

016-056

B29

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
*NICOLAE TESTEMIȚANU*

**D. BARBA, I. BUTOROV, L. ANDRIEȘ**

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL  
ALERGIEI ALIMENTARE:  
PROBLEME ȘI PERSPECTIVE**

**Recomandare metodică**

**CHIȘINĂU  
2010**

915-056  
B23

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
*NICOLAE TESTEMIȚANU*

D. BARBA, I. BUTOROV, L. ANDRIEȘ

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL  
ALERGIEI ALIMENTARE:  
PROBLEME ȘI PERSPECTIVE**

**Recomandare metodică**

691955

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»  
*Biblioteca Științifică Medicală*



CHIȘINĂU  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2010

CZU 616-056.43:613.2 (076.5)

B 29

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF *Nicolae Testemițanu*,  
proces-verbal nr.2 din 11.02.2010

**Autori:** *Doina Barba*, dr. med., asistent universitar  
*Ion Butorov*, dr. hab. med., profesor universitar  
*Lucia Andrieș*, dr. hab. med., profesor universitar

**Recenzenți:** *Vlada-Tatiana Dumbrava*, dr. hab. med., profesor  
universitar  
*Tatiana Gorelco*, dr. med.  
*Vasile Niguleanu*, dr. hab. med., profesor universitar

**Redactor:** *Lidia Căssa*

**Machetare computerizată:** *Silvia Safaleru*

#### DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

**Barba, D.**

Diagnosticul și tratamentul alergiei alimentare: probleme și perspective: Recomandare metodică / D. Barba, I. Butorov, L. Andrieș; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* – Ch.: CEP *Medicina*, 2010. –36 p.

Bibliografie p. 35 – 36 (26 tit.);

Tirajul – 50 ex.

ISBN 978-9975-4106-4-9.

616-056.43:613.2 (076.5)

B 29

ISBN 978-9975-4106-4-9

© CEP *Medicina*, 2010

© D. Barba, I. Buturov, L. Andrieș, 2010

## CUPRINS

Alergia alimentară: aspecte epidemiologice și concepte de dezvoltare.....	4
Factorii etiologici și mecanismele patogenetice.....	7
Manifestările clinice ale alergiei alimentare.....	22
Diagnosticul alergiei alimentare.....	24
Principii de tratament al alergiei alimentare.....	33
Bibliografie.....	35

## ALERGIA ALIMENTARĂ: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI CONCEPTE DE DEZVOLTARE

Globalizarea problemelor determinate de alergie necesită precizarea continuă a particularităților epidemiologice, structurale, diagnosticului diferențial, reperelor terapeutice și de profilaxie ale maladiilor alergice.

La începutul secolului XXI se estimează, că circa 35% din populația globului suferă de diverse forme nozologice de alergie. Maladiile alergice (MA) s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială, datorită creșterii incidenței acestora în ultimele decenii (până la 20%), gravității lor evolutive (majorarea cazurilor de spitalizare de 1,5–2 ori, de invalidizare – până la 8–10%, de mortalitate – de 2 ori), severității prognostice, precum și enormelor costuri determinate de diagnosticul, tratamentul și recuperarea bolnavilor. Exploratorii au demonstrat, că bolnavii cu MA sunt principalii consumatori de servicii medicale și solicită peste 10% din bugetul familiei pentru diagnosticul și tratamentul maladiilor cu acest substrat cauzal. Cele consemnate i-au dirijat pe unii autori spre ideea despre evoluția unei epidemii de MA și, analizând cauzele acesteia, să ajungă la concluzia, că extinderea și morbiditatea crescută prin alerгоze se referă la toate formele nozologice ce au suport plurifactorial și acționează complex asupra organismului uman, interferând și potențându-se reciproc (4,8,23).

În Moldova răspândirea MA conform screening-ului variază de la  $84,4 \pm 2,2$  până la  $202,4 \pm 9,7\%$ , în funcție de diferite zone ale țării (19).

În spectrul larg al alerгоzelor, alergiei alimentare (AA) îi revine o cotă majoră având diverse forme de manifestare maladiivă. Concomitent, răspândirea reală a alergiei alimentare la copii și la adulți rămâne necunoscută. Frecvent are loc fenomenul hiperdiagnosticului alergiei alimentare. Rezultatele cercetarilor epidemiologice ale alergiei alimentare sunt inconcludente grație utilizării diferitor principii metodologice, ce fac dificilă interpreta-

rea lor. Dificultatea problemei e cauzată și de faptul, că alergia alimentară cu vârsta pierde rolul dominant, iar unele produse alimentare (AA) care provocau afecțiunea în copilărie nu mai induc acutizarea maladiei în perioada adultă (20).

Pe de altă parte, așa manifestări clinice ale alergiei, cum este, de exemplu, polinoza la maturi, poate să se intensifice și chiar să fie provocată de utilizarea fructelor și legumelor datorită proprietăților antigenice încrucișate ale alergenilor alimentari și polenici.

Estimarea raspândirii reale a alergiei alimentare la diferite structuri de populație e complicată nu numai prin prezența sensibilizării la unele alimente, tradițiilor naționale, spectrului major de produse alimentare, dar și prin prezența reacțiilor pseudoalergice. S-a constatat, că la un caz de alergie alimentară revine circa 6–8 cazuri de reacții pseudoalergice și enzimatice. Sursele literare denotă, că în structura patologiei alergice în ultimii ani alergia alimentară veridică constituie 5,5%, reacțiile la constituenții produselor alimentare – 0,9%. La pacienții cu dermatită atopică alergica alimentară se înregistrează în 48% din cazuri, la cei cu urticarie acută – în 5–9%, cu urticarie cronică în 2–5% cazuri, cu polinoze – în 45%, iar în cazul astmului bronșic și rinitei alergice – în 15% din cazuri. Frecvența alergiei alimentare la copii variază de la 45 % până la 92% din cazuri. Există un șir de maladii la care rolul AA se suspectează, este discutabil (sindromul intestinului iritat, migrena, neuropatiile, otita seroasă, vasculita, artritele, etc.) și nu este încă confirmat. Actualmente, nu este recomandabil de a efectua diverse investigații pentru depistarea hipersensibilității la alergenii alimentari la aceste categorii de pacienți (25).

Conform concluziei experților Asociației Europene a Alergologilor și Imunologilor Clinicieni (AEAIC), reacția adversă la alimente trebuie considerată ca hipersensibilitate alimentară. Dacă aceasta este realizată prin mecanisme imune, atunci poartă denumirea de alergie alimentară; dacă este dovedit mecanismul Ig E-dependent, atunci e vorba despre „alergie alimentară IgE-inter-

mediată”. Toate celelalte reacții adverse la produsele alimentare, după părerea experților AEAIC, se referă la hipersensibilitatea alimentară nealergică.

Intoleranța alimentară se manifestă prin diverse sindroame (de la afecțiunile legere ale pielii și tractului gastro-intestinal până la moartea subită) și este cunoscută de demult ca idiosincrasie. Ulterior, elaborarea conceptului alergologic și utilizarea lui pentru elucidarea mecanismelor patogenetice ale intoleranței alimentare au condus la apariția mai multor clasificări ale AA, dar actualmente nu există o clasificare unică ce reflectă toate tipurile ei (26).

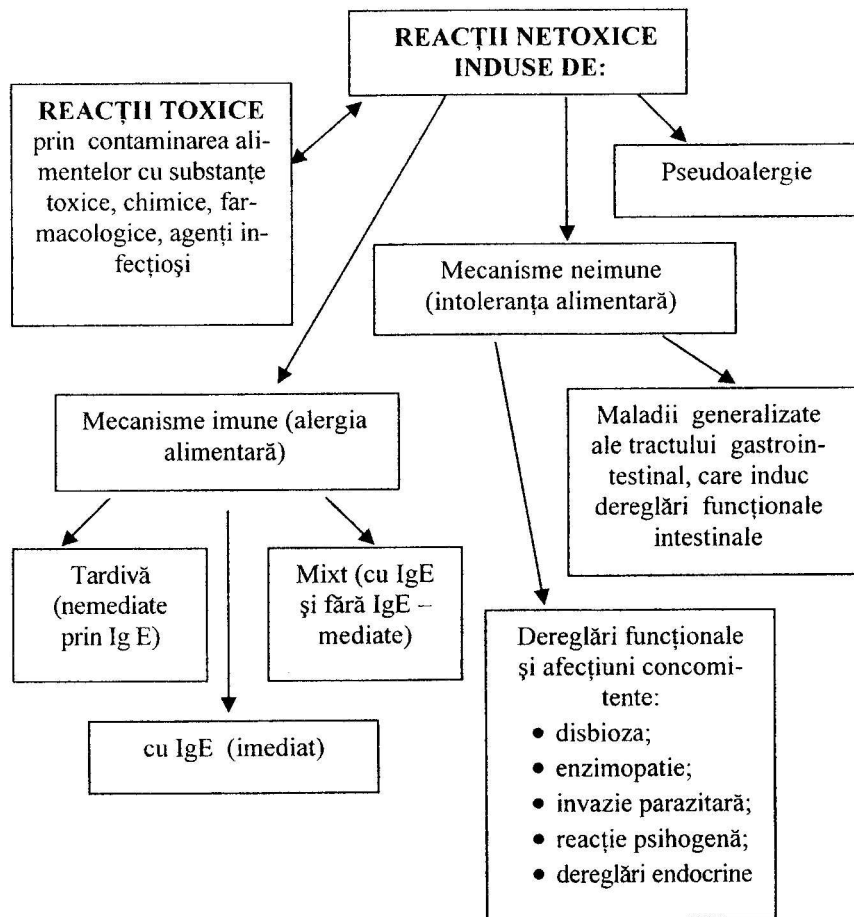
În baza analizei surselor literare ce țin de domeniul dat pot fi evidențiate 4 grupe distincte de intoleranță alimentară dependente de:

- mecanismele imune – alergia alimentară veridică;
- proprietatea unor produse alimentare de a elibera histamina din celulele-țintă sau care conțin cantități majore de histamină;
- deficiența anumitor enzime digestive;
- factorii psihogeni.

De cele mai multe ori, însă, are loc asocierea acestor mecanisme, fapt ce generează dificultăți diagnostice și, uneori, soluții curative inadecvate.

Diferențierea reacțiilor alergice veridice și pseudoalergice, precum și sindromul intoleranței alimentare pot fi realizate prin utilizarea unui complex de cercetări imunologice, alergologice și enzimologice.

Conform datelor contemporane intoleranța alimentară, hipersensibilitatea la produsele alimentare pot fi schematic prezentate în modul următor:



Schema dată elucidează multipli factori și mecanisme în dezvoltarea alergiei alimentare.

### FACTORII ETIOLOGICI ȘI MECANISMELE PATOGENETICE

Practic orice produs alimentar care conține proteine poate induce reacții alergice grație aparenței reacțiilor imunopatologice la antigeni în cadrul dereglării mecanismelor de formare a toleranței imune.



Grupele principale de alergeni alimentari sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Produsele alimentare și grupele de alergeni**

Grupa de alergeni	Produsele alimentare
Proteine animaliere	Lapte, ouă, pește, carnea de bovină, de porcină, de găină, crustacee (raci, crabi, crevete, etc.), moluște (calmare, midii, stridii)
Poaceae	Secară, ovăz, orez, grâu, etc.
Polygonaceae	Hrișcă, revent, etc.
Brassicaceae	Muștar, varză (albă, conopidă, de-Bruxelles), ridichea, hreanul, etc.
Salanaceae	Tomate, chiperi, cartofi, vinete, cafea, etc.
Cucurbitaceae	Bostan, pepene verde și galben, castraveți, dovleci, etc.
Rosaceae	Măr, pere, piersic, caise, prune, căpșună, fragi, etc.
Asteraceae	Floarea-soarelui, salată, cicoare, pară dulceie, etc.
Liliaceae	Ceapă, usturoi, sparanghel, etc.
Fabaceae	Arahis, fasolea, soia, linte, mazăre, etc.
Heatheaceae	Coacăză, rachیțele, afine, etc.
Apiaceae	Morcovi, mărar, pătrunjel, țelină, etc.
Chenopodiaceae	Sfeclă, spanac, etc.
Nucile arborilor	Nuci grecești, nuci braziliene, alune, cocos, castani, etc.

În funcție de potențialul alergic la copii produsele alimentare au:

1) activitate înaltă (laptele de vacă, peștele, ouăle, carnea de găină, citricele, ciocolata, cacao, cafeaua, nucile, mierea de albine, strugurii, tomatele, morcovii, pepenii galbeni, ciupercile, coacăza neagră, gramineele, etc.);

2) activitate medie (carnea de porc, de curcan, de iepure, cartofii, mazărea, caisele, coacăza roșie, bananele, ardeii verzi, orezul, porumbul, etc.);

3) activitate slabă (carnea de oaie, pepenele verde, cireșele albe, merele de culoare deschisă, prunele, bostanul, castraveții, ridichea, etc.).

Actualmente, circa 160 de produse alimentare sunt identificate ca fiind alergene. Printre acestea laptele de vacă, ouăle, peștele, arahisul, soia, nucile, gramineele sunt cele mai frecvent înregistrate drept factori etiologici ale alergiei alimentare.

Unii autori (4,5) identifică 2 clase de alergeni alimentari, care se deosebesc prin proprietățile fizico-chimice, termorezistență, frecvența de sensibilizare. La alergeni alimentari de clasa 1 se referă cazeina, lactoglobulina  $\beta$ , lactoalbumina  $\alpha$ , etc.), ouăle (ovalbumina, ovomucina, ovotransferina), arahisul (vicilina, conglutina), peștele (parvalbumina), crevetele (tropomiozina), mărul (Mal d3), caisele (Pru p3), prunele (Pru d1) etc. Ele induc sensibilizarea peroral, sunt termo- și acidorezistente, solubile în apă, au MM 10-70 KD și posedă un rol prioritar în dezvoltarea AA (15).

Alergenele alimentare de clasa 2 sunt termo- și acidolabile, au omologie majoră cu alergenele polenice, induc sensibilizarea prin inhalare, cu ulterioară apariție, sensibilizare încrucișată la produsele alimentare. La această clasă se referă alergeni care conțin epitopi omologi alergenului mesteacănului  $\beta$ 1 (mărul, vișina, caisele, perele, morcovul, țelina, pătrunjelul, nucile de pădure). Manifestarea clinică prioritară a alergenilor de clasa 2 este sindromul oral alergic, dar sunt posibile și alte simptome.

Unele produse alimentare pot conține proteine aparținând diferitor clase de alergeni, iar sensibilizarea primară poate fi realizată pe cale enterală sau prin inhalare cu diverse manifestări clinice. De exemplu, mărul conține concomitent Mal d1, omolog Bet v1 și Mal d3 (proteină nespecifică transportatoare a lipidelor). În primul caz, sensibilizarea se dezvoltă la polenul mesteacănului, iar ulterior la măr, inducând reacție după contactul cu acest product. În al doilea caz, sensibilizarea apare după utiliza-

rea mărului cu manifestări clinice mai severe. Situație identică se constată și în cazul cu arahisul (alergenele Ara h1, Ara h2, Ara h3 se referă la clasa 1 de alergene alimentare, pe când Ara h8 care posedă omologie cu alergenul mesteacănului Bet v1 se referă la clasa 2 de alergene alimentare, care cu probabilitate mai mică vor induce reacții clinice severe. Concomitent, există hipersensibilitate încrucișată la determinantele antigenice ale diferitor produse alimentare.

Manifestări clinice ale AA pot apărea și în urma consumului produselor care conțin cantități majore de histamină (scrumbie marinată, căpșune, carne de rață sălbatică, zmeură, arahide, drojdii pentru bere, pește congelat, tomate, ciocolată, salamuri, conserve, etc.) sau care posedă proprietatea de liberare a histaminei (varză acră, cașcavaluri fermentate, maioneză, oțet, tomate, zmeură, ciocolată, vin, etc.).

O situație identică poate fi observată și la pătrunderea excesivă în organism a tiraminei (cantități majore se conțin în drojdiile pentru bere, cașcavalurile fermentate, scrumbria marinată), la sinteza intensivă a ei de microflora intestinală și destrucție insuficientă (14).

Alcoolul, de asemenea, poate induce hipersensibilitate alimentară nealergică grație vazodilatației ce conduce la adsorbția rapidă a substanțelor alimentare prin membrana mucoaselor.

Importanța majoră necesită așa-numitele „suplimente alimentare”: sute de coloranți alimentari, aromatizatori, emulgatori, antioxidanți, conservanți, etc. (11, 12). Practic toate produsele alimentare posedă antigenitate de divers grad. Proprietățile antigenice sunt mai bine studiate la produsele care mai frecvent induc alergia.

Alergenii alimentari sunt proteine, glicoproteine cu MM 10000 – 67000 D, rezistenți la acțiunea acizilor și enzimelor proteolitice. Alergenitatea proteinelor alimentare este dependentă de structura chimică și concentrația proteinei în product, de asemenea de multipli epitopi ai antigenului, care se leagă cu anticorpilor specifici. Anume epitopii moleculei antigenice determină reacții

vitătea imună. Antigenitatea multor produse alergice se modifică la prelucrarea lor culinară. Astfel, la catabolizarea proteinelor unele produse alimentare pierd alergenitatea, iar altele devin și mai alergice. Pasteurizarea, sterilizarea influențează gradul de alergenitate, dar prelucrarea inenzimatică (de exemplu, în procesul de prelucrare a legumelor și fructelor) conduce la creșterea alergenității produselor alimentare.

Alergeni alimentari dominanți în geneza alergozelor sunt laptele, ouăle, carnea, mierea, etc. frecvent utilizate în rația alimentară. Un rol deosebit în apariția alergiei alimentare au legumele, fructele și pomușoarele. Reacțiile pot fi observate atât la grupele taxonomice, cât și la anumite fructe și legume (de exemplu tomatele, morcovul, etc.).

Simptomele intoleranței alimentare pot fi dependente și de prezența în componența produsului alimentar a substanțelor-balast (coloranți alimentari, antibiotice, suplimente aromatice, etc.). În perspectivă probleme mari pot crea alergenele alimentare "mascate", produsele ingineriei genice obținute la inocularea genelor din produsele nealimentare în cele alimentare.

Interpretarea termenilor de "alergen" și „antigen” în sursele bibliografice contemporane de specialitate nu este univocă, de aceea să rememorăm unele principii de călăuză. Alergenii și antigenii sunt substanțe complexe cu componența chimică distinctă, ambele având potențial imunogen (proprietatea de inducție a răspunsului imun prin sinteza de anticorpi specifici sau receptori specifici celulari), care se majorează concomitent cu creșterea masei moleculare. Posedă specificitate antigenică grație prezenței epitopilor (determinanțelor antigenice), care reacționează cu centrele combinative ale receptorilor sau anticorpilor. Masa moleculară critică pentru ambii este de mai mult de 5000 D. Pot fi sub formă de haptene (polisaharide, lipide, acizi nucleici, metale, etc.), care posedă specificitate grație prezenței moleculelor acestor substanțe în componența epitopilor (centre active), dar lipsite de imunogenitate. La majorarea masei moleculare a acestora (po-

limerizare, conjugarea cu proteine, etc.) haptenele devin imunogene.

Proprietatea de a induce un răspuns imun modificat cu apariția sensibilizării și reacției alergice constituie diferența principală a alergenilor comparativ cu antigenele. Apariția și durata prezenței sensibilizării sunt dependente de calea de pătrundere a alergenilor, doza sensibilizantă, natura alergenului, durata de acțiune și prezența perturbărilor reactivității imunologice a organismului. Dezvoltarea sensibilizării poate avea loc pe parcursul a 2 și mai multe săptămâni, dar, fiind aparentă, poate persista luni, ani sau chiar toată viața.

Așadar, sensibilizarea este o modificare specifică a reactivității sistemului imun caracterizată prin apariția receptorilor și anticorpilor alergenspecifici cu creșterea cotei receptorilor cu afinitate înaltă pentru legarea lor în organe și țesuturi. Sensibilizarea poate fi monovalentă, polivalentă și încrucișată.

Reacțiile de hipersensibilitate convențional sunt grupate în 3 tipuri în funcție de intervalul de timp dintre contactul organismului sensibilizat cu alergenul respectiv și apariția manifestărilor clinice (reacțiilor alergice):

- imediate (aparente peste câteva minute după contactul cu alergenul);
- tardive (peste câteva ore);
- întârziate (peste 2-3 și mai multe zile).

Aceste diferențe de timp în apariția reacțiilor alergice sunt asigurate de diverse mecanisme de dezvoltare a lor. După mecanismul de dezvoltare a reacțiilor alergice imune, conform clasa-mentului elaborat de P. Gell și R. Coombs (1962), distingem 4 tipuri *tabelul 2*.

*Tabelul 2*

### Tipuri de reacții alergice

Tipul	Denumirea tipului de reacție	Mecanismul imun al reacției
I	Anafilactică	Anticorpilor IgE și mai rar IgG

II	Citotoxic-citolitică	Anticorpil IgG și IgM
III	Mediată de complexe imune (de tip Artius)	Anticorpil IgG și IgM
IV	Hipersensibilitate de tip întârziat	Limfocitele sensibilizate

**Hipersensibilitatea imediată veridică de tipul I sau anafilactică** este provocată de către anticorpil clasei IgE, care sunt denumiți din această cauză și reagine, caracterizarea lor majoră fiind apariția rapidă a leziunilor la câteva minute după expunerea la alergenul respectiv. La contactul primar al alergenului cu mucoasa are loc sinteza rapidă a anticorpilor reaginicil IgE, secreția cărora este reglată de celulele imunocompetente – limfocitele T și B. Acest răspuns imun apare local pe mucoasă și în nodurile limfatice regionale. Anticorpil IgE specifici posedă afinitate majoră la mastocite, bazofile, macrofage, eozinofile, trombocite, etc.

Imunoglobulinele E secretate local primar sensibilizează numai celulele mastocitare locale, ulterior pătrunzând în torentul sanguin și atașându-se prin fragmentul Fc $\epsilon$  la receptorii pentru Fc de pe celulele mediatore circulante și mastocitele tisulare difuzate în țesutul conjunctiv practic al tuturor organelor inducând sensibilizarea acestora. Fragmentele Fab ale IgE păstrează capacitatea de legare specifică a alergenului.

La un nou stimul cu același alergen are loc legarea încrucișată a IgE fixate pe celula-țintă. Modificările conformaționale ale anticorpilor sunt transmise ca signal membranei celulare cu activarea fosfolipazei A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), degranularea, rezultată din fuzionarea granulelor mastocitelor prin membrana celulară și eliberarea de amine vasoactive și spasmogene (histamina, bradikinina, heparina, etc.) care vor provoca apariția manifestărilor clinice ale reacției alergice (inflamația mucoasei, dilatarea vaselor sanguine, prurit, etc.). Caracterizarea mediatorilor eliberați pe parcursul reacțiilor de hipersensibilitate de tipul I este prezentată în *tabelul 3*.

**Mediatorii solubili eliberați în reacțiile de hipersensibilitate de tipul I sau „reaginic”**

<b>Mediatorii</b>	<b>Celule eliberatoare</b>	<b>Efecte biologice</b>
Histamina	Bazofile Eozinofile Mastocite	Vazodilația capilarelor Creșterea permeabilității capilarelor Contractia mușchilor netezi Creșterea secreției de mucus Edemul mucoaselor
Bradikinina	Mastocite Bazofile Eozinofile	Vazodilația capilarelor Creșterea lentă a permeabilității capilarelor
Hidroxitriptamina	Trombocite Mastocite	Constricția vaselor mari Majorarea permeabilității capilarelor Constricția mușchilor netezi
Factorul de activare a trombocitelor (PAF)	Mastocite Bazofile	Stimulează eliberarea aminelor vasoactive de către trombocite Stimulează formarea de microtrombuși
Prostaglandina D <sub>2</sub>	Mastocite Bazofile Macrofage, etc.	Contractia mușchilor netezi Vazodilația Edem al mucoaselor
Leucotriene (LTA, LTB <sub>4</sub> , LTC, TD <sub>4</sub> , etc.)	Mastocite Bazofile Neutrofile	Dilatarea capilarelor Majorarea permeabilității capilarelor

Acest tip de reacție se numește anafilactic, ce semnifică „lipsa de protecție (ana-lipsa, philaxia-protecție)”. Mai este numită și „reacție atopică”, termen prin care se subînțelege declanșarea unui răspuns imun anormal la stimulii antigenici. Este, deci, o reacție antigen-anticorp, în care alergenul se cupleză la an-

ticorpii IgE prefixați pe anumite celule cărora le activează o serie de enzime. Acestea, în condițiile unui influx crescut de  $Ca^{2+}$ , vor stimula eliberarea de către celule a diverșilor mediatori, cum ar fi histamina, bradikinină, factorii chemotactici, factorii de aglutinare a trombocitelor, etc. Prostaglandinele și leucotrienele, produse ale metabolismului acidului arahidonic, contribuie la manifestările reacției care, în acest caz, apar după câteva ore și nu după câteva minute de la contactul cu alergenul.

