



Теоретические и практические аспекты пищевой аллергии XXI века. EAACI 2021

Нестеренко З.В.¹, Хавкин А.И.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

² ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, Россия

Для цитирования: Нестеренко З. В., Хавкин А. И. Теоретические и практические аспекты пищевой аллергии XXI века. EAACI 2021. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 157–164. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-157-164

✉ Для переписки:

Нестеренко

Зоя Васильевна

zvnesterenko

@gmail.com

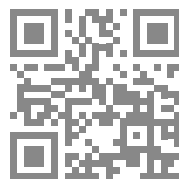
Нестеренко Зоя Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми
Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии

Резюме

Высокий уровень заболеваемости пищевой аллергией (ПА), рост тяжелых клинических случаев, несмотря на достигнутые успехи в изучении этой патологии, вызывает необходимость разработки новых методик диагностики, лечения и профилактики пищевой аллергии. На конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) 2021 г. были рассмотрены актуальные проблемы аллергологии и иммунологии: влияние на формирование ПА факторов окружающей среды (воздействия микропластика в загрязнении пищи с последующим развитием аллергических заболеваний; глобальное потепление, масштабная урбанизация), приводящих к нарушению баланса микробиоты макроорганизма, снижению её разнообразия с последующей неадекватной колонизацией кишечника и формированием ПА. Определение маркеров ПА с поиском ранее не выявленных аллергенов, вызывающих тяжелые аллергические реакции. Обсуждалась оценка факторов риска и биомаркеров степени тяжести ПА, а также значение компонентной диагностики, позволяющей прогнозировать urgentные аллергические реакции, определить показания к назначению АСИТ, максимально индивидуализировать лечение. Инновационные методики лечения были представлены использованием биологической терапии, ролью пре- и пробиотиков, фекальной терапией в коррекции микробиома; особенностями диеты, регулирующей состав кишечной микробиоты. В рассмотрении профилактики ПА внесены изменения в ранних рекомендациях EAACI по наблюдению за детьми первого года жизни, мониторинг состояния подростков с ПА.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, микробиом, молекулярная диагностика, биотерапия, профилактика

EDN: QASGCG



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-157-164>

Theoretical and practical aspects of food allergy in the XXI century. EAACI 2021

Z.V. Nesterenko¹, A.I. Khavkin²¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, build.2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Moscow² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», build. 62, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russia

For citation: Nesterenko Z.V., Khavkin A.I. Theoretical and practical aspects of food allergy in the XXI century. EAACI 2021. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 157–164. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-157-164

✉ *Corresponding author:*

Zoia V. Nesterenko
zvnerenko
@gmail.com

Zoia V. Nesterenko, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care; ORCID: 0000-0001-9522-897X

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

High prevalence of food allergy (FA), increasing frequency of severe cases despite the progress achieved in the study of this pathology makes it necessary to develop new methods for diagnosis, treatment and prevention of food allergies. At the Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) 2021 current problems of allergology and immunology were considered, such as the influence of environmental factors on the development of FA, including the effects of microplastic contamination in food on development of allergic diseases, global warming, large-scale urbanization, that lead to an imbalance in the microbiota of the macroorganism, reduction in its diversity, followed by alterations in gut microbial colonization and the development of FA; determination of FA markers with detecting previously unidentified allergens that cause severe allergic reactions. Assessment of risk factors and biomarkers of the severity of FA was discussed, as well as the importance of component diagnostics, which allows predicting acute allergic reactions, determining indications for prescribing AIT, and maximizing individualization of treatment. Innovative treatment approaches were presented using biological therapy, the role of pre- and probiotics, fecal microbiota therapy in restoring the microbiome; features of the diet that regulates the gut microbiota. In considering the prevention of FA changes were made to the previous EAACI recommendations for monitoring children in the first year of life, monitoring the state of adolescents with FA.

Keywords: food allergy, children, microbiome, molecular diagnostics, biotherapy, prevention

Введение

За последние десятилетия значительно выросло число аллергических заболеваний, в связи с чем XXI век назван ВОЗ «веком аллергии», а сама болезнь – «эпидемией», согласно данным (ВОЗ), проявления пищевой аллергии (ПА) встречаются в среднем у 2,5% населения. [1,2]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении ПА с использованием современных технологий, растет частота тяжелых и смертельно опасных форм этой патологии.

