменой его на глубоко гидролизованные смеси. Части лиц с отсутствием или недостаточным эффектом при применении их назначаются аминокислотные смеси. Они представляет собой синтетические, полноценные по питательным веществам, безантигенные смеси на основе коровьего молока, содержащие свободные аминокислоты, которые используются при лечении детей раннего возраста с тяжелым течением аллергии (анафилаксия и др.), вызванной коровьим молоком [34]. Следует отметить, что обычно при исключении продуктов, вызывающих немедленные аллергические реакции, симптомы, прекращаются в течение 2–3 дней (бронхиальная астма, крапивница, аллергический ангиоотек и др.). Помимо диетотерапии в лечении аллерги-

ческих IgE-зависимых заболеваний используются различные лекарственные препараты, в зависимости от имеющегося заболевания, как местного (кремы, ингаляторы и др.), так и системного (антигистаминные, антилейкотриеновые, гормональные и др.) применения.

Основным методом лечения не-IgE-обусловленных желудочно-кишечных аллергических заболеваний также является удаление из рациона продуктов, вызывающих болезнь. Коровье молоко — наиболее частый триггер индуцированного пищевыми белками энтероколита и др. В связи с этим рекомендуется замена смесей, содержащих коровье молоко, на смеси с глубоким гидролизом. Отмечено, что большинство пациентов реагируют на это относительно быстрым исчезновением (через 1–2 недели) симптомов болезни. Приблизительно только 10–20% пациентов могут нуждаться в аминокислотных смесях (элементарной диете). Приемлемыми (при переносимости) являются смеси на основе сои, хотя обычно их избегают из-за высокой перекрестной реактивности с коровьим молоком, наблюдаемой примерно у 30–60% пациентов с индуцированными пищевыми белками энтероколитом, энтеропатией и колитом. При необходимости или недостаточном эффекте диеты используют гормональную терапию. Во всех случаях при лечении следует избегать частично гидролизованных смесей. Следует отметить, что при грудном вскармливании и наличии у детей индуцированных пищевыми белками энтероколита, энтеропатии и др. следует рассмотреть вопрос об исключении из диеты матери коровьего молока и содержащих его продуктов. Необходимо отметить, что вышеуказанные заболевания могут быть вызваны также приемом других пищевых продуктов (Таблица 2). Так имеются данные, что в США чаще всего вышеуказанные заболевания вызваны соей. Часто индуцированные пищевыми белками не IgE-зависимые аллергические болезни вызваны сенсibilизацией к 1–2 продуктам,

хотя случаи аллергии к нескольким продуктам также нередки.

Диетотерапия также определена как эффективный терапевтический подход у лиц с аллергическими заболеваниями, вызванными пищевыми продуктами и пищевыми добавками вследствие смешанных, как IgE-так и не-IgE-зависимых механизмов. При лечении эозинофильных гастроэнтерологических заболеваний, атопического дерматита как у детей, так и у взрослых используются элиминационные диеты: эмпирическая; целевая; элементная. Диетотерапия также является первой линией немедикаментозного подхода в лечении данных аллергических болезней. Следует отметить, что при аллергии к коровьему молоку, имеющей смешанный генез, как и при других аллергических заболеваниях, имеющих данную этиологическую причину, целесообразно использовать высокогидролизированные смеси. При их недостаточном эффекте в течение 2 недель необходимо применять аминокислотные смеси. Следует отметить, что в последние годы широко используется пошаговое исключение пищевых продуктов с последовательным расширением их числа. Именно этот подход обеспечивает минимальное количество исключенных пищевых продуктов с оптимизацией эффективности элиминационных диет [35]. Многие исследователи считают, что эмпирические диеты полезны также и при лечении атопического дерматита [29, 30]. Отечественные ученые уже давно используют их для диагностики и лечения пищевой аллергии, в том числе и данного заболевания. При этом выделяются группы пищевых продуктов, которые исключаются из питания или ограничиваются в использовании у детей в возрасте от 1 до 3 лет при назначении диеты №5ГА [29].