Prima descriere a mecanismelor reacțiilor alergice de acest tip au făcut-o C. Prausnitz și H. Kustner (1921) care au demonstrat că „reagina”, un factor seric, poate transfera pasiv starea de hipersensibilitate. Abia în 1966 K. Ishizaka cu col. demonstrează că „reagina” este, de fapt, o nouă clasă imunoglobulinică și anume clasa IgE.

După localizarea lor, reacțiile anafilactice se clasează în două tipuri: locale, situație în care reacția alergen-anticorp este limitată la nivelul pielii (urticarie, eczemă), bronhiilor (astm, spasm bronșic), etc., și sistemice sau generate, când interesează toate funcțiile organismului.

***Hipersensibilitatea de tipul II, mediată prin anticorpi (cito-toxic-citolitic).*** Rolul major în hipersensibilitatea de tipul II îl dețin moleculele IgG sau IgM cu funcție de anticorp față de unele antigene exprimate pe suprafața celulelor propriului organism. Alterarea acestora și generarea leziunilor poate fi realizată prin trei mecanisme diferite și anume:

- a) prin activarea sistemului complement cu formarea fragmentelor active care alterează membrana celulară;
- b) prin activarea fagocitozei celulelor acoperite cu anticorpi;
- c) prin citotoxicitatea mediată celular anticorpendentă (ADCC).

Anticorpii care s-au fixat specific pe suprafața celulei activează componentele complementului cu formarea complexului de atac C5b,6,7,8,9, și perforarea membranei plasmatică, astfel provocând citoliza. Grație formării complexelor antigen-anticorp este activată și favorizată funcția fagocitară a macrofagelor și



granulocitelor atât prin anticorpi, cât și prin atașarea componentelor C3b și C3d la membrană, care vor fi recunoscute de către receptorii pentru Fc sau pentru complement de pe membrana celulelor fagocitare. De asemenea, diverse componente ale complementului acționează chemotactic asupra granulocitelor sau macrofagelor, atrăgându-le la locul inflamației, activându-le aderența, eliberarea radicalilor de oxigen, etc., fenomen care amplifică procesele lezionale.

A treia posibilitate de lezare a celulelor este activarea funcțiilor citotoxice ale efectoarelor ADCC, care prin receptorul pentru Fc se atașează la fragmentul Fab al moleculelor de anticorp fixate pe celula-țintă. Atașarea declanșează eliberarea de către celula-efectoare a semnalelor citolitice care vor ucide ținta.

***Hipersensibilitatea de tipul III, mediată prin complexe imune.*** La pătrunderea în organism a diferitor alergene, inclusiv a celor alimentare, începe sinteza de anticorpi, prioritar de clasa IgG și IgM ce participă la formarea complexelor imune fie local în țesuturi, fie în torentul sanguin care în mare măsură este determinată de căile de pătrundere sau locul formării alergenului.

Acțiune distructivă, de regulă, manifestă complexe solubile cu anticorpii IgG, care sunt capabile să activeze complementul și să se fixeze prin receptorii pentru fragmentele Fc și C3 pe celulele fagocitare. Fixarea complexelor pe diferite țesuturi și la nivelul endoteliului vaselor sanguine induce eliberarea aminelor vasoactive ce vor provoca creșterea permeabilității vasculare și intensificarea depunerii în continuare a complexelor. Totodată, sunt activate componentele complementului și sinteza factorilor chemotactici pentru granulocitele polimorfonucleare care vor agrava leziunile instalate. Leziunile devin evidente clinic în decurs de 3–6 ore de la contactul cu antigenul, de unde provine și denumirea de „târzie” sau „intermediară”, care se dă acestui tip de hipersensibilitate grație duratei de timp necesare exprimării clinice a fenomenului (hipersensibilităților de tip „imediat” și „întârziat”). Eliberarea complexelor imune circulante este condiționată de dimensiunile lor, de valența antigenului, de clasa și afinitatea anti-

corpilor din componența complexelor, precum și de cantitatea complexelor aflate în circulație.

Raportul dintre moleculele de antigen circulant și cele de anticorp determină fie circulația complexelor, fie reținerea lor la nivelul țesuturilor sau organelor. În exces de antigen, complexele sunt solubile și circulante. Inițial ele sunt în număr mic, nu se fixează, nu sunt fagocitate și sunt eliminate prin glomerulul renal. Pe măsură ce titrul anticorpilor crește, complexele devin tot mai numeroase. În momentul în care se ajunge la un echilibru relativ dintre antigen și anticorp cu menținerea unui exces moderat de antigen, complexele încep să se depună pe pereții vaselor sanguine cu predilecție acolo, unde circulația sanguină este stânjenită. Odată fixate, ele activează sistemul complement și eliberarea de histamină din bazofile și mastocite, iar acțiunea chemotactică a C3a și C5a atrage neutrofilele care vor elibera enzimele lizozomale. Acestea, asociate aminelor vasoactive, eliberate de către bazofile și mastocite, vor amplifica leziunea locală și vor mări permeabilitatea vaselor. Încep să fie antrenate și trombocitele care aglutinează, formând trombușuri, ce vor ocluziona capilarele, le vor mări permeabilitatea și vor contribui la agravarea necrozei tisulare.

### **Reacțiile alergice de tip întârziat sau de tipul IV se deosebesc de celelate tipuri prin următoarele:**

- a) fenomenele reacționale sunt manifestate clinic tardiv, după 24–48 de ore sau chiar după 10 – 20 de zile de la contactul cu antigenul;
- b) fenomenul nu poate fi transferat prin ser, ci prin intermediul limfocitelor T de „hipersensibilitate de tip întârziat”;
- c) leziunile sunt situate exclusiv local, la locul de inoculare a antigenului.

Limfocitele sensibilizate de către un antigen, la un nou contact cu acesta, eliberează limfokine care vor recruta la locul de reacție alte tipuri de celule și, în special, macrofage, a căror intervenție va provoca leziuni ce vor deveni vizibile după 24–48 de ore. La locul reacției sunt infiltrații de limfocite T, macrofage,

etc., care secretă tot mai mult limfokine și alte enzime capabile să distrugă celulele țesutului lezat și să amplifice inflamația. Modificările locale constau din alterarea inițială a permeabilității vasculare, dilatarea vaselor, urmate de infiltrarea zonei respective cu celule mononucleare. În cazul în care evenimentele au loc la nivelul pielii, aceasta se indurează și se congestionează. De fapt, evoluția reacției de apărare cu un răspuns imun normal sau hipersensibilitate de tip întârziat este condiționată de către o serie de factori favorizanți (stabilitatea antigenică, excesul de antigen sau anticorpi în complexe imune, doza antigenică, acțiunea substanțelor imunodepresoare, etc.).

*Alergia alimentară poate să se dezvolte conform diferitor mecanisme de reacții alergice (tipurile I-IV), dar mai frecvent poartă un caracter mixt.*

Indiferent de tipul reacției alergice în evoluția ei distingem 3 stadii:

1. Stadiul imunologic include toate modificările sistemului imun aparente din momentul pătrunderii alergenului în organism cu sinteza de anticorpi și/sau sensibilizarea limfocitelor. În consecință, organismul este sensibilizat la alergenul specific. La contactul repetat cu alergenul respectiv se formează complexul antigen-anticorp sau antigenul-limfocitul sensibilizat care și asigură următorul stadiu al reacției alergice.

2. Patochimic (stadiul reacțiilor biochimice) cu formarea mediatorilor biologic activi în rezultatul reacțiilor biochimice induse de complexe Ag+Ac sau Ag+limfocitul sensibilizat.