В последние 10–15 лет активно изучаются механизмы развития ПА, в основе которой могут лежать как иммунные реакции на различные пищевые продукты, так и пищевая гиперчувствительность, протекающая без участия иммунной системы (ферментопатии, псевдоаллергические реакции, патология гастроинтестинальной системы)[3,4], а также генетические механизмы, изменения окружающей среды (воздействия микро- и нанопластика в загрязнении пищи с поражением органов и систем с последующим снижением разнообразия микробиоты кишечника и возникновением

аллергических, аутоиммунных заболеваний; глобальное потепление, приводящее к нарушению баланса микробиоты макроорганизма); социальные факторы. Одной из важных причин развития ПА является разрушенный под воздействием неблагоприятных факторов устойчивый бактериальный микробиом человека с утратой биологически целесообразных симбиозов с бактериями, неадекватной колонизацией, прежде всего, желудочно-кишечного тракта, с нарушением формирования пищевой толерантности [3–8].

Учитывая высокую значимость проводимых в аллергологии исследований, в том числе, касающихся изучения ПА, в 1956 г. была основана некоммерческая организация – Европейская академия аллергологии, астмы и клинической иммунологии (EAACI). Сейчас это крупнейшая в мире и наиболее влиятельная организация по изучению вопросов аллергологии и клинической иммунологии. Регулярное проведение конгрессов EAACI позволяет научной, медицинской аудитории всего мира обсуждать фундаментальные вопросы патогенеза

и современной стратегии терапии бронхиальной астмы, пищевой и лекарственной аллергии, аллергических заболеваний кожи и дыхательных путей, совершенствовать проведение аллерген-специфической диагностики и иммунотерапии, первичную и неотложную специализированную медицинскую помощь при аллергии. В работе последнего конгресса ЕААСИ 2021 приняло участие

6500 специалистов. В данном обзоре будут представлены основные сообщения по проблеме пищевой аллергии.

Цель: провести анализ публикаций, выступлений на конгрессе ЕААСИ 2021 г. отечественных и зарубежных исследователей по изучению причин, механизмов развития, современной диагностики и лечения пищевой аллергии.

Основная часть

Точных эпидемиологических данных о распространенности ПА до сих пор нет. Что объясняется отсутствием единых диагностических критериев, наличием потенциальных аллергенов пищи, изменением технологий при производстве пищевой продукции с использованием красителей, консервантов, пищевых добавок; генно-модифицированных составляющих.

Согласно многочисленным публикациям в современном мире не менее 2% взрослых и 6% детей страдают различными проявлениями ПА. Среди детей до 1 года частота ПА достигает более 10%. ПА занимает ведущую позицию в структуре причин тяжелых форм аллергии, а также смерти в результате анафилаксии, провоцируя 30–50% всех острых аллергических состояний, требующих немедленной госпитализации для оказания неотложной терапии [3,4,7].

Наиболее часто пищевыми аллергенами являются белки пищевых продуктов (гликопротеины или полипептиды), известно 8 основных пищевых аллергенов («большая восьмерка»): коровье молоко, куриные яйца, орехи, морепродукты, рыба, пшеница, соя, арахис. Пищевой белок выступает в роли аллергена у генетически активных Тх2 с последующим синтезом IgE-антител [1–4,7]. У детей, особенно раннего возраста, развитие ПА зависит от степени незрелости гастроинтестинального тракта, дыхательной, иммунной систем.

Важную роль в возникновении ПА играет микробное окружение человека как в окружающей среде, так и в составе организма. Микробиота имеет значительное влияние на реактивность иммунной системы человека. Кишечный микробиоценоз обладает наибольшим разнообразием микроорганизмов. На всем протяжении гастроинтестинального тракта состав его неоднороден и зависит от морфологического строения и функциональных особенностей каждого из отделов пищеварительной системы. Микробиота желудочно-кишечного тракта активно участвует в формировании местного и системного иммунитета. Кишечный микробиом человека в значительной степени определен генетически, на его формирование также существенно влияют экологические факторы, питание макроорганизма [5–9]. Диета, оказывая воздействие на микробиом, может изменять соотношение бактерий, вводя новые виды в состав микробиома, чаще с сырой пищей. Эти изменения активируют иммунную систему и, регулируя развитие и пищевое поведение, лежат в основе создания энергетического гомеостаза [9,10]. Взаимодействие микробиома кишечника с иммунокомпетентными клетками

макроорганизма определяет характер иммунного ответа. Индигенная микробиота способствует формированию пищевой толерантности к пищевым белкам, условно-патогенная – повышению сенсибилизации. С. Akdis (Switzerland) посвятил свое выступление на конгрессе изменению баланса защитной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов, вызывающих дисбиоз, с последующим повышением проницаемости кишечной стенки, изменением формирования Тх, снижением уровня бифидум бактерий, увеличением количества аэробов с нарушением переваривания пищи; созревания интестинальной мукозы, детоксикационной, витаминсинтезирующей функций; дифференцировки иммунной системы и развития аллергической патологии (пищевой аллергии), воспалительных заболеваний кишечника, дисметаболизма, болезней нервной системы [5–7].

