

Пищевая аллергия и атопический дерматит у детей. Есть ли взаимосвязь?

В.А. Ревякина, Т.Б. Сенцова, О.Ю. Моносова, Е.Д. Кувшинова, Е.Ю. Березина, А.М. Тимофеева

ФГБУ НИИ питания РАМН, отделение аллергологии

Food allergy and atopic dermatitis in children. Is there any correlation?

V.A. Revyakina, T.B. Sentsova, O.Yu. Monosova, E.D. Kuvshinova, E.Yu. Berezina, A.M. Timofeeva

Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Аннотация

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 атопического дерматита (АД) у детей

Проведенное исследование позволило выявить наиболее значимые пищевые аллергены, лежащие в основе развития атопического дерматита. Исследование уровней аллергенспецифических IgE- и IgG антител в сыворотке крови показало высокие титры антител к цельному белку коровьего молока, его фракциям β -лактоглобулину, α -лактоальбумину, казеину, а также к различным пищевым продуктам (горох, яблоки, томаты и др.). Комплексное аллергологическое обследование позволило существенно улучшить программу составления персонализированных диет.

Исследуемые показатели цитокинового статуса в большей степени зависели от тяжести атопического дерматита, а тяжесть заболевания коррелировала с наличием пищевой аллергии. Отмечено достоверное снижение IL-10 и повышение IL-4, IL-5 в сыворотке крови.

Ключевые слова

Пищевая аллергия, атопический дерматит, дети

Summary

Introduction of modern technologies in the food industry contributes to the growth of allergic reactions to food and to a change in the etiological structure of food allergies. In this regard, the urgent clarification of the spectrum of modern causal important food allergens that cause exacerbation of atopic dermatitis (AD) in children

The research allowed to reveal the most significant food allergens underlying the development of atopic dermatitis. Study of the levels of allergen specific IgE - and IgG-antibodies in the serum showed high titers of antibodies to whole protein of cow's milk, its fractions β lactoglobulin, α -lactalbumin, casein, and also to different foodstuffs (peas, apples, tomatoes and others). Comprehensