

Ж.Б. ИСПАЕВА, В.А.РЕВЯКИНА, Т.Б. СЕНЦОВА, О.Ю. МОНОСОВА, Е.Д. КУВШИНОВА,  
Е.Ю. БЕРЕЗИНА, А.М. ТИМОФЕЕВА, К.Ж. СЫРБАЕВА

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, модуль «Аллергология», г.Алматы  
ФГБУ НИИ питания РАМН, отделение аллергологии, г.Москва

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

*Внедрение современных технологий в пищевую промышленность способствует росту аллергических реакций на пищевые продукты и изменению этиологической структура пищевой аллергии. В связи с этим, актуальным остается выяснение спектра современных причинно-значимых пищевых аллергенов, вызывающих обострение atopического дерматита (АД) у детей*

*В обследование включено 95 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет. Из общего числа больных 50,9% детей имели тяжелое течение АД, 33,3% ребенка - среднетяжелое, а у 15,8% детей отмечалось легкое течение заболевания.*

*Проведенное исследование позволило выявить наиболее значимые пищевые аллергены, лежащие в основе развития atopического дерматита. Исследование уровней аллергенспецифических IgE- и IgG антител в сыворотке крови показало высокие титры антител к цельному белку коровьего молока, его фракциям  $\beta$ -лактоглобулину,  $\alpha$ -лактоальбумину, казеину, а также к таким гороху, яблокам, томатам и др. Исследование аллергенспецифических IgE антител выявило наиболее частую сенсibilизацию к белку цельного коровьего молока. Отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровней аллергенспецифических IgE- и IgG антител к белку коровьего молока,  $\alpha$ -лактоальбумину, казеину и белку козьего молока у детей с тяжелым течением АД по сравнению с детьми из группы с легким течением. При определении интерлейкинов в зависимости от степени тяжести atopического дерматита наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное снижение IL-10 и выраженное повышение IL-4, IL-5 по сравнению с нормой. При оценке провоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-5 наиболее высокая концентрация отмечалась при тяжелом течении atopического дерматита.*

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, atopический дерматит, дети.

Атопический дерматит характеризуется ранним началом, полиморфизмом клинической картины, сложным патогенезом и разнообразными причинами его возникновения. Пусковым фактором развития АД в большинстве случаев является пищевая аллергия (ПА), которая способна не только вызывать обострение, но и поддерживать тяжёлое течение заболевания. Особое значение ПА приобретает для детей раннего и младшего школьного возраста. Выявление основных пищевых аллергенов и их фракций обеспечит назначение пациенту с АД эффективную диетотерапию (1, 2, 3).

У 80-85% детей пищевая аллергия является пусковым фактором atopического дерматита и в последующем отвечает за рецидивы (обострения) заболевания (4) Исследование причинно-значимых пищевых аллергенов у детей с atopическим дерматитом играет важную роль. Именно выяснение характера пищевой аллергии у детей с atopическим дерматитом является основополагающим в определении рациональной (адекватной) диетотерапии, важнейшей составляющей комплексного лечения заболевания (5, 6, 7).

**Целью исследования** явилось определение клинико-иммунологических особенностей пищевой аллергии у детей с atopическим дерматитом.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе отделения аллергологии ФГБУ НИИ питания РАМН. В обследование включено 95 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет

Критериями включения в обследование детей явилось: отягощенный аллергологический анамнез (наличие в семьях лиц, страдающих аллергическими заболеваниями), характерные для младенческой и детской стадии atopического дерматита клинические признаки, а именно гиперемия, отек кожи, участки экссудации, зуд кожных покровов, сухость. Степень тяжести на момент осмотра и в динамике оценивали по системе SCORAD (шкале предложенную Европейской группой Экспертов). Значение индекса SCORAD от 0 до 20 соответствуют легкой (1-ой) степени тяжести, от 20 до 40 – средней (2-ой) степени, от 40 и выше – тяжёлой (3-ей) степени.

Иммунологическое обследование включало определение общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДИА-плюс» НПО «Биотехнология» и коммерческими тест-системами Beckman Coulter, на автоматическом анализаторе «Access» (Beckman Coulter, США). Количественное определение уровней аллергенспецифических IgE и IgG антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам (белок коровьего молока,  $\alpha$ -лактоальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину, казеину, соевому белку, белку козьего молока) проведено с помощью специальных

тест-систем фирмы Allergopharma (Германия), на полуавтоматическом анализаторе «Coda» (Bio-Rad Laboratories, США).

