

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Д.Ш. Мачарадзе¹, Х.А. Янаева², В.И. Пешкин¹, Б.Г. Кулумбегов³

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

² Медицинский центр «Планета здоровья», г. Урус-Мартан, Чеченская Республика, Россия

³ Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия

Пищевая аллергия имеет различные клинические проявления, что требует проведения правильной дифференциальной диагностики у детей и взрослых. В частности, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии сопровождается многими первичными иммунодефицитами; пищевую непереносимость клинически отличить от IgE-опосредованной формы пищевой аллергии тоже в ряде случаев сложно; под маской аллергии на рыбу встречаются другие причины. В обзорной статье приведены основные отличительные признаки, которые могут быть полезны для врачей общей практики.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дифференциальная диагностика, гипер-IgE-синдром, пищевая непереносимость, аллергия на рыбу.

Some questions of differential diagnosis in food allergy

D.Sh. Macharadze¹, H.A. Janaeva², V.I. Peshkin¹, B.G. Kulumbegov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Medical Center «Planeta zdorovya», Urus-Martan, Chechen Republic, Russia

³ Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

Food allergy has different symptoms that requires a correct differential diagnosis in children and adults. In particular, gastrointestinal form of food allergy accompany many primary immunodeficiencies; food intolerance clinically indistinguishable from IgE-mediated forms of food allergy also in some cases difficult; under the guise of allergy to fish meet other reasons. The article main features that can be useful for general practitioners.

Key words: food allergy, differential diagnosis, hyper-IgE syndrome, food intolerance, allergy to fish.

Клинические проявления пищевой аллергии (ПА) весьма разнообразны: симптомы ПА затрагивают различные органы и системы. Кроме того, ПА часто сопровождается такими тяжелыми болезнями, как бронхиальная астма (БА) и атопический дерматит (АтД), и осложняет их течение. У детей раннего возраста ПА может быть причиной колики, рвоты и (или) диареи. ПА довольно часто сопровождается пищевой аверсией (отвращение к определенным продуктам на подсознательном уровне), что делает аппетит ребёнка избирательным и порой не позволяет соблюдать здоровую диету. Так называемая пищевая аллергия на сладости требует дифференциальной диагностики, в том числе с непереносимостью углеводов, пищевых добавок и т.п. Раннее распознавание симптомов ПА способствует назначению оптимальной терапии, исключающей необоснованную строгую элиминационную диету.

Сочетание пищевой аллергии с первичным иммунодефицитом встречается довольно редко

[1–3]. Хотя сывороточный уровень общего IgE может быть понижен, это не позволяет исключить аллергию: цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами в ответ на антигены, играют важную роль в возникновении и поддержании аллергического воспаления, которое может развиваться даже при отсутствии активации В-клеток и продукции IgE.

Проявления ПА и первичного иммунодефицита часто имеют общие клинические признаки. Так, гастроинтестинальные расстройства выявляют у 5–50% больных с первичным иммунодефицитом. У любого пациента с длительной диареей, синдромом мальабсорбции и задержкой в массе тела, неподдающимися традиционной терапии, следует заподозрить первичный иммунодефицит (таблица 1, 2) [1]. Обеспокоенность должны вызывать также частые тяжелые инфекции, лимфатические узлы малых размеров, гепатоспленомегалия, плохое заживление ран и т.п.

Гипер-IgE-синдром – редкий первичный иммунодефицит, который характеризуется повышением

Таблица 1. *Желудочно-кишечные заболевания при гуморальном иммунодефиците [1]*

СИМПТОМЫ	ПАТОЛОГИЯ ИЛИ ЕЕ ПРИЧИНА
Инфекционные	Энтерит, колит, синдром избыточного бактериального роста (<i>Giardia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , ротавирусы, энтеровирусы и пр.)
Воспалительные/ Аутоиммунные	Целиакия, язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гастрит
Неопластические	Аденокарцинома желудка, кишечника, лимфомы

Таблица 2. *Желудочно-кишечные симптомы, связанные с первичным иммунодефицитом [1]*