Следует отметить, что в настоящее время большое значение уделяется интервенционным диетическим методам. Этот подход был обусловлен, в основном, неэффективностью элиминационных методов первичной

профилактики аллергических заболеваний. Между тем еще 10–15 лет назад утверждалось, что гипоаллергенные условия обеспечивают снижение уровня аллергических заболеваний. В последние годы мнение ученых в мире изменилось. Утверждается, что раннее введение продуктов обеспечивает существенное снижение риска аллергических заболеваний в будущем [36, 37]. Эти эффекты выявлены в отношении аллергии на молоко, арахис, яйца. Все вышеизложенное вызвало повышенное внимание и активизацию исследований также в области специфической иммунотерапии пищевой аллергии — гипо-, десенсибилизации возрастающими дозами пищевых продуктов, вызывающих болезнь (оральная, сублингвальная, кожная терапия).

Разрешительно-элиминационная диета — новый вид этиологической профилактики и терапии. При обсуждении проблем профилактики и лечения пищевой аллергии следует уделить внимание еще одному основополагающему вопросу. Парадоксально, но в общем при определении как профилактических, так и терапевтических мер в отношении пищевой аллергии учеными и врачами, как правило, ранее обсуждались, прежде всего, вопросы необходимости элиминации пищевых продуктов — какие из них нельзя использовать в питании конкретного пациента. Вместе с тем, основным, при разработке схем профилактики и лечения наших больных в практике является, прежде всего, вопрос, какие продукты пациент может употреблять безопасно, и другие вопросы (что стоит начать принимать с целью профилактики, с целью лечения заболевания, когда и по каким схемам и др.). В связи с этим нами разработана разрешительно-элиминационная диета [28, 31]. Впервые в практике (она используется нами более 10 лет) основным вопросом при консультации пациентов является вопрос, что можно делать пациенту и какие продукты он может употреблять. Основные характеристики разрешительно-

элиминационной диеты, которая сочетает в себе преимущества других существующих в настоящее время диет и отдельные примеры применения ее приведены в наших работах [28, 31]. Необходимо подчеркнуть, что введение ряда пищевых продуктов или молекул аллергенов, к которым сенсibilизированы пациенты, необходимо осуществлять, по нашему мнению, по специальным индивидуально разработанным схемам, постепенно увеличивая антигенную нагрузку на реципиента.

Заключение. Таким образом, развитие медицинской науки и практики обусловило в настоящее время диагностику различных эндотипов пищевой аллергии. Анализ анамнеза болезни, клинические, лабораторные и инструментальные данные выделили фенотипы заболеваний, вызываемых употреблением пищевых продуктов и пищевых добавок. Широкий перечень лекарственных средств, разработанный для профилактики и лечения болезней, обусловленных пищевой аллергией, позволяют увеличить эффективность этих мероприятий. Этому способствует также синтез новых лекарственных препаратов, как биологических, так и химиотерапевтических. Разработка оригинальных схем лечебно-профилактических мероприятий также может внести свой вклад в решение проблем, связанных с пищевой

аллергией. Так разрешительно-элиминационная диета способна предупредить рецидивы заболеваний, развитие сенсibilизации ко многим пищевым аллергенам и/или способствовать ликвидации сенсibilизации к ним. В настоящее время пищевая аллергия рассматривается как широкий спектр расстройств, требующих для лечения и профилактики различных подходов, их комбинирования, изменения их в течение проведения лечения или профилактических мероприятий. «Один подход подходит всем» уступает место «целевому подходу», основанному на идентификации эндотипа и фенотипа пациента. Таким образом, подход к управлению пищевой аллергией перешел от простого «да или нет» к «какими методами», «какими препаратами», «когда», «как долго», «для каких пациентов» и т.д. Для составления индивидуального плана профилактики и лечения в клинической практике необходимо учитывать многочисленные факторы. Исследования этих вопросов должны продолжаться и углубляться.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management.* J Allergy Clin Immunol. **2018**;141:41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Martinis MD, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. *New Perspectives in Food Allergy Int.* J. Mol. Sci. **2020**;21:1474. DOI:10.3390/ijms21041474.
3. Tedner SG, Asarnoj A, Thulin H, et al. *Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults — a review.* J Intern Med. **2022**;291:283-302. DOI: 10.1111/joim.13422.
4. Pfau W, Schmeiser HH, Wiessler M. *Aristolochic acid binds covalently to the exocyclic amino group of purine nucleotides in DNA.* Carcinogenesis. **1990**;11:313-319. DOI: 10.1093/carcin/11.2.313.
5. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. *Аллергия к лимону: обзор литературы // Аллергология и иммунология в педиатрии.* **2019.** № 4(59). С.4-14. [Prilutskiy AS, Lyhina YA. *Allergy to lemon: review of literature.* Allergologija i imunologija v pediatrii. **2019**;(4):4-14. (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2500-1175-2019-00017. EDN: MHXLRX.