3. Patofiziologic (stadiul manifestărilor clinice) se caracterizează prin acțiunea mediatorilor asupra celulelor, organelor și țesuturilor organismului.

Deși există un potențial multiplu de alergene alimentare, doar un procent oarecare de oameni dezvoltă reacții alergice, aceasta manifestă despre faptul că condițiile de apariție a alergiei alimentare sunt reactivitatea imunologică și particularitățile me-

diului ambiant. Reactivitatea este dependentă de particularitățile ereditare a structurii și funcției sistemului imun și de acele proprietăți pe care organismul le obține pe parcursul vieții. Acest complex de proprietăți ereditare și dobândite creează condițiile interne care apreciază în mare măsură dezvoltarea alergiei alimentare. Alergenul, asemenea altui iritant, are acțiune specifică (reacție imună) și nespecifică (reacție neuroendocrină).

Este stabilit faptul, că răspunsul imun la orice alergen este determinat genetic. Sinteza anticorpilor (clasa, subclasa), intensitatea răspunsului imun este dependentă de particularitățile funcționale ale genelor structurale ale imunoglobulinelor. Sistemul imun, ca și alte sisteme ale organismului, se integrează și este reglat de sistemul neuroendocrin care influențează toate stadiile de dezvoltare a reacțiilor alergice și adaptarea organismului la condițiile mediului ambiant.

La baza reacțiilor alergice veridice la produsele alimentare stau procesele de sensibilizare și răspunsul imun la pătrunderea repetată a alergenului alimentar.

Conform concepțiilor contemporane *alergia alimentară* are două forme.

*Prima formă* este indusă de sensibilizarea aparentă în tractul gastrointestinal. Este caracteristică pentru copii, la care, de regulă, este manifest sindromul atopic. Sursa alergenica în cazul dat sunt produsele alimentare animaliere (laptele de vacă, ouăle de găină, etc.) și vegetale. Aceste alergene posedă stabilitate la indicii minori ai pH și rezistență la proteoliză.

*Forma a doua* de alergie alimentară mai frecvent apare la adulți în urma inhalării alergenelor. Baza imunologică a acestei forme este dependentă de sinteza IgE asigurată de reactivitatea încrucișată, iar alergenele inductoare de aceste reacții sunt produsele fitogene. Analiza comparativă a componenței aminoacizilor acestor alergeni a demonstrat că majoritatea din ele posedă omologie cu un șir de proteine fitogene.

Digerarea normală și absorbția produselor alimentare este asigurată de starea sistemului neuroendocrin, hepatobiliar, struc-

tura și funcția tractului gastrointestinal, componența sucului digestiv, biocenoza microbiană intestinală, statusul imun local al mucoasei intestinale (țesutul limfoid, SIgA, etc.).

În condițiile de normă produsele alimentare sunt scindate până la compuși care nu posedă alergenitate (aminoacizi și alte structuri neantigenice), iar peretele intestinal este impermeabil pentru produsele nescindate, dar într-o cantitate anumită pot fi absorbite structuri înalt moleculare și proteinele nemodificate. Peretele intestinal la sugari și în maladiile tractului gastrointestinal (TGI) este de permeabilitate majoră.

Sistemul imun al mucoasei TGI evolutiv apare mai precoce decât alte organe ale sistemului imun și posedă un șir de particularități structurale și funcționale. Structurarea și compoziția difuză a țesutului limfoid asociat cu intestinul (GALT de la gut associated lymphoid tissue) reflectă separarea sistemului imun al mucoaselor TGI în zona inductivă și efortorie. GALT include plăcile Payer, ganglionii limfatici ai mezoului, limfocitele T- și B-, macrofagele, mastocitele și alte celule cu funcție imună sau ajutoare.

În zona inductivă are loc recepționarea și prelucrarea primară a antigenului, iar în cea efortoare – realizarea răspunsului imun. Plăcile Payer joacă un rol important în sinteza anticorpilor SIgA care asigură toleranța locală la alergenii alimentari și acumularea anticoprilor IgG serici.

Zona efortoare prezentată de țesutul limfoid difuz conține limfocite T și B la diverse stadii de diferențiere, mastocite care produc diferite citokine. Se consideră, că efectele congenitale și dobândite ale funcției celulelor imunocompetente stau la baza formării maladiilor cronice inflamatorii și autoimune, iar activitatea hiperfuncțională a mastocitelor conduce la apariția alergiei alimentare.

Alergia alimentară veridică poate apărea datorită predispoziției antigenspecifice ereditar determinată cu participarea anticorpilor claselor IgE și IgG. Mai bine studiată este alergia alimentară de tip anafilactic, când la acțiunea diferitor factori se dereglea-

ză toleranța la alergenii alimentari datorită deficienței IgA, supra-soarelor T și B. Concomitent are loc creșterea sintezei IgE și IgG care nu posedă funcții caracteristice IgA. Are loc majorarea cantității de proteine alergice alimentare. Mastocitele acoperite cu IgE și unele subclase de IgG interacționează cu alergenele alimentare corespunzătoare, care din nou au pătruns în mucoasa intestinului, astfel eliminând mediatori ai reacției alergice cu apariția diferitor manifestări clinice.

Alergia alimentară de tipul III (reacții ale complexelor imune) apare peste 6 – 12 ore sau câteva zile după alimentare și constituie circa 50% din manifestările reacțiilor alergice. La baza mecanismului acestora stă formarea complexelor imune cu participarea Ac claselor IgG și IgM care leagă complementul, iar produsele de activare a acestuia induc dezvoltarea inflamației.

Există informație despre apariția reacțiilor citotoxice (tipul II) și întârziate (tipul IV) la alergia alimentară și reacții mixte (de tipurile I și III, III și IV).

Deseori, concomitent cu alergia alimentară veridică, hipersensibilitatea la produsele alimentare evoluează după mecanismele pseudoalergiei. În patogeneza reacțiilor pseudoalergice participă 3 grupe de mecanisme: histaminic, dereglarea activității sistemului complement, perturbările metabolice ale acidului arahidonic.

În reacțiile pseudoalergice la produsele alimentare are loc eliberarea nespecifică a mediatorilor (în special histamina) din celulele-țintă la acțiunea directă a antigenelor produselor alimentare (în special mastocite) și la activarea de către antigen a unor sisteme biologice (sistemul complementului, kininic, etc.).

Majorarea concentrației de histamină este posibilă și la dereglarea mecanismelor de inactivare a ei (scăderea secreției de mucoproteide și altor enzime) în urma pătrunderii excesive a ei și altor amine cu alimentele, la insuficiența funcțională a mucoasei TGI și absorbția majoră a histaminei, la disbioze cu creșterea microflorei intestinale cu activitate decarboxilantă.

Reacții pseudoalergice sub formă de urticarie, cefalee, amețeli, dereglări dispeptice, reacții vegeto-vasculare, etc. pot apărea la utilizarea produselor bogate în tiramină (drojdii, brânzeturi, cașcaval-ceder, scrumbrie marinată, etc.). Uneori cauza reacției alergice la produsele alimentare sunt diferite suplimente chimice – coloranți, aromatizatori, antioxidanți, emulgatori, conservanți, etc.).

Trebuie menționat faptul, că divizarea alergiei alimentare în 2 tipuri – veridică și pseudoalergică – este destul de convențională. Astfel, la un pacient pot apărea reacții la produsele alimentare induse de reacții specifice imune și pseudoalergice.

## **MANIFESTĂRILE CLINICE ALE ALERGIEI ALIMENTARE**

Expresia și tabloul manifestărilor clinice ale alergiei alimentare sunt foarte variate după formă, localizare, gradul de severitate și prognostic. Simptomele clinice ale alergiei alimentare sunt evidente în primul rând prin dereglări în locul contactului alergenului cu celulele sensibilizate, adică perturbări funcționale și morfologice ale sistemului digestiv.

În alergia alimentară pielea este cel mai frecvent afectată (40–60%), mai rar sunt descrise sindromul respirator, cardiovascular și neurologic. Datele statistice indică, că alergia la produsele alimentare se manifestă prin simptome de alterare a TGI în 30–70% din cazuri, sistemului nervos – în 11,6% din cazuri, cardio-vascular în 22%, respirator în 2,1% din cazuri.