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Дефицит селективного IgA	Дефект гена неизвестен; нарушение созревания В-клеток в IgA-плазматические клетки	В сыворотке крови IgA отсутствует или не превышает 10 мг/дл; нормальный уровень IgG и IgM, хотя возможен дефицит IgG2, иногда – нарушение ответа специфических антител	Диарея, синдром мальабсорбции, гиперплазия лимфатических узлов	Обычно протекает бессимптомно; возможны рецидивирующие бактериальные инфекции, атопия и аутоиммунные заболевания
Х-связанная агаммаглобулинемия	Х-связанный, аутосомно-рецессивный (μ -тяжелая цепь, $\lambda 5$, Ig α , Ig β , BLNK)	Отсутствуют IgM, IgG, IgA; содержание В-клеток <1% от числа лимфоцитов; отсутствие специфического гуморального ответа	Хроническая диарея, синдром мальабсорбции	Рецидивирующие и тяжелые бактериальные, а также энтеровирусные инфекции, отсутствие лимфоидной ткани, аутоиммунные заболевания
Гипер-IgM-синдром	Мутации в CD40L, CD40, AICDA, UNG	Низкий уровень IgG и IgA; нормальный или повышенный уровень IgM, а также В-клеток; снижение Т-клеточного ответа при дефиците CD40L/CD40; ухудшение специфического гуморального ответа	Диарея, прогрессирующие заболевания печени (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит)	Рецидивирующие бактериальные инфекции, оппортунистические инфекции, лимфоаденопатия, нейтропения, аутоиммунные заболевания
Общий переменный иммунодефицит	Мутации в ICOS, CD19, CD20, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C	Низкий уровень IgG и IgA (и/или) IgM; отсутствие специфического гуморального ответа; нормальный или пониженный уровень В-клеток; снижение Т-клеточного ответа	Диарея, гиперплазия лимфатических узлов, синдром мальабсорбции, гепатит	Переменный клинический фенотип: рецидивирующие бактериальные аутоиммунные инфекции, пернициозная анемия, лимфопролиферативные заболевания и (или) гранулематозная болезнь
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	Дефекты: RAG1/2, JAK3, CD45, CD3-цепи, ZAP70, Артемида, лигаза 4, кернуннос, IL 2RG, IL 7R α , ADA → дефект в Т- и В-клетках	Выраженное снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке; снижение или отсутствие Т-клеток, В-клеток и NK-лимфоцитов в зависимости от функциональной недостаточности; снижение ответа на митогены PHA, ConA, PWM	Хроническая диарея, кандидоз полости рта, кишечника,	Задержка в развитии, рецидивирующие и тяжелые бактериальные, вирусные и (или) грибковые инфекции в раннем возрасте

Таблица 2.

Продолжение

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Хроническая гранулематозная болезнь	Множественный дефект: X-связанный, вследствие дефекта в CYBB-кодировании gp91 phox-компонента НАДФН-оксидазы; аутосомно-рецессивный вследствие дефектов в NCF1, NCF2, или CYBA дефектов компонента НАДФН-оксидазы	Дефект окислительного взрыва нейтрофилов по DHR; НБТ-эквивалент	Гранулематозный колит, анальные свищи, абсцесс печени, кишечная непроходимость, гранулематозный стоматит, язвы в полости рта	Рецидивирующие абсцессы, инфекции кожи, рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции (в частности, <i>S. aureus</i> и <i>Aspergillus</i>)
Синдром Вискотта–Олдрича	Мутация в гене WAS; пороки развития цитоскелета, гемопoэтические нарушения	Концентрация Ig варьирует в зависимости от ускоренного синтеза и катаболизма (снижение уровня IgM, нормальный или немного пониженный уровень IgG; часто – повышенный уровень IgA и IgE); уровень антител к полисахаридам понижен, В-клеток – нормальный; прогрессирующее снижение уровня Т-клеток с нарушением ответа лимфоцитов на анти-CD3; число тромбоцитов понижено	Диарея, гемоколит, синдром мальабсорбции	Тромбоцитопения, атопический дерматит (АтД)/экзема, аутоиммунные заболевания, бактериальные и вирусные инфекции, лимфopе-тикулярные опухоли
IPEX	Дефекты в FOXP3, кодирование Т-клеточного фактора транскрипции	Увеличение уровня IgA и IgE, нормальный уровень В-клеток; отсутствие CD4+CD25+ FOXP3+-регуляторных Т-клеток; эозинофилия	Тяжелая энтеропатия с жидким, часто кровавым стулом, что связано с эозинофильным воспалением	Ранний диабет, тиреоидит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзема
X-связанная ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	Мутации НЕМО (IKBKG), модулятор NF-κB активации	Ухудшение ответа на полисахариды в большинстве случаев; высокий сывороточный уровень IgM и низкий – IgG, IgA, в ряде случаев – IgG2	Задержка в развитии, рецидивирующая диарея, колит	Тяжелые, рецидивирующие инфекции (микобактерии и грамотрицательные бактерии), раннее начало; эктодермальная дисплазия, широко расставленные или конической формы зубы, гипотрихоз; у некоторых пациентов – остеопетроз и лимфeдема

Сведения об авторах:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Янаева Хедда Ахмедовна – врач аллерголог-иммунолог, Медицинский центр «Планета здоровья», Россия, Чеченская Республика, г. Урус-Мартан, ул. Ленина, 92А, e-mail: heda-allergolog@mail.ru.

Пешкин Валерий Иванович – к.м.н., зав. кафедрой сестринского дела ФПК МР РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Кулумбегов Бидзина Георгиевич – врач аллерголог-иммунолог Центра аллергии и иммунологии, Республика Грузия, 0159, г. Тбилиси, ул. Лублиана, 2/б.

Таблица 2.

Продолжение

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Синдром Ди-Джорджа (синдром делеции хромосомы 22q11.2)	Делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) или других хромосом TBX1 – 10p13, 17p13, 18q21	Иммуноглобулины, как правило, в норме, хотя иногда уровень IgE повышен, aIgA – понижен; уровень В-клеток в норме, Т-клеток – понижен или они отсутствуют; изменения функции Т-клеток в зависимости от тимуса	Кандидоз желудочно-кишечного тракта	Пороки развития; гипопаратиреоз; отсутствие тимуса
Синдром Германски–Пудлак I типа	Мутации гена HPS1 на хромосоме 10q23, которая входит в BLOC-3	Количество тромбоцитов нормальное; время кровотечения удлинено, нарушение функции тромбоцитов	Гранулематозный колит	Глазо-кожный альбинизм, нарушение агрегации тромбоцитов, геморрагический диатез, легочный фиброз

Примечание. AICDA – activator-induced cytidine deaminase; AR – autosomal recessive; BLNK – B-cell linker protein; BLOC-3, biogenesis of lysosome-related organelles complex-3; BTK, Bruton tyrosine kinase; CYBA, cytochrome b α subunit; CYBB, cytochrome b β subunit; DHR, dihydrorhodamine; ICOS, inducible costimulator; JAK3, Janus activating kinase 3; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PHA, phytohemagglutinin; PWM, pokeweed mitogen; RAG, recombinase activating gene; TBX1, T-box 1; TNFRSF, TNF-receptor super family; UNG, uracil DNA glycosylase.

уровня общего IgE, рецидивирующими бактериальными инфекциями и тяжелым течением АтД. Болезнь проявляется в раннем возрасте, может сопровождаться выраженной эозинофилией, остеоартикулярными и зубными аномалиями [2, 4]. Как синдром гипер-IgE, так и ПА могут характеризоваться ранним началом кожных высыпаний, эозинофилией и заметным повышением сыровоточного уровня общего IgE. Иногда эти заболевания различить трудно [1–3]. У детей отмечается макуло-папулярная и папуло-везикулярная сыпь на лице, голове, спине, шее, груди и животе, при этом эффект от пероральных антигистаминных препаратов и топических ГКС-мазей обычно отсутствует. Дети отстают в массе тела и росте от сверстников. В отличие от доминантной, у больных с рецессивной формой гипер-IgE-синдрома не находят аномалий костной системы и соединительной ткани, однако в анамнезе у них отмечаются частые бактериальные и вирусные инфекции, лимфома Беркета, бронхиальная астма, тяжелый АтД, эозинофилия, повышение уровня общего IgE (до 30 000 кЕ/мл) [4].