Концентрация аллергенспецифических IgE (МЕ/мл) антител к пищевым аллергенам учитывалась следующим образом; от < 0,35 - до 1,0 – (+); 1,0 - до 3,5- (2+); 3,5 – до 10,0 (3+); 10,0 – 50,0- (4+). Концентрация аллергенспецифических IgG (мкг/мл) антител к аллергенам учитывалась следующим; от <1,0 до 3,0 – (+); 3,0 - до 10,0- (2+); 10,0 – до 30,0 (3+); >30,0- (4+).

Определение цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10) в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Статическая обработка данных полученных результатов проведена с использованием программы STATISTICA 7.

### Результаты исследования и обсуждение

Под наблюдением находилось 95 детей с atopическим дерматитом (52 мальчиков, 43 девочек) в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет (средний возраст  $14,05 \pm 1,3$  месяцев). От 1,5 до 12 месяцев было 55 (57,9%) детей, от 1 года до 3-х лет соответственно 40 (42,1%) детей. Заболевание впервые манифестировало у 78 (82,5%) детей в возрасте до 6 месяцев, у 17 (17,5%) детей после 6 месяцев.

Из общего числа больных 48 (50,9%) детей имели тяжелое течение (индекс SCORAD составил  $58,14 \pm 2,63$  балла); 32 (33,3%) ребенка - среднетяжелое (индекс SCORAD-  $32,03 \pm 1,43$  балла), а 15 (15,8%) детей легкое течение (индекс SCORAD -  $12,12 \pm 1,43$  балла).

По данным аллергологического анамнеза наследственная предрасположенность у 70 (73,7%) детей была отягощена по различным аллергическим заболеваниям. Отягощенный семейный анамнез у больных тяжелым течением установлен в 81,3% случаев, у детей со среднетяжелым и легким течением в 75,0% и 66,7% соответственно. У близких родственников обследованных детей регистрировались следующие аллергические заболевания: поллиноз у 27 (28,4%), atopический дерматит у 23 (24,2%) и пищевая аллергия у 22 (23,1%), бронхиальная астма у 15 (15,8%), аллергический ринит у (5,3%). Осложненное течение беременности отмечено у 55 (57,9%) матерей. Многие женщины (43,2%) во время беременности получали различные фармакологические препараты, лидирующее положение среди которых занимали антибиотики. Настороженности относительно ограничения высокоаллергенных продуктов во время беременности не наблюдалось ни одной из матерей.

Патологическое течение родов и оперативное вмешательства (кесарево сечение) установлено в 29,5% случаев. До сегодняшнего дня сохраняется высокая частота докорма

новорожденных в родильных домах молочными смесями (56,8%),

У 64 (67,4%) детей с ранним дебютом заболевания, одними из первых проявлений атопического дерматита явились эритема, экссудация, локализирующиеся на коже лица, разгибательной поверхности конечностей и в области ягодиц. У 29 (32,2%) больных первые проявления характеризовались эритематозными высыпаниями, выраженной сухостью кожных покровов с шелушением и с той же локализацией. У 5 (5,3%) детей с дебютом заболевания после года характер высыпаний носил эритематозно-сквамозный тип.

Манифестация атопического дерматита у 37 (38,9%) детей была связана с употреблением их матерями молочных продуктов и других распространенных пищевых аллергенов во время вскармливания грудью, у 32 (33,7%) больных с введением адаптированных молочных смесей. Среди других алиментарных причин манифестации заболевания следует указать на введение прикорма у 15 (15,8%) детей и употребление высокоаллергенных продуктов: рыба, цитрусовые, морковь, яйца, шоколад – у 11 (11,6%) больных (табл.1).

В связи с тем, что этиологическая структура пищевой аллергии к традиционным продуктам постоянно меняется, актуальным остается выяснение повышенной спектра причинно-значимых пищевых аллергенов, особенно у детей с атопическим дерматитом. Аллергенспецифические IgE антитела к различным пищевым аллергенам представлены на рисунке 1. Как видно, наиболее часто у больных выявлялась повышенная чувствительность к коровьему молоку (71,4%), гороху и томатам (42,9%).

Среди пищевых аллергенов наиболее частая сенсibilизация выявлялась на цельное коровье молоко. На втором месте среди детей выявлялась сенсibilизация к гороху и свинине. На третьем месте одинаково часто встречалась сенсibilизация к говядине, моркови, яблоку, цельному яйцу, сое и клубнике. И если повышенная чувствительность к аллергену коровьего молока является общепризнанным фактом, что увеличение частоты аллергических реакций на горох, по-видимому, связан с употреблением бобовых продуктов матерью во время беременности.