Dificultățile de clasificare a manifestărilor clinice sunt complicate de asocierea alergiei alimentare cu alte tipuri de alergii: medicamentoasă, menajeră, bacteriană, fungică, polenică, auto-alergie și alte maladii nealergice preexistente sau care se dezvoltă pe fundalul lor.

Se mai evidențiază și reacții alergice sistemice apărute după acțiunea alergenilor alimentari și reacții locale. Reacțiile sistemice alergice la alimente pot apărea cu alterarea prioritară a diferitor organe și sisteme. Cel mai precoce și tipic simptom al alergiei alimentare veridice este apariția sindromului oral alergic, caracte-

rizat prin dermatită periorală, prurit în cavitatea bucală, amorțirea limbii, edem al mucoasei cavității bucale.

Simptomatologia clinică a alergiei alimentare în baza datelor surselor literare este elucidată în *tabelul 4*.

*Tabelul 4*

### Manifestările clinice ale alergiei alimentare

Forma clinică a alergiei alimentare	Manifestările clinice
<p><i>Reacțiile sistemice:</i> Șocul anafilactic în alergია alimentară veridică</p> <p>Șocul anafilactic la pseudoalergie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• viteza de dezvoltare (de la câteva secunde până la 4 ore)</li> <li>• severitatea evolutivă (colaps, asfixia, pierderea cunoștinței, sindromul convulsiv, urticaria generalizată, edemul Quinke, vomitare, diaree, enurezis, defecție involuntară)</li> <li>• prognostic sever (letalitatea variază între 20–40% până la 70%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• simptome prioritare de afectare a unui sistem al organismului, de exemplu. Scăderea tensiunii arteriale și pierderea cunoștinței, pe când pielea, mucoasa, respirația, etc. nu sunt modificate</li> <li>• absența polisindromică</li> <li>• prognostic favorabil</li> </ul>
<p><i>Reacții locale:</i> Afecțiuni gastrointestinale: sindromul alergic oral, enterocolita, proctita sau proctocolita, enteropatia, esofagita și gastroenterita eozinofilică, celiachia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vomă cauzată de reacția spastică pilorică la pătrunderea alergenului în stomac;</li> <li>• alții colice datorită spasmului musculaturii netede induse de eliberarea mediatorilor biologici activi</li> <li>• diaree, constipații</li> <li>• enterocolită alergică, gastroenterocolită (dureri în abdomen, meteorism, scaun lichid, slăbiciune, cefalee, amețeli)</li> </ul>



Pielea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergodermatoze (erupții cutanate, prurit cu diversă localizare, persistente cu evoluție recidivantă permanentă)</li> </ul>
<i>Alterarea altor organe și sisteme:</i> Organele respiratorii	Astm bronșic, bronșită, traheită
Organele ORL, ochiul Sistemul nervos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinită, edem, strănut, prurit în jurul nasului, conjunctivită</li> </ul> Slăbiciune, cefalee, insomnie, nevralgie, iritare, migrenă
Deregări hematologice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leucocitoză, granulocitopenie, slăbiciune generală, dureri în gât</li> <li>• trombocitopenie, hipertermie, erupții hemoragice pe piele, dureri în abdomen</li> <li>• urograma – prezența proteinei, leucocitoză, eritrocite unice.</li> </ul>
Cardiovasculare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzie, aritmie</li> <li>• vasculite difuze și locale</li> <li>• miocardite</li> </ul>
Artralgie și artrite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simptome ale artritei reumatoide la produse alimentare</li> </ul>

Diagnosticul alergiei alimentare prezintă dificultăți majore grație absenței principiilor metodologice unice, metodelor unificate de diagnostic al intoleranței alimentare care ar oferi posibilitatea de a depista multiplele mecanisme de dezvoltare a reacțiilor de hipersensibilizare (7, 169).

### DIAGNOSTICUL ALERGIEI ALIMENTARE

Procesul de diagnosticare constă din 3 etape:

- 1) dovada legăturii reacției clinice cu un anumit produs alimentar;
- 2) diferențierea cu alte cauze posibile de apariție a reacției la alimente;

3) identificarea mecanismelor imunologice ale reacției.

*Principiile de diagnostic* ale alergiei alimentare sunt identice celor utilizate la alte maladii alergice și sunt bazate pe consecutivitatea acțiunilor care vor include (schema algoritmului de diagnostic):

- anamneza alergologică;
- probele alergice cutanate;
- teste de provocare și eliminare;
- metodele de laborator in vitro.

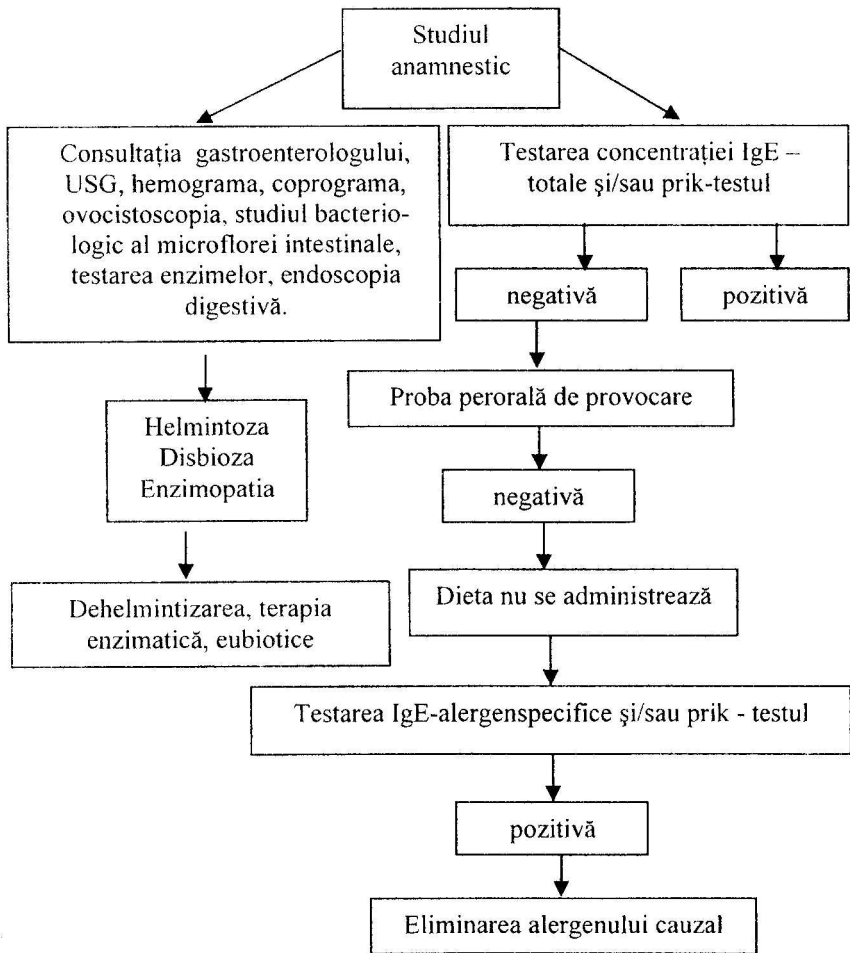
Anamneza alergologică la alergia alimentară include precizarea antecedentelor familiale, farmacologice și alimentare. La culegerea anamnezei alimentare atenție deosebită se acordă termenului de apariție a reacției, particularităților de afișare primară a simptomelor clinice, duratei reacției, consumului anterior al acestui produs și modului cum era tolerat, alte diverse semne.

Este necesar de stabilit care produse alimentare sunt „suspectate” în geneza AA, de concretizat dacă produsul provoacă manifestări clinice la fiecare utilizare și cum se manifestă clinica în funcție de cantitatea produsului folosit. Dacă utilizarea produsului respectiv nu întotdeauna este însoțit de manifestări clinice, atunci, de regulă, ulterior se constată că el nu este trigerrul maladii. Precizarea timpului de apariție a reacției după utilizarea produsului permite de a presupune patogenеза posibilă a alergiei și selectarea tacticii de diagnostic optimă. Pentru reacțiile mediate IgE este caracteristică apariția simptomelor pe parcursul a 1–2 minute după utilizarea produsului, pe când în cazul reacțiilor nemediate de IgE manifestările vor fi aparente peste câteva ore. Anamneza va include și stabilirea reacțiilor alergice aparente fără utilizarea produsului suspectat sau aparența simptomelor în prezența altor factori (surmenaj fizic, psihoemoțional, etc.). Este important de stabilit durata menținerii afișărilor clinice după utilizarea produsului, precum și posibilitățile de contaminare a produselor cu alți ingrediente (particularități de preparare), efectul eliminării lui, în special de durată lungă, etc.