При синдроме гипер-IgE типичные признаки АтД (лихенизация, экскориация и эритема кожи) и высокий уровень общего IgE сочетаются с хроническими инфекциями и другими проявлениями (частый отит среднего уха, зубной кариес, хрониче-

ская диарея, пневмония, кандидоз ротовой полости и пищевода, лимфоаденопатия, гипоальбуминемия) (таблица 3) [2–4].

Нетоксические реакции подразумевают индивидуальную гиперчувствительность к пище, а также неиммунные реакции – пищевую непереносимость. Различить их в ряде случаев довольно сложно (таблица 4) [5, 6].

Пищевую непереносимость могут провоцировать некоторые химические вещества, присутствующие в еде (например, гистамин, сульфаты и глутамат), металлы и пр. [5–7]. Нередко в детском возрасте проявляется аллергия на металлы, из которых наиболее распространенным триггером является никель. Хотя гиперчувствительность к металлу чаще всего проявляется как аллергический контактный дерматит, у некоторых сенсibilизированных лиц она может сопровождаться и другими симптомами (желудочно-кишечными, респираторными, неврологическими). Ряд ученых даже выделяет синдром системной реакции на никель, при котором кожные и гастроинтестинальные симптомы (вздутие и боль в животе, понос) коррелируют с потреблением никельсодержащих продуктов (преимущественно это растительная пища) и напитков [8, 9].

Неблагоприятные реакции на рыбу и морепродукты могут быть опосредованы участием IgE,

Таблица 3. Дифференциальный диагноз гиперэозинофилии, гипер-IgE-синдрома, ПА и АтД [3]

Признак	Гиперэозинофилия	Синдром гипер-IgE	ПА	АтД
Возраст при появлении патологии	5 месяцев	Первые несколько дней или недель жизни	От рождения до 3 лет	В раннем возрасте
Пол (преобладание)	Соотношение: М:Ж 9:1	Не зависит от пола	М	Не зависит от пола
Распространенность	1:200 000	Заболеваемость $<10^6$	0,1–7% в общей популяции	10–15% в детской популяции
Вовлечение систем	Кардиоваскулярная, неврологическая, гематологическая, гастроинтестинальная и др.	Абсцессы, пневмония, кожный кандидоз, соединительнотканые нарушения, нарушения смены прикуса	Респираторные заболевания (БА, риниты), гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль), анафилаксия	У 50–80% детей в дальнейшем развиваются другие аллергические болезни (БА, ринит)
Вовлечение кожи	Обычно по типу ангиоотек, крапивницы или эритематозных, зудящих папул и узелков	Сыпь обычно начинается на лице и (или) волосистой части головы, в виде розово-красных папул, которые затем превращаются в пустулы с корочками	АтД; энтеропатия, индуцированная глютенном, соей, молоком; эозинофильный гастроэнтероколит; крапивница; ангиоотек	Распределение сыпи имеет зависимость от возраста
Прогноз	Зависит от тяжести повреждений внутренних органов; от злокачественных заболеваний крови	Благоприятный, если лечение начато своевременно	Около 80% детей с ПА на молоко и яйца перерастают ее в возрасте до 5 лет; лишь 20% – при аллергии на арахис.	Около 1/3 детей с АтД на фоне ПА клинически перерастают эти состояния в возрасте 1–3 лет

Таблица 4. Дифференциальная диагностика иммунологически- и неиммунологически-опосредованной ПА [6]