Поскольку коровье молоко является первым пищевым продуктом, помимо грудного молока, который вводится в рацион ребенка и вызывает первые проявления атопического дерматита, актуальным является исследование аллергенспецифических IgE и IgG антител не только к цельному белку коровьего молока, но и к его аллергенным фракциям.

К главным аллергенам коровьего молока (БКМ) относят казеин и сывороточные белки-  $\alpha$ -лактальбумин ( $\alpha$ -ЛА),  $\beta$ -лактоглобулин ( $\beta$ -ЛГ). Аллергены коровьего молока довольно стабильны и они могут сохранять свои аллергенные свойства и после технологической обработки, более того, пастеризация может усиливать аллергенность некоторых белков коровьего молока. Современные требования, предъявляемые к адекватному назначению специализированных лечебных смесей у больных молочной аллергией, включают исследование не только целостного аллергена (например, белок коровьего молока), но и отдельных его фракций ( $\alpha$ -лактальбумина,  $\beta$ -лактоглобулина, казеина). Это позволяет разрабатывать «персонализированные» диеты у детей с атопическим дерматитом, имеющих молочную аллергию.

При наличии аллергии к белкам коровьего молока, возможна перекрестная аллергия к молоку других млекопитающих. Так, исследование *in vitro* показало перекрестную сенсibilизацию между молоком коровы, козы и овцы (4). Это свидетельствует о том, что козье молоко может быть рекомендовано детям с молочной аллергией только после специального обследования.

Как показано в таблице 2 высокие концентрации аллергенспецифических IgE в сыворотке крови выявлялись при тяжелом и среднетяжелом течении атопического дерматита. При этом выраженная сенсibilизация определялась к белку коровьего молока (БКМ),  $\beta$ -лактоглобулину ( $\beta$ -ЛГ),  $\alpha$ -лактоальбумину ( $\alpha$ -ЛА), белку козьего молока. При легком течении заболевания также выявляются повышенные уровни

аллергенспецифических IgE к вышеуказанным аллергенным фракциям.

Отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровней аллергенспецифических IgE- антител к белку коровьего молока,  $\alpha$ -лактоальбумину, казеину и белку козьего молока у детей с тяжелым течением АД по сравнению с детьми из группы с легким течением, а также статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по уровню аллергенспецифических IgE-антител к казеину и белку козьего молока между группами с тяжелым и среднетяжелым течением.

При определении специфических IgG-антител в зависимости от тяжести атопического дерматита выявлено, что при тяжелом течении в первую очередь выявляется сенсibilизация как к цельному белку коровьего молока, так и его фракциям

При среднетяжелом течении болезни наиболее часто определялась сенсibilизация к  $\alpha$ -ЛА, БКМ, казеину. При легком течении атопического дерматита определялась высокая концентрация IgG к  $\alpha$ -ЛА, БКМ,  $\beta$ -ЛГ. Статистически значимых различий концентрации аллергенспецифических IgG при различной степени тяжести атопического дерматита выявлено не было, за исключением аллергенспецифических IgG-антител к козьему молоку в группе со среднетяжелым течением по сравнению с группой с легким течением.

Сопоставление данных анамнеза, клиники и результатов обследования свидетельствует о том, что манифестация и тяжесть заболевания зависит от характера иммунного ответа. Так, у больных IgE-зависимой сенсibilизацией наблюдался более ранний дебют болезни по сравнению с детьми, имеющие высокие уровни аллергенспецифических IgG антител (2,25±0,18 мес., 4,23±1,4 мес. соответственно). Дебют заболевания у детей с IgE опосредованной аллергией чаще приходился на период вскармливания грудью по сравнению с детьми, у которых отмечалась IgG зависимая сенсibilизация. При этом кормящие матери не соблюдали диеты и принимали молочные продукты в большом количестве. Ранне выявление антител к аллергенам куриного яйца должно настораживать относительно угрозы развития сенсibilизации к бытовым аллергенам и формирования респираторной аллергии.