Pentru AA este caracteristică evoluția progresivă a maladiei, ineficiența terapiei simptomatice până la determinarea și eliminarea din rație a produsului incriminat. Astfel, mai întâi de toate trebuie evidențiată AA veridică printre alte tipuri de intoleranță alimentară. Se cere precizată prezența maladiilor inflamatorii ale TGI, în special maladiile hepatice, disbacterioza, invaziile parazitare, enzimopatiile, deci toate situațiile care implică dereglări de metabolizare a histaminei și tiraminei.

Dificultăți majore prezintă depistarea alergenului alimentar cauzal. Pacienții rar observă legătură dintre acutizarea maladiei și consumul anumitor produse, îndeosebi dacă ele sunt permanent folosite. Nu întotdeauna se observă efectul de eliminare a produsului cauzal din rațion grație utilizării prin necunoștință a alimentelor care le conțin în cantități minore. Pe de altă parte, după acutizarea maladiei adesea utilizarea produsului alergen nu induce reacție alergică grație perioadei refractare și în consecință se conchide despre absența sensibilizării la acesta. Iată de ce este important de îndeplinit cu mare atenție „zilnicul alimentar” pe parcursul a 1–2 luni. Algoritmul de diagnostic al AA este prezentat în schema următoare:

## Algoritm de diagnostic al alergiei alimentare



**NOTĂ:** Testele de *provocare* pot fi efectuate doar în staționarele specializate cu respectarea tuturor aspectelor. Anamneza farmacologică va include gradul de toleranță a tuturor grupelor medicamentoase utilizate de pacient, cum a fost administrat remediul (enteral, parenteral), doza, la care utilizare a apărut reacția. Este necesară și informația cu privire la rezultatele investigațiilor de laborator pentru o viziune despre starea funcțională a diferitor sisteme ale organismului.

## Testele cutanate și de provocare în diagnosticul alergiei alimentare

Probele cutanate alergice sunt recomandate în mod obligatoriu spre a fi incluse în planul de control al pacientului. Dar informațiunea lor diagnostică este apreciabilă numai în alergია alimentară cu mecanism IgE-dependent. În alergია alimentară cu evoluție după tipurile reacțiilor alergice II, III, IV testele cutanate cu alergenii alimentari vor fi negative. Nu este exclusă posibilitatea rezultatelor fals-negative și fals-pozitive. Părerăa specialiștilor din domeniu asupra informațiunii diagnostice a probelor cutanate este contradictorie. Cauzele principale sunt determinarea insuficientă a intoleranței alimentare de origine nealergică, instabilitatea multor alergenii alimentari și contraindicațiile multiple pentru testarea cutanată.

### *Contraindicațiile la testarea cutanată cu alergenii alimentari:*

- acutizarea maladiei de bază;
- prezența maladiilor infecțioase acute;
- tuberculoza și reumatismul în perioada de acutizare;
- afecțiunile neurologice și psihice;
- maladiile cordului, ficatului, rinichilor în stadiu de decompensare;
- șocul anafilactic în anamneză;
- graviditatea;
- perioada de lactație;
- copiii în vârstă până la 3–6 ani;
- perioada de tratament cu hormoni, steroizi, antihistaminice, psihoterapie;
- perioada după reacția alergică acută grație faptului utilizării anticorpilor cutano-sensibilizanti și obținerii rezultatului negativ la testare.

*Reacțiile fals-negative frecvent sunt observate:*

- în reacțiile întârziate și evoluție cronică progresivă a maladii;
- sensibilitatea insuficientă a pielii grație particularităților histofiziologice;
- fixarea slabă a regiunilor în piele;
- la desensibilizare cu alergenul respectiv grație contactului permanent cu el;
- în stadiile precoce de sensibilizare, dar cu prezența manifestărilor clinice;
- la utilizarea alergenilor alimentari instabili, îndeosebi celor obținuți din fructe;

*Rezultate fals-pozitive sunt posibile:*

- în cazul reacțiilor pseudoalergice la substanța testată, când ultima posedă proprietăți liberatoare ale mediatorilor;
- dacă substanța inoculată posedă proprietăți iritante;
- în cazurile când preparatul alergenice nu este purificat, având în componența sa incluziuni și alte substanțe care induc reacția alergică;
- în cazul sensibilității majorate a pielii (iritare mecanică, urticarie, reacția de control pozitivă).

*Testele de provocare sunt mai veridice*, dar pornind de la faptul că pot conduce la apariția unei reacții severe sistemice, se recomandă să fie utilizate doar în condiții de staționar. Sunt aplicate pentru stabilirea sau excluderea diagnosticului AA la pacient, determinarea intensității sensibilizării la produsul alimentar. Indicație pentru efectuarea probelor de provocare cu utilizarea produsului dat sunt:

- absența sau insuficiența eficacității clinice la utilizarea dietei de eliminare bazate pe testarea IgE-alergenspecifice în ser și probelor cutanate cu alergenii suspectați;
- dieta necesită excluderea produselor principale de alimentare, în special pentru copii;

- imposibilitatea de corectitudine a efectului produsului alimentar și manifestărilor posibile asigurate de intoleranța alimentară;
- determinarea dezvoltării toleranței la produsul exclus din dietă;
- testele de provocare nu se efectuează la produsele cu importanță minoră în rațion (kivi, nuci, etc.).

*Contraindicațiile pentru probele de provocare sunt:*

- prezența în anamneză a reacțiilor anafilactice severe la utilizarea produsului dat;
- prezența concentrației majorate a IgE-alergenspecifice la produsul dat;
- în perioada acutizării sau posibilității acutizării maladii;
- la acutizarea maladiilor intercurrente;
- utilizarea beta-blocatorilor, preparatelor antiinflamatorii nesteroidice, etc.
- imposibilitatea de monitorizare a stării pacientului după probă pe parcursul timpului necesar.

De menționat că există metode standard pentru realizarea probei de provocare cu utilizarea diverselor scheme.

*Metodele de diagnostic in vitro sunt pe larg utilizate având priorități majore:*

- investigațiile sunt posibile în perioada infantilă precoce;
- permit testarea pacienților cu sensibilizare înaltă, în perioada recidivantă încontinuu a maladii fără remisii și în cazul imposibilității de a anula utilizarea preparatelor antihistaminice;
- este posibilă depistarea sensibilizării polivalente când este imposibilă testarea in vivo cu toți alergenii suspecți în geneza maladii în termen restrâns de control al pacientului;
- permit efectuarea controlului la reactivitatea modificată a pielii;
- nu prezintă pericol pentru pacient și nu contribuie la sensibilizare suplimentară;

- sunt absente contraindicațiile pentru testare.

*Cele mai informative metode de testare in vitro care permit depistarea alergiei alimentare sunt:*

- metoda imunoenzimatică (ELISA) pentru testarea IgE-totale și anticorpilor IgE, IgG-alergenspecifice;
- testul radioalergosorbent (RAST) pentru depistarea IgE-specifice.

Trebuie menționată importanța depistării anticorpilor IgE-alergenspecfici în reacțiile alergice de tip imediat. Nu mai puțin importantă este testarea anticorpilor IgG-specifici în reacțiile alergice tardive. Anticorpilor IgG4 specifici alergenilor alimentari, de regulă, sunt majorați la pacienții cu afecțiuni alergice ale tractului gastrointestinal, dar există părerea, că specificitatea lor manifestă mai mult dieta utilizată și nu reflectă participarea lor în patogeniza maladiiei.

Testul ELISA este bazat pe utilizarea alergenilor atașată pe o fază solidă (suport) a plăcii imunologice. Dacă anticorpul IgE este prezent în proba de cercetare, atunci el se va lega specific de alergenul de pe faza solidă. Constituenții serici rămași nelegați sunt îndepărtați în cursul etapei următoare prin spălare. Se adaugă conjugatul (anti-IgE marcat cu peroxidază) care se va lega de anticorp, dacă acesta a fost prezent în proba cercetată. Excesul de conjugat este înlăturat printr-o nouă spălare a godeurilor. La suplimentarea substratului cromogen + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peroxidaza va modifica culoarea substratului care poate fi detectată vizual și măsurată cu ajutorul unui analizator la o lungime de undă anumită.