6. Commins SP, James HR, Stevens W, et al. *Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol. **2014**;134(1):108-115. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.024
7. Commins SP, Jerath MR, Cox K, et al. *Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat*. Allergol Int. **2016**;65(1):16-20. DOI: 10.1016/j.alit.2015.10.001
8. Straesser ML. *a-Gal on Crotalidae-polyvalent fab antivenom (CroFab): investigating the relevance to immediate hypersensitivity reactions*. J Allergy Clin Immunol Pract. **2021**;9:1015-1017. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.026
9. Прилуцкий А.С., Лесниченко Д.М., Деев В.А. и др. *Нормы специфических IgE у детей различного возраста // Клиническая лабораторная диагностика*. **2013**. № 3. С. 8-11. [Prilutskiy AS, Lesnichenko DO, Deev VA, et al. *The norms of specific IgE in children of various ages*. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. **2013**;3:8-11. (in Russ.)].
10. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. *Исследование наличия термолабильных аллергенов лимона или их эпитопов в различных частях плода // Архив клинической и экспериментальной медицины*. **2020**. Т. 29. № 3. С. 282-288. [Prilutskiy AS, Lyhina YA. *Study of the availability of thermolabile allergens of lemon in different parts of this fruit*. Archives of clinical and experimental medicine. **2020**;29(3):282-288. (in Russ.)]. EDN: HTDDTO.
11. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, et al. *Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease*. Clin Chim Acta. **2022**;528:74-83. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.022.
12. Majsiak E, Choina M, Gray AM, et al. *Clinical Manifestation and Diagnostic Process of Celiac Disease in Poland — Comparison of Pediatric and Adult Patients in Retrospective Study*. Nutrients. **2022**;14:491. DOI: 10.3390/nu14030491
13. Корниенко Е.А., Моисеенкова Ю.А., Волкова Н.Л., Лобода Т.Б. *Эозинофильные поражения желудка и кишечника: клиника, диагностика, лечение // Альманах клинической медицины*. **2018**. № 46(5). С.482-496. [Kornienko EA, Moiseenkova YA, Volkova NL, Loboda TB. *Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract: clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Almanac of Clinical Medicine. **2018**;46:482-496. (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-482-496. EDN: YNLUAN.
14. Rossi CM, Lenti MV, Sabatino AD. *The need for a reliable non-invasive diagnostic biomarker for eosinophilic oesophagitis*. Lancet Gastroenterol Hepatol. **2022**;7(3):202-203. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00468-4.
15. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. *14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. **2009**;48:30-36. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
16. Ruffner MA, Cianferoni A. *Phenotypes and endotypes in eosinophilic esophagitis*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. **2020**;124(3): 233-239. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.011.
17. Falk GW. *Clinical presentation of eosinophilic esophagitis in adults*. Gastroenterol Clin North Am. **2014**;43:231-242. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.009.
18. Collins MH. *Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases*. Gastroenterol Clin North Am. **2014**;43:257-268. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
19. Kostara M, Chondrou V, Sgourou A, et al. *HLA Polymorphisms and Food Allergy Predisposition*. J Pediatr Genet. **2020**;9(2):77-86. DOI: 10.1055/s-0040-1708521.
20. Johansson E, Mersha TB. *Genetics of Food Allergy*. Immunol Allergy Clin North Am. **2021**;41(2):301-319. DOI: 10.1016/j.iac.2021.01.010.
21. Прилуцкий А.С., Сохин А.А., Ходаковский А.В. *Уровни IgE в сыворотке крови доноров и детей и их ассоциации с некоторыми антигенами главного комплекса гистосовместимости // Иммунология*. **1992**. № 1. С. 28. [Prilutskiy AS, Sokhin AA, Khodakovskii AV. *Urovni IgE v syvorotke krovi donorov i detei i ikh assotsiatsii s nekotorymi antigenami glavnogo kompleksa gistosovmestimosti (Levels of IgE in the blood*