В последнее время большое количество публикаций посвящено роли витамина D в возникновении дисбиоза. А. Santos (Madrid) на конгрессе показала, что дефицит витамина D может изменять состав микробиома и целостность эпителиального барьера кишечника, влиять на иммунную систему, в основном через рецептор витамина D (VDR). Жирорастворимый витамин D – важный регулятор фосфорно-кальциевого гомеостаза [11,12], играет важную роль в модуляции иммунного ответа. Взаимодействие между витамином D, кишечными бактериями и иммунной системой идет на нескольких уровнях и проходит с участием как врожденной, так и адаптивной иммунных систем [13,14]. Баланс между провоспалительной и противовоспалительной активностью иммунной системы нарушается при дефиците витамина D в пользу провоспалительной. Дефицит витамина D – потенциальный фактор риска развития ПА, т.к., блокируя иммунный ответ Тх1 типа, меняя состав микробиоты кишечника, влияя на гены, связанные с иммунитетом, витамин D стимулирует выработку антимикробных пептидов, цитокинов и его дефицит имеет отношение к возникновению дисбиоза, увеличению типов *Bacterioides* и *Proteobacteria*, развитию воспалительных заболеваний. [15]. Рост *Bacterioides* наблюдался у пациентов с аллергией на арахис или лесной орех. Витамин D может играть важную роль в уменьшении тяжести ПА за счет своего иммуномодулирующего действия.

Особенно остро обсуждалось влияние окружающей среды на микробиом. I. Annesi-Maesano (France) показала масштабность воздействия микробов и нанопластика в загрязнении пищи, с поражением органов и систем, внутриутробное воздействие

на плод; приводящего к снижению разнообразия микробиоты, возникновению аллергических, аутоиммунных заболеваний [16]. I. Annesi-Maesano были представлены варианты превентивных мер по снижению уровня загрязнения платиком.

C. Akdis (Switzerland) ознакомил с Guadeline EAACI, 2021 «Роль окружающей среды в развитии аллергических заболеваний»:

- Ежедневное влияние на человека токсинов и химикатов
- Разрушение эпителиального барьера приводит к снижению биоразнообразия микробиоты и хронизации воспалительных процессов
- Активированные эпителиальные клетки выделяют провоспалительные цитокины (IL 25, 33, TSLP), что приводит к развитию обострений аллергических заболеваний и астмы
- Изменение эпителиального барьера связано с ростом аллергических, аутоиммунных, нейродегенеративных, психических заболеваний [1, 2].

Глобальное потепление, урбанизация ведут к нарушению баланса микробиоты макроорганизма (T. Naahtela, Finland); к хроническим воспалительным заболеваниям (C. Traidl-Hoffmann; Germany) [17, 18].

O'L. Manony (Ireland) продемонстрировал исследования, подтверждающие наличие большого сообщества разнообразных микробных геномных входов, обеспечивающих буфер или избыточность на случай потери определенных членов сообщества, тем самым поддерживая важные метаболические и защитные функции хозяина. A. Alvarez-Perea (Madrid), C. Traidl-Hoffmann (Germany) подчеркнули значение естественного течения родов, кормления ребенка материнским молоком для формирования полноценного микробиоценоза кишечника [10,18]. N.van Best (Netherlands) свое выступление посвятил связи изменений состава кишечной микробиоты с аллергией. C. Akdis говорил о необходимости, в связи с этим, укреплять структуру слизистой барьера, блокировать бактериальные транслокации, что позволит уменьшить колонизацию оппортунистических патогенов [1, 3].

Одной из активно используемых в практике теорий возникновения ПА считается теория «двойного проникновения аллергена» с воздействием аллергена не только через рот, но и через кожу, дыхательные пути [8]. A. Santos (London) в пояснении причин развития ПА обратилась к гипотезе двойного воздействия аллергена: пероральный прием пищевых протеинов, как правило, формирует оральную толерантность, в то время как для эпикутанной экспозиции пищевых белков характерна тенденция вызывать аллергическую сенсibilизацию. Это пояснение является одним из самых значительных научных достижений в области изучения патогенеза ПА за последнее десятилетие, наряду с «гигиенической гипотезой» (изменение окружающей среды, ранняя экспозиция патогенных бактерий, влияющая на формирование иммунного аллерготипа с возникновением нарушений иммунного ответа, дисбаланса Tх1 и Tх2 типа) [19–20].

Существенный вклад микробиоты в документально подтвержденное увеличение числа случаев

ПА становится все более значимым. ПА представляет изменение иммунной толерантности слизистой оболочки, которое может быть обусловлено диетой, комменсальной микробиотой и взаимодействием между ними [21].