Маскирующие пищевые продукты	Причинно-значимые триггеры	Диагноз
Фрукты и овощи	Береза, полынь, амброзия и профилин	Оральный аллергический синдром
Кукуруза, пшеница и мука	Der p 1	Оральная клещевая анафилаксия
Авокадо, банан, киви и др.	Латекс (гевеин; 1,3-β-глюканаза)	Синдром латекс-фрукты
Пшеница и другие злаковые, креветки, капуста, персик, виноград, яблоко и др.	Физическая нагрузка	Пище-зависимая, индуцированная физической нагрузкой, анафилаксия
Мясо млекопитающих	Галактоза-α-1,3-галактоза (α-gal)	Замедленная анафилаксия на мясо
Молочные продукты, яйцо и мясо	Энтеротоксин	Пищевое отравление <i>S. aureus</i>
Свинина	Альбумин кошки	Синдром кошка-свинина
Соевый соус, томаты, сыр пармезан, грибы	Глутамат натрия	Непереносимость консервантов
Молочные продукты	Лактоза	Дефицит лактозы
Сыры, копченое мясо, алкоголь, шоколад	Тирамин	Криз, обусловленный феохромоцитомой, карциноидный синдром
Салаты, сухофрукты, вино	Метабисульфиты и другие сульфиты	Непереносимость консервантов
Рыба, сыры	Скумброидоз и сугуатера (отравление сугуатоксином)	Скумброидоз, отравление сугуатоксином

Таблица 5. Диагностика аллергоподобных реакций на рыбу и морепродукты [10]

Болезнь	Причина	IgE-опосредованные механизмы	Диагноз
Аллергия на рыбу	Рыбы	Да	Пищевой провокационный тест (ППТ) Кожные пробы sIgE к рыбам sIgE к эпитопам рыб (Gadс 1, Сурс 1)
Аллергия на моллюски	Моллюски	Да	ППТ Кожные пробы sIgE к моллюскам sIgE к Рена 1
Аллергия на <i>A. simplex</i>	Рыбы и морепродукты (например, кальмары)	Да	Кожные пробы sIgE к <i>A. simplex</i> sIgE к аллергенам <i>A. simplex</i> (Ani s 1, Ani s 7)
Отравление гистамином рыб	Испорченные рыбные продукты	Нет	Содержание гистамина в рыбе >20 мг/кг
Гистаминовая непереносимость	Свежие и испорченные морепродукты	Нет	Дефицит диаминоксидазы

однако симптомы, вызванные другими причинами (например, гистаминовой непереносимостью, анизакидозом), как правило, очень схожи с истинной ПА (таблица 5) [10].

Таким образом, спектр заболеваний, с которыми клиницисту следует проводить дифференциальную диагностику ПА, весьма широк. Кроме того, поскольку сама ПА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, первым шагом на пути установления правильного диагноза и выбора лечения заболевания становится способность врача вовремя распознать патофизиологические механизмы, задействованные в ее развитии. Следующим этапом является правильная дифференциальная диагностика, что позволит принять более обоснованное клиническое решение и повысит эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal Sh., Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1050–1063.
2. Hypereosinophilia, hyper-IgE syndrome, and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity / E. Estrada-Reyes, M. Hernández-Romón, J. Gamboa-Marrufo et al. // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 131–135.
3. Primary Immunodeficiency May Be Misdiagnosed as Cow's Milk Allergy: Seven Cases Referred to a Tertiary Pediatric Hospital / M. Melo, E. Dantas, M. De Moraes Pinto et al. // *ISRN Pediatr.* – 2013. Sep 30. – Article ID 470286.
4. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome / K. Engelhardt, S. McGhee, S. Winkler et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 1289–1302.
5. Levin M., Steinman H. Mimics of food allergy // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 110–116.
6. Posthumus J., Borish L. A 71 year old man with anaphylaxis after eating grit // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol. 33. – P. 110–113.
7. Adverse food reaction and functional gastrointestinal disorders: role of the dietetic approach / F. Pasqui, C. Poli, A. Colecchia et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 24. – P. 319–327.
8. Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis / M. Braga, C. Quecchia, C. Perotta et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 26. – P. 707–716.
9. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units / L. Ricciardi, A. Arena, E. Arena et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 131–136.
10. Prester L. Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1–13.