При определении интерлейкинов в зависимости от степени тяжести атопического дерматита наблюдается достоверное ( $p < 0,05$ ) выраженное снижение IL-10 и выраженное повышение IL-4, IL-5 по сравнению с нормой. Уровень IL-10 при тяжелом течении болезни наиболее низкий ( $1.08 \pm 0.22$  pg/ml) по сравнению с легким и среднетяжелым течением; при легком течении – наиболее высокий ( $2.00 \pm 0.19$  pg/ml). Но по сравнению с показателями нормы – уровень IL-10 достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в среднем в 4 раза. При оценке провоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-5 наиболее высокая концентрация отмечалась при тяжелом течении атопического дерматита. IL-5 при тяжелом течении атопического дерматита примерно в 2 раза выше, чем при среднетяжелом течении болезни. IL-4 при тяжелом течении также выше, чем при среднетяжелом, но с небольшим различием. Уровни IL-4 и IL-5 при всех степенях тяжести атопического дерматита значительно превышают нормативные показатели. Так, уровень IL-4 в среднем примерно в 2 раза выше нормы, уровень IL-5 – в 19 раз превышает норму ( $p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная связь ( $r = +0,57$ ) между тяжестью атопического дерматита и уровнями IL-4, IL-5 и обратная корреляционная связь ( $r = -0,61$ ) между тяжестью атопического дерматита и уровнем IL-10 (табл.4).

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что иммунопатогенез атопического дерматита характеризуется преимущественно влиянием провоспалительных интерлейкинов: IL-4, IL-5 и связано с повышенной активностью Th2-клеток. Важным следует считать факт снижения концентрации IL-10 в крови. Так как IL-10 является представителем противовоспалительных интерлейкинов и подавляет продукцию других цитокинов, то снижение его синтеза можно считать неблагоприятным фактором в развитии атопическим дерматитом. Таким образом, аллергологическое обследование детей раннего возраста с определением IgE и IgG к наиболее распространенным пищевым аллергенам позволяет

выявить особенности иммунного ответа, которые определяют и особенности клинических проявлений atopического дерматита.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ревакина В.А. Кожные проявления аллергии. В кн. Пищевая аллергия у детей/ [под ред. И.И.Балаболкина, В.А.Ревакиной], М.: Издательства «Династия», 2010, - 190, с. 39-52
- 2 Белицкая М.Ю. Клинико-иммунологическая оценка эффективности диетотерапии atopического дерматита у детей, находящихся на естественном вскармливании. Автореф. дис., канд. мед наук, М., 2008
- 3 Ревакина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей. МРЖ, 2000; 18 (8)
- 4 Короткова Т.Н., Сенцова Т.Б., Денисова С.Н. и соавтр. Провоспалительные иммунные факторы при atopии и пищевой непереносимости у детей раннего возраста с atopическим дерматитом. Рос. Педиатр. Журнал. 2007, №2, с.27-32
- 5 Sampson H.A Leung Y.M Adverse reaction to food. In Nelson textbook of Pediatrics, 18 th ed. Ed. Kliegman R.M. et al, 2008, p.986-990
- 6 Martorell Aragones A., Bone Calvo J., Garcia Ara M.C et al. Goat's milk is not valid alternative in patients allergic to cow's milk proteins. An Pediatr (Barc), 2004, v.60 (4), p.385-385
- 7 Food allergy: a practice parameter. Ed. Chapman J.A. et al/ Annals of Al. Asthma&Immunol. 2006, v. 96, March, 68 s.
- 8 Shek L.P, Bardina L., Gastro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE- mediated disorders. Allergy, 2005, v.60, p/ 912-919

Таблица 1 - Алиментарные факторы манифестации atopического дерматита у детей в зависимости от тяжести заболевания

Алиментарные факторы	Общая группа (n=95)	Тяжелое течение (n=48)	Среднетяжелое течение (n=32)	Легкое течение (n=15)
Введение прикорма	15 (15,8%)	6 (12,5%)	5 (15,6%)	4 (26,7%)
Введение адаптированных молочных смесей	32 (33,7%)	17 (35,4%)	12 (37,5%)	3 (20,0%)
Нарушение диеты матери на фоне грудного вскармливания	37 (38,9%)	21 (43,8%)	13 (40,6%)	3 (20,0%)
Нарушение диеты ребенка	11 (11,6%)	4 (8,3%)	2 (6,3%)	5 (33,3%)