M Fernández-Rivas (Madrid) продемонстрировала первое исследование по оценке индивидуального и комбинированного вклада клинического фона, тестов и полностью рандомизированного дизайна (CDR- исследования предназначены для изучения влияния одного главного фактора) для прогнозирования тяжести аллергии. В оценке риска тяжелой аллергии на арахис использовались клинические данные и профили сенсibilизации IgE; методология амбулаторного исследования EuroPrevall: анкета, учитывающая характеристики реакции и сопутствующие аллергические заболевания, с последующим анализом данных демографии, историй болезни и сенсibilизации пациентов с вероятной ПА. Для оценки факторов риска и биомаркеров степени тяжести использовались однофакторные и многовариантные регрессионные анализы. Установлено, что клинические характеристики и паттерны сенсibilизации IgE могут помочь установить риск тяжелых реакций у пациентов с аллергией на арахис, но детерминанты клинического фона являются наиболее ценными для прогнозирования тяжести вероятной ПА у отдельного пациента [23].

В связи с продолжающимся поиском аллергенов из семейств белков в зависимости от их структуры и функции; особенно молекул с общими эпитопами (изучение сенсibilизации к разным объектам), представил интерес доклад D. Barber (Madrid) о профилинах (обладающих высокоаллергенной активностью, до 50% пациентов с аллергией на пыльцу чувствительны к профилину и могут иметь пищевую аллергию); а также полкальцинах (кальций-связывающие белки EF, с обширной перекрестностью, рассматриваемых как маркеры полсенсibilизации и часто приводящие к диагнозу «миражи аллергии»); липидо-транспортирующих белках, вызывающих перекрестные аллергические реакции на различные виды растений. Клинические реакции в этих случаях могут быть системными и тяжелыми [24].

О значении молекулярных исследований в диагностике ПА говорили A. Lopata (Australia), I. Agache (Romania), M. Ferrer (Spain). Молекулярная диагностика неопределима при ПА, т.к. дает возможность определить истинную сенсibilизацию, которую вызывают только определенные аллергенные компоненты как специфичные, первичные, так и паналлергены (маркеры перекрестной активности), а также является высокоинформативным дополнением к индивидуальному подходу в диагностике аллергопатологии и очень важна при подготовке пациента к АСИТ [25]. Метод микроматрицы позволяет определять специфические IgE против нескольких аллергенов одновременно у одного и того же пациента с минимальным количеством сыворотки и позволяет определять IgG и IgM против одних и тех же аллергенов, в одном и том же образце сыворотки.

Будущее аллергологии принадлежит компонентной диагностике, позволяющей расшифровать

профиль сенсibilизации на молекулярном уровне, прогнозировать urgentные аллергические реакции, оценить тяжесть состояния, определить объективные показатели и противопоказания к назначению АСИТ, а также максимально индивидуализировать лечение [25].

Были обсуждены на нескольких симпозиумах современные взгляды на лечение ПА. М. Ferrer (Spain) отметила, что основными принципами лечения ПА являются:

- комплексный подход
- этапность в проведении терапии,
- устранение признаков аллергии
- назначение адекватного рационального питания, соответствующего по объему и соотношению пищевых ингредиентов возрасту больного, его весу, сопутствующим соматическим заболеваниям и другим факторам.
- при острых распространенных проявлениях ПА показано назначение антигистаминных препаратов [26].
- к специфическим методам лечения ПА относятся: исключение пищевого аллергена и АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия).

Однако, все чаще, благодаря успехам молекулярной аллергологии используют в лечении биопрепараты. Лечение системными кортикостероидами и иммунодепрессантами аллергических заболеваний имеет долгосрочные побочные эффекты, значительная часть пациентов остается невосприимчивой к терапии. В этом контексте появляющиеся биологические препараты представляют собой новаторский терапевтический подход. Ведущим примером является дупилумаб, моноклональное антитело, нацеленное на α -цепь рецептора интерлейкина (IL) –4. Дупилумаб подавляет биологические эффекты цитокинов IL-4 и IL-13, которые являются ключевыми факторами ответа Th2. Профиль безопасности и переносимости дупилумаба оказался благоприятным в долгосрочных клинических испытаниях [27].

Пероральная иммунотерапия (ОИТ) является перспективной терапевтической альтернативой, но она связана с частыми аллергическими реакциями и проблемами экономической эффективности. Для уменьшения таких реакций в ряде испытаний использовался омализумаб, моноклональное гуманизованное антитело против IgE, в качестве дополнительной терапии при ОИТ. Применение омализумаба потенциально более безопасно и эффективно при проведении протоколов ОИТ за счет уменьшения количества и тяжести реакций, повышения порога толерантности к аллергенам, что позволяет назначать более высокие дозы при иммунотерапии [28–31].

Омализумаб эффективен при ПА, связанной с реакцией на арахис, на молоко, яйца, а также при множественной ПА, о чем доложили на конгрессе E. Guttman-Yussky (USA); I. Agache (Romania), M. J. Torres (Spain).