Metoda ELISA posedă proprietăți importante în testarea statutului alergologic comparativ cu testele cutanate:

- ELISA depistează strict numai anticorpilor IgE și IgG alergenspecfici;
- ELISA permite determinarea anticorpilor specifici în concentrații minore, care nu pot fi depistați la utilizarea testelor in vivo;



- ELISA permite identificarea unui spectru major de alergeni alimentari) cauzali specifici (100 tipuri) ai maladiei la copiii de vârstă precoce fără risc de complicații;
- ELISA posedă sensibilitate și specificitate înaltă, este standardizată, stabilă.

### *Testul radioalergosorbent (RAST)*

Testul se bazează pe capacitatea alergenului cuplat la un suport insolubil corpuscular de a reacționa cu anticorpii corespondenți. Realizarea complexului alergen + IgE specific este evidențiată prin reacția dintre Ac și anti-IgE marcați radioactiv. Testul poate fi efectuat pe disc de hârtie la care alergenul este cuplat. După incubarea discului cu serul pacientului se formează complexul alergen + IgE specific pe disc, la spălare sunt îndepărtate imunoglobulinele nefixate, iar complexul va fi evidențiat prin suplimentarea anti-IgE marcat cu izotop după incubare. Radioactivitatea este măsurată la un contor-gama, iar rezultatele obținute sunt comparate cu datele în probele etalon.

RAST permite detectarea și dozarea semnificativă a IgE-specifice. Avantajele RAST sunt: fără risc pentru pacient, neinfluențat de medicamente administrate, preferabil la copii, bătrâni și pacienți cu dermografism și afecțiuni cutanate, elimină rezultatele fals-pozitive ale testelor cutanate, preferabil în cazul alergiilor agresive.

Dezavantajele RAST: metodă costisitoare, rezultatele se eliberează peste 3–4 zile, nu oferă o vedere generală asupra alergiei.

Corelația RAST cu testele cutanate este de 84%, când ambele teste sunt negative și de 78%, când ambele teste sunt pozitive.

Actualmente metoda imunoenzimatică este mai frecvent utilizată în diagnosticul alergiei alimentare grație accesibilității de utilizare, rezultat obținut peste 2–3 ore, nu necesită condiții speciale pentru realizare.

Testarea statutului imun este necesară pentru detecția perturbărilor imune și administrarea remediilor imunotrope în corecție. Pentru aceasta se utilizează testarea populațiilor, subpopulațiilor limfocitare cu utilizarea anticorpurilor monoclonali anti-CD fie prin flaucitometrie, fie prin imunofluorescență indirectă.

## **PRINCIPIILE DE TRATAMENT ALE ALERGIEI ALIMENTARE**

Eficacitatea tratamentului depinde prioritar de identificarea alergenului alimentar cauzal. În alte cazuri se va obține doar o ameliorare specifică imună, în AA manifestă rezultate discordante cu toate că uneori este necesar de efectuat TIS peroral cu amestecuri de Ag suspectate.

Tratamentul manifestărilor acute ale AA include:

- endosorbente;
- preparate antihistaminice parenteral;
- glucocorticosteroizi parenteral la manifestări;
- dieta hipoalergenică.

Tratamentul manifestărilor AA recidivante incontinuu cuprinde:

- controlul pacientului pentru stabilirea alergenului cauzal și administrarea dietei respective;
- preparate enzimatic;
- tratamentul patologiei tractului gastrointestinal, ficatului;
- preparate antihistaminice;
- la evoluție rezistentă – glucocorticosteroizi peroral cu anularea numai a preparatelor antihistaminice de generația III;
- încercarea terapiei specifice imune.

Preparatele indicate frecvent:

- loratadin – 10 mg, telfast – 120, erius – 5 mg, câte 1 pastilă o dată în zi;
- nalcrom (capsula câte 100 mg), câte 2 capsule de 4 ori pe zi până la alimentare.

Tratamentul AA este eficace în caz de eliminare a alergenilor cauzali respectivi. În caz contrar, se utilizează (pe fundalul dietei hipoalergene) administrarea de lungă durată a preparatelor antihistaminice, cromonului, uneori glucocorticosteroizi. La copii în majoritatea cazurilor cu vremea alergia la produsele alimentare dispare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău, 1993, 463 p.
2. Burks A. W., James J.M., Hiegel A. et al. // *Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions* // J. Pediatr. 1998, v.132, p. 132–136.
3. Dupont C., Heyman M. *Food protein-induced enterocolitis syndrome: Laboratory perspectives* // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000, v.30, supp.1, p. 50–57.
4. European Allergy White Paper. *Allergic diseases as a public health problem*//UCB Institute of Allergy. Chemin du Foriest, 1997,– p.22.
5. Ferreira C., Seidman E. *Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint*. J. Pediatr. (RioJ). 2007; 83 (1): 7–20.
6. Frei T. Allergien: Quo vadies? /Allergologie. 2002, v.25, N.4, p.189–193.
7. Gawchik S. Urticaria. *Approach to diagnosis and management*. //Current Concepts in Asthma and Allergic Disease. Cannes, France, 2002, p. 102–111.
8. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Streerind Commitee. Worldwide variation in prevalence sytoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema*. /ISAAC/ /Lancet, 1998, v.351, p.1225–1232.
9. Keet C.A., Wood R.A. *Food allergy and anaphylaxis*. *Immunol. Allergy Clin*. North Am. 2007 27(2): 193–212.
10. Lack G. *New developments in food allergy: Old questions remain*. J. Allergy Clin. Immunol. 2004, 114: 127 – 130.
11. Metcalfe D., Lass R., Sampson A.H. et al. *Food Allergy: Adverse Reactions to food and food additives*. Blackwell Publishers, p.608.
12. Nowak-Wegrzyn A., Sampson H. *Adverse Reactions to Foods*. Med. Clin. N. Am. 90 (2006), 97–127.
13. Onu V. *Imunitatea și alergia*. Chișinău, 2007, CEP „Medicina”, p.335–345.

14. Sampson H. A. *Food allergy: Immunopathogenesis and clinical disorders*. J. Allergy Clin. Immun. 103: 717–728, 1999.
15. Sicherer S. *Clinical implications of cross-reactive food allergens*. J. Allergy Clin. Immunology, 2001, 108: 881–900.
16. Sicherer S.H., Tenber S. *Current approach to the diagnosis and management of adverse reactions to food*. J. Allergy Clin. Immunology 2004, 114; 1146 – 1150.
17. Spergel J.M., Pawlowski N.A. *Food allergy. Mechanisms, Diagnosis and Management in Children Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Vol. 49, N.1, 2002, 73–95.
18. Vadas P., Wai Y., Burks W. Et al. *Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women*. JAMA, 2001, v. 285, p.1746–1748.
19. Андриеш Л.П. *Эпидемиологическая и иммунологическая характеристика аллергических заболеваний в различных экологических зонах Молдовы и критерии мониторинга за состоянием здоровья*. Автореф. докт. диссертации. М., 1994, 28 с.
20. Балаболкин И.И., Денисова С.Н., Шакина Л.Д. и др. *Пищевая аллергия у детей*. Пособие для врачей. М., 2006., 468 с.
21. Бержец А.И., Славянский А.А., Петрова Н.С. и др. *Исследование аллергенных свойств сахарной свеклы и продуктов сахарного производства*. Иммунопатология, аллергология, инсектология. М, 2000, с. 64–68.
22. Драник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М., Инф. Агентство, 2008.
23. Ильина Н.И. / *Эпидемия аллергии – в чем причины?* // Российский аллергологический журнал, 2004, с. 4–37.
24. Лусс Л.В. *Хроническая рецидивирующая крапивница, проблемы диагностики и терапии. Роль антигистаминных препаратов в лечении хронической рецидивирующей крапивницы*. //РМПЖ, 2003, с. 9 – 14.
25. Пухлик Б.М. *Элементарная аллергология*. Винница, 2002, с.8–24.
26. Хайтов Р.М. *Клиническая аллергология*. М. , 2002, 624 с.