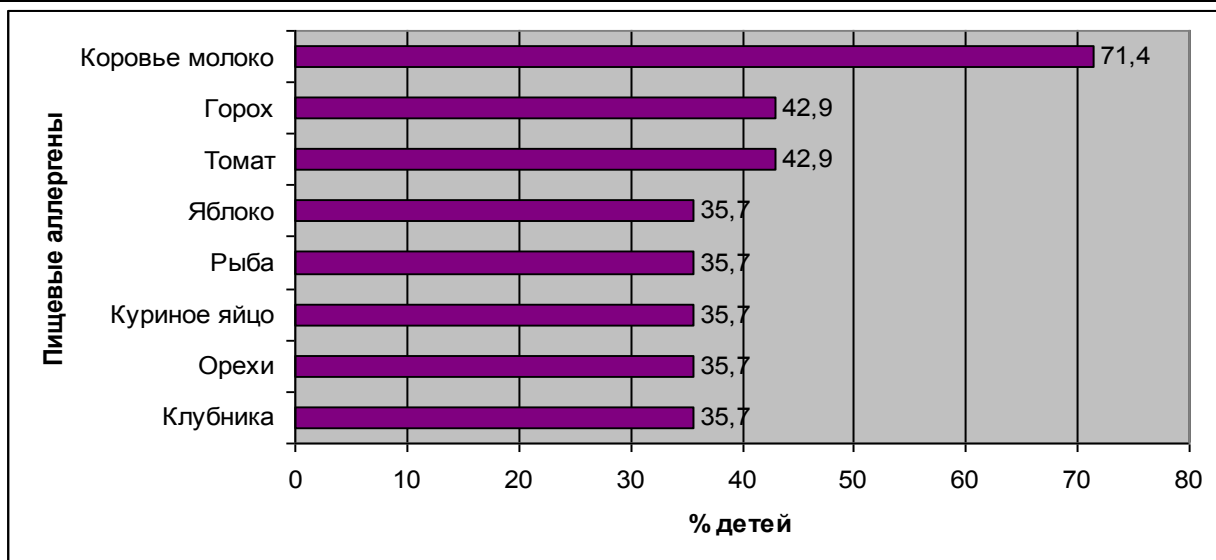


Рисунок 1 - Частота обнаружения аллергенспецифических IgE-антител к пищевым продуктам у детей с atopическим дерматитом

Таблица 2 - Концентрация аллергенспецифических IgE-антител (МЕ/мл) в сыворотке крови детей в зависимости от тяжести АД (M±m)

Показатели	Тяжелое (n=28)	Среднетяжелое (n=23)	Легкое (n=14)
Белок коровьего молока	2.85 ± 0.78	2.83 ± 1.29	1.11 ± 0.17*

α-лактоальбумин	2.76 ± 0.48	2.16 ± 0.43	1.99 ± 0.53*
β-лактоглобулин	2.95 ± 0.71	2.01 ± 0.32	1.39 ± 0.24*
Казеин	2.21 ± 0.50	1.31 ± 0.16*	1.04 ± 0.18*
Козье молоко	2.73 ± 1.14	1.05 ± 0.10	1.34 ± 0.23*
Соя	1.56 ± 0.22	1.50 ± 0.27	1.59 ± 0.34*

P<0,05 – достоверность различий

Таблица 3 - Концентрация аллергенспецифических IgG-антител (мкг/мл) в сыворотке крови детей в зависимости от тяжести АтД (M±m)

Показатель	Тяжелое (n=28)	Среднетяжелое (n=23)	Легкое (n=14)
Белок коровьего молока	1.47 ± 0.69	1.09 ± 0.19	0.55 ± 0.28
Соя	0.21 ± 0.12	0.23 ± 0.11	0.22 ± 0.16
α-лактоальбумин	1.14 ± 0.37	1.11 ± 0.23	0.93 ± 1.51
β-лактоглобулин	0.83 ± 0.32	0.79 ± 0.22	0.52 ± 0.21
Казеин,	0.82 ± 0.34	0.81 ± 0.26	0.35 ± 0.14
Козье молоко	0.61 ± 0.32	0.50 ± 0.11	0.12 ± 0.072

Таблица 4 - Концентрация интерлейкинов (pg/ml) в сыворотке крови у детей с АтД (M±m)

показатель	Тяжелое (n=28)	Среднетяжелое (n=23)	Легкое (n=14)	Норма
SCORAD	58.14 ± 2.63	32.03 ± 1.43	12.12 ± 1.43	-
IL-4	59.96 ± 10.50*	49.63 ± 20.34*	36.60 ± 7.02	20,8 ± 0,21
IL-5	96.41 ± 21.08*	43.33 ± 46.91*	18.77 ± 10.77	2,77 ± 0,22
IL-10	1.08 ± 0.22*	1.43 ± 0.44*	2.00 ± 0.19*	19,01 ± 1,2

\*(p<0,05) по сравнению с нормативными показателями