- serum of donors and children and their association with some antigens of the major histocompatibility complex*). Immunologiya. **1992**;1:28. (in Russ.).
22. Lucendo AJ, López-Sánchez P. *Targeted Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Disorders*. BioDrugs. **2020**;34(4):477-493. DOI: 10.1007/s40259-020-00427-w.
 23. Foong RX, Santos AF. *Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy*. Pediatr Allergy Immunol. **2021**;32(2):223-233. DOI: 10.1111/pai.13389.
 24. Cianferoni A. *Non-IgE Mediated Food Allergy*. Curr Pediatr Rev. **2020**;16(2):95-105. DOI: 10.2174/1573396315666191031103714.
 25. Fiocchi A, Vickery BP, Wood RA. *The use of biologics in food allergy*. Clin Exp Allergy. **2021**;51(8):1006-1018. DOI: 10.1111/cea.13897.
 26. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis. A Phase 3 Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol. **2020**; 156(1): 44–56. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
 27. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. *Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis*. Gastroenterology. **2020**;158(1):111-122.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.042.
 28. Прилуцкий А.С. *Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета // Вестник гигиены и эпидемиологии*. **2020**. Т. 24. № 4. С. 469-477. [Prilutskiy AS. *The diets applying for the food allergy prevention and treatment. Permissive elimination diet*. Vestnik of hygiene and epidemiology. **2020**;24(4): 469-477. (in Russ.). EDN: MPZEJ].
 29. Лусс Л.В. *Пищевая аллергия и пищевая непереносимость. Справочные таблицы и рекомендации // Российский аллергологический журнал*. **2011**. № 3. С.93-100. [Luss LV. *Food allergy and food intolerance. Reference tables and recommendations*. Russian journal of allergy. **2011**;3:93-100. (in Russ.). EDN: OEZXAN.
 30. Ревякина В.А. *Проблема пищевой аллергии на современном этапе // Вопросы питания*. **2020**. Т. 89. № 4. С. 186-192. [Revyakina VA. *The problem of food allergies at the present stage*. Problems of nutrition. **2020**;89(4):186-192. (in Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10052. EDN: IAVQHX.
 31. Прилуцкий А.С. *Элиминация пищевых продуктов. Разрешительно-элиминационная диета — новый подход к диетотерапии пищевой аллергии // Архив клинической и экспериментальной медицины*. **2021**. Т. 30. № 1. С.87-97. [Prilutskiy AS. *Food elimination. Permissive-elimination diet — a new approach to food allergy diet therapy*. Archives of clinical and experimental medicine. **2021**;30(1):87-97. (in Russ.). EDN: KWWQOB.
 32. Sicherer SH, Sampson HA. *Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management*. J. Allergy Clin. Immunol. **2018**;141:41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
 33. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. *Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango*. Nutrients. **2020**;12:818-833. DOI: 10.3390/nu12030818.
 34. Meyer R, Groetch M, Venter C. *When Should Infants With Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide*. J Allergy Clin Immunol In Pract. **2018**;6(2):383-399. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.003.
 35. Lucendo AJ, Molina-Infante J. *Treatment of eosinophilic esophagitis with diets*. Minerva Gastroenterol. Dietol. **2020**;66(2):124-135. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02634-5.
 36. Koutri E, Papadopoulou A. *Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood*. Ann Nutr Metab. **2018**;73(4):18-28. DOI: 10.1159/000493668.
 37. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. *Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol. **2021**;147(1):224-232.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.021.

АВТОР [AUTHOR]

Прилуцкий Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; ORCID: 0000-0003-1409-504X; e-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, M. Gorky Donetsk National Medical University; ORCID: 0000-0003-1409-504X; e-mail: aspr@mail.ru.

Поступила в редакцию: 21.02.2022

Принята к печати: 19.04.2022

Опубликована: 30.04.2022