Основой новых подходов к профилактике и лечению ПА является выявление особенностей микробиома кишечника у детей с ПА, т.к. возникший дисбиоз в кишечнике продолжается на

микро- и макроуровне. Взаимодействие иммунной системы с микробиотой –центрального проводника здоровья и возникающих заболеваний, является важным звеном в борьбе с патологией. Специфические бактериальные таксоны могут модулировать аллергию. При помощи манипуляций с микробиотой кишечника возможно извлечение терапевтической пользы у пациентов с ПА. Однако, применение пробиотиков с *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium lactis* в течение 12 месяцев не показали влияния на разрешение аллергии на молоко. Вероятно, эффекты пробиотического лечения специфичны для штаммов микроорганизмов, и, в настоящее время, полученные данные неубедительны, чтобы подтвердить целесообразность добавления пробиотиков со специфическими таксонами в терапевтическую программу ПА [22]. Продолжающиеся испытания пробиотиков и пребиотиков на пациентах с ПА представляют собой попытки преднамеренного изменения микробиоты и микробного метаболизма, при введении микроорганизмов пациенту в адекватных количествах этот метод может принести пользу в лечении заболевания [32].

В докладе R. Knibb (UK) обсуждались основные принципы наблюдения за пациентами с ПА. Было отмечено, что особенно важным является правильный рацион питания. Например, индекс средиземноморской диеты, индекс здорового питания, показали возможность положительного влияния на микробиом, иммунную систему и исход болезни. Разнообразие рациона является наиболее многообещающим показателем, ведущим к увеличению микробного разнообразия и последующему снижению проявлений аллергии. Диета является важным регулятором состава и функции кишечной микробиоты, о чем свидетельствует большое количество наблюдательных и интервенционных исследований [33]. Краткосрочные кардинальные изменения в диете могут быстро преобразовать кишечную микробиоту, а долгосрочные, меняющие привычки питания, по-видимому, являются доминирующей силой, формирующей состав и активность микробиоты [34]. R. Knibb подчеркнула возникающие трудности при соблюдении пациентом с ПА диеты, непредсказуемость пищевой аллергии, связанную с постоянным нарушением режима (питание пациента вне дома, семейные застолья, травля сверстниками при соблюдении диеты, высокая стоимость продуктов диетического профиля; ограниченный выбор еды). В связи с этим необходима объективная оценка факторов образа жизни: физической активности, качества и продолжительности сна, умения управлять стрессом – как возможных вспомогательных составляющих для ведения здорового образа жизни в профилактике заболеваний. Наличие ПА у пациентов, как отметила R. Knibb, вынуждает к ограниченному выбору еды, приводит к разочарованию при излишних ограничениях в диете, соблюдении мер предосторожности, незнании оценки реальной безопасности продукта, что формирует общую неопределенность и последующий отказ от общественных мероприятий (питание только дома); ведет к социальной изоляции. Поддержка и руководство

со стороны медицинских работников необходимы, чтобы помочь подросткам с ПА достичь оптимального баланса между необходимой бдительностью, повышенной бдительностью и ненужными ограничениями [35].

Все эти обстоятельства важно учитывать при мониторинге за состоянием пациентов с ПА, особенно в подростковом возрасте (спикер С. Venter, USA).

Наблюдению за подростками с ПА посвятила свое выступление К. Blumchen (Germany), указав на высокий риск формирования анафилаксии при ПА у этой возрастной группы, частое развитие биопсихологических изменений (желание независимости от родителей, низкий уровень осознания риска, вызывающее поведение, реакции на прессинг со стороны сверстников, зависимость от приема лекарств, депрессия, недостаточное понимание сути болезни, самолечение), недостаточная профилактика обострений. С. Gore (UK) показала, что мозг подростка подвергается воздействию различных экзо- и эндо-факторов: наследственность, окружающая среда, половые гормоны, психическое, физическое состояние, экономические проблемы, недосыпание, неблагоприятный нутритивный статус, пре- и постнатальные инсульты, фармакотерапия, злоупотребление наркотиками, курением, алкоголем, кофе [36].

Диетическая модификация в сочетании с соответствующей манипуляцией с микробиотой (например, с пробиотиками) может обеспечить наиболее значимые профилактические и терапевтические эффекты, стать частью подхода точной медицины [33].

В дополнение к лечению пациентов с ПА возможно проведение трансплантации фекальной микробиоты, что является эффективным методом переноса целых сообществ организмов от здорового субъекта к пациенту. Трансплантация фекальной микробиоты была успешно использована у пациентов с *C. difficile colitis*. Исследования по разработке микробного коктейля, который может эффективно обосноваться в кишечнике человека и заменить разрушающиеся элементы микробиоты, в настоящее время продолжаются [37,38].

Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) на основе многочисленных документов с изложением позиции ЕААСИ было составлено Руководство по ПА, где рассмотрены побочные реакции на пищевые продукты, эпидемиология, диагностика и лечение ПА. А также даны Рекомендации ЕААСИ по повышению эффективности наблюдения за подростками с аллергическими заболеваниями, включающие: координацию социально-экономических проблем и стрессовых жизненных ситуаций, влияющих на борьбу с аллергией; применение психологических вмешательств с использованием когнитивно-поведенческой терапии или мультисистемного терапевтического подхода для повышения приверженности, улучшения знаний о заболевании, самоконтроля и контроля симптомов [36, 39].

В связи со значительным ростом ПА во всем мире ЕААСИ в 2020 году были изданы рекомендации по профилактике ПА у детей, включающие основные этапы развития ребенка [40]. Первичная профилактика ПА включает внутриутробный период

и первый год жизни ребенка, являющиеся ключевыми окнами «пищевого программирования» [41]. Модификация питания на этих этапах – один из важных факторов, с которым связывают перспективы профилактического воздействия. Многочисленные исследования указывают на отсутствие убедительных доказательств долгосрочного эффекта неспецифической гипоаллергенной диеты у женщин в период беременности и лактации в отношении профилактики atopических заболеваний в детском возрасте. Добавление во время беременности, кормления ребенка на первом году жизни рыбьего жира не снижает риска формирования ПА. Доказано положительное влияние раннего введения высокоаллергенных продуктов на становление оральной толерантности и уменьшение риска развития аллергопатологии в дальнейшем. Рекомендовано контролируемое введение этих продуктов в рацион ребенка в период «окна толерантности», или «критического окна», который был определен как 4–6 месяцы жизни. В руководстве отмечено, что грудное вскармливание, вероятно, снижает риск развития ПА и следует избегать кормления ребенка в первые 3 дня молочной смесью [40–41].

Дальнейшее изучение микробиоценоза и взаимоотношений микроорганизмов может быть использовано в разработке новых лекарственных средств, новых стратегических подходов в лечении и профилактике [42–45].

Недавний Кохрейновский обзор не нашел никаких доказательств в пользу использования смесей на основе частично гидролизованного белка по сравнению со стандартными молочными формулами для профилактики аллергических заболеваний среди детей на искусственном вскармливании. В 2019 г. Американская академия педиатрии пересмотрела Рекомендации 2008 г. по профилактике аллергии у детей и выпустила новый отчет с указанием на отсутствие доказательств профилактического эффекта частично или глубокогидролизованных формул в отношении атопии для детей из группы риска [40].

У категорий населения, где высока распространенность аллергии на арахис, рабочая группа ЕААСИ предлагает ввести арахис в рацион младенцев в соответствующей форме, как часть дополнительного кормления, чтобы предотвратить распространенную аллергию на арахис у младенцев и детей младшего возраста. Предлагается также не вводить смеси на основе соевого белка в первые 6 месяцев жизни, чтобы предотвратить аллергию коровьего молока у младенцев и детей младшего возраста; а также отказаться от вакцинации против бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ) для предотвращения ПА у младенцев и детей раннего возраста.

В связи с отсутствием доказательности не дано рекомендаций «за» или «против» применения пробиотиков, синбиотиков для беременных, кормящих женщин, младенцев отдельно или в сочетании с другими подходами для предотвращения ПА у младенцев и детей раннего возраста. Не дано никаких рекомендаций «за» или «против» использования профилактической пероральной иммунотерапии для предотвращения ПА у младенцев и маленьких детей [40, 46].

Заключение

Высокая распространенность и тяжесть ПА требуют разработки инновационной терапевтической и профилактической стратегии. Проведенные исследования свидетельствуют о важнейшей роли в развитии ПА не только генетических механизмов, но и о существенном влиянии факторов окружающей и социальной среды. Ситуацию в терапии ПА осложняют возникающие у пациентов психологические проблемы.

Проведение конгрессов ЕААСИ, одной из ведущих и авторитетных во всем мире организаций по изучению вопросов аллергологии и клинической иммунологии, позволяет обширной аудитории практических врачей ознакомиться с новейшими достижениями в этой области. На последнем конгрессе проблема ПА обсуждалась очень активно с разбором современных

представлений о причинах развития и патогенезе заболевания, особенностях клинического течения, а также новых методик оценки тяжести симптомов проявлений ПА. Важное место в программе конгресса занимали сообщения об инновационных диагностических, терапевтических и профилактических подходах с использованием достижений молекулярной аллергологии и демонстрацией успешно применяемых новых рекомендаций ЕААСИ.

Представленные на ЕААСИ 2021 современные концепции в изучении причин и механизмов развития ПА, особенности ее клинических проявлений, новейшие диагностические, терапевтические и профилактические методы – позволят приблизиться к решению актуальной проблемы человечества в борьбе с аллергией.

Литература | References

- Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al; EAAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014 May;69(5):590–601. doi: 10.1111/all.12398.
- Gupta R.S., Warren S.M., Smith B. M., et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1): e185630. doi:10.1001/jamanetworkopen.20185630.
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(5):1187–1197. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
- Pechkurov D. V., Poretskova G. Yu., Tyazheva A. A., Kononova A. M. Food allergy masks in children. *Prakticheskaja medicina (Practical medicine)*. 2018;2 (113): 5–8. (In Russ.)
Печкуров Д. В., Порецкова Г. Ю., Тяжева А. А., Кононова А. М. Маски пищевой аллергии у детей. *Практическая медицина*. 2018; 2(113): 5–8.
- Rosenberg, Zilber-Rosenberg. Interaction between the Microbiome and Diet: The Hologenome Concept. *J Nutr Food Sci*. 2016;(6):545. doi: 10.4172/2155–9600.1000545.
- Makarova S. G., Boldyreva M. N., Lavrova T. E., Petrovskaya M. I. Intestinal microbiocenosis, food tolerance and food allergy. Current state of the problem. *Vopr. sovr. Peditrii. (Modern pediatrics)*. 2014; 13 (3): 21–29. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
Макарова С. Г., Болдырева М. Н. Лаврова Т. Е., Петровская М. И. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы. *Вопр. совр. Педиатрии*. 2014; 13(3):21–29. doi: 10.15690/vsp.v13i3.1024.
- Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
- Spergel J. M. Delay Food Introduction to Prevent Food Allergy? It Doesn't Work. *Medscape*. 2015. 18 P.
- Fouhy F., Wathkins C., Hill C. J., O'Shea C., Nagle B., Dempsey E. M., et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nature Communications*. 2019;(10):1517. doi: 10.1038/s41467–019–09252–4.
- Gurova M. M., Novikova V. P. Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology: the formation of the intestinal microbiome and the importance of nutritional factors in the first months of life. *Voprosy detskoy dietologii (Pediatric Dietetics)*. 2018; 16 (1): 34–41. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41.
- Гурова М. М., Новикова В. П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии: формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(1):34–41. doi: 10.20953/1727–5784–2018–1–34–41.
- Murdaca G. Vitamin D and Microbiota: Is There a Link with Allergies? *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(8): 4288. doi: 10.3390/ijms22084288.
- Bora S. A., Kennett M. J., Smith P. B., Patterson A. D., Cantorna M. T. Regulation of vitamin D metabolism following disruption of the microbiota using broad spectrum antibiotics. *J. Nutr. Biochem*. 2018; 56: 65–73. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.011.
- Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *Int. Immunopharmacol*. 2020; 79: 106112. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106112.
- Murdaca G., Tonacci A., Negrini S., Greco M., Borro M., Puppo F., Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350.
- Yamamoto E. A., Jorgensen T. N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front. Immunol*. 2020; 10: 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141.
- Prokofieva E. S., Makhonko M. N., Shkrobova N. V. Plastic and its impact on the health of current residents. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013; 3(11):1176–1178. (In Russ.)
Прокофьева Е. С., Махонько М. Н., Шкробова Н. В. Пластик и его влияние на здоровье современных потребителей. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013; 3(11):1176–1178.
- Logan A. C., Jacka F. N., Prescott S. L. Immune-Microbiota Interactions: Dysbiosis as a Global Health Issue. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16(2):13. doi: 10.1007/s11882–015–0590–5.
- Hahtela T. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45: 891–901. doi:10.1111/cea.12527.
- Prescott S. L., Pawankar R., Allen K. J., Campbell D. E. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J*. 2013 Dec 4;6(1):21. doi: 10.1186/1939–4551–6–21.

20. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax*. 2000;5(1):52–59. doi: 10.1136/thorax.55.suppl_1.s.2.
21. Macharadze D. Sh. On the pathogenesis of food allergy. *Pediatriza. (Pediatrics)*. 2016; 95 (6): 151–157. (In Russ.)
Мачарадзе Д. Ш. О патогенезе пищевой аллергии. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 151–157.
22. Huang Y. J., Marsland B. J., Bunyavanich S. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007.
23. Datema M. R., Lyons S. A., Fernández-Rivas M., et al. Estimating the Risk of Severe Peanut Allergy Using Clinical Background and IgE Sensitization Profiles. *Frontiers in Allergy*. 2021;(2): 670789. doi: 10.3389/falgy.2021.670789.
24. Asero R., Jimeno L., Barber D. Preliminary Results of a Skin Prick Test–Based Study of the Prevalence and Clinical Impact of Hypersensitivity to Pollen Panallergens (Polcalcin and Profilin). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(1): 35–38.
25. Shogenova L. A., Misirov I. M., Shogenova M. S., Borukaeva I. Kh. Molecular diagnostics in allergology. *Colloquium-Journal*. 2019; 18 (42). (In Russ.) doi: 10.24411/2520–6990–2019–10594.
Шогенова Л. А., Мисиров И. М., Шогенова М. С., Борукаева И. Х. Молекулярная диагностика в аллергологии. *Colloquium-Journal*. 2019; 18(42). doi: 10.24411/2520–6990–2019–10594.
26. Ferrer M., Sastre J., Jáuregui I., et al. Effect of Antihistamine Up-Dosing in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(3): 34–43.
27. Sastre J., Davila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(3): 139–150. doi: 10.18176/jiaci.0254.
28. Andorf S., Purington N., Blok W.M., Long A. J., Tupa D., Brittain D., et al. Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifoed allergic participants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3:85–94. doi: 10.1016/S2468–1253(17)30392–8.
29. Labrosse R., Graham F., Des Roches A., Begin P. The use of omalizumab in food oral immunotherapy. *Arch.Immunol Ther Exp. (Warsz)*. 2017; 65:189–199. doi: 10.1007/s00005–016–0420-z.
30. Kurbacheva O. M., Galitskaya M. A. The place of omalizumab in the treatment of allergic diseases. *Medicinskij sovet. (Medical quorum)*. 2019; (15): 38–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2019–15–38–49.
Курбачёва О. М., Галицкая М. А. Место омализумаба в терапии аллергических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; (15): 38–49. doi: 10.21518/2079–701X-2019–15–38–49.
31. Lieberman J.A., Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):78–84. doi: 10.1007/s11882–012–0316-x.
32. Frei R., Akdis M., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31:153–158. doi: 10.1097/MOG.000000000000151.
33. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535:56–64. doi: 10.1038/nature18846.
34. Gordon B. R. Dietary and Nutritional Influences on Allergy Prevention. *Dietary and Nutritional Influences on Allergy Prevention*. 2018; 5(5): 182–186. doi:10.1007/s40521–018–0182–4.
35. Shanahan L., Zucker N., Copeland W.E., Costello E. J., Angold A. Are children and adolescents with food allergies at increased risk for psychopathology? *J Psychosom Res*. 2014;77(6):468–73. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.005.
36. Lebovidge J.S., Kalish L., Strauch H., Schneider L. C. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009; 124(6):1282–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.045.
37. Van Nood E., Dijkgraaf M. G., Keller J. J. Duodenal infusion of feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013; 368:2145. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
38. Youngster I., Russell G. H., Pindar C., Ziv-Baran T., Sauk J., Hohmann E. L. Oral, capsulized frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *JAMA*. 2014; 312:1772–8. doi: 10.1001/jama.2014.13875.
39. Goyal M. S., Venkatesh S., Milbrandt J., Gordon J. I., Raichle M. E. Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(46):14105. doi: 10.1073/pnas.1511465112.
40. Halken S., Muraro A., de Debra S., et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunology*. 2021 202; 32(5):843–858. doi: 10.1111/pai.13496.
41. Makarova S. G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E. A., Turti T. V., Akoev Yu.S., Petrovskaya M. I. Primary prevention as an effective response to the epidemic of allergic diseases. *Pediatricskaja farmakologija (Pediatric Pharmacology)*. 2015; 12 (1): 67–74. (In Russ.)
Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Турти Т. В., Акоев Ю. С., Петровская М. И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(1):67–74.
42. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with food allergies]. Moscow. 2015. 17 P. (In Russ.)
Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Москва. 2015:17.
43. [National program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation]. Moscow. 2019. (In Russ.)
Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, Москва. 2019.
44. Belmer S. V., Khavkin A. I., Aleshina E. O., et al. Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Moscow. Medical practice. 2020. 472 P. (In Russ.)
Бельмер С. В., Хавкин А. И., Алешина Е. О., Алешкин А. В., Бехтерева М. К., Новикова В. П. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Москва: Мед.практика. 2020: 472.
45. Karpeeva Yu.S., Novikova V. P., Khavkin A. I., Kovtun T. A., Makarkin D. V., Fedotova O. B. Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65 (5): 116–125. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–116–125.
Карпеева Ю. С., Новикова В. П., Хавкин А. И., Ковтун Т. А., Макаркин Д. В., Федотова О. Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):116–125.
46. Pyreva E. A., Gordeeva E. A. A paradigm shift in allergy prevention in children. *Lechashij vrach = Doctor*. 2021; 1 (24): 41–45. (In Russ.) doi: 10.262995/OS.2021.93.77.009.
Пырёва Е. А., Гордеева Е. А. Смена парадигм в профилактике аллергии у детей. *Лечащий врач*. 2021; 1 (24): 41–45. doi: 10.262995/OS.2021.93.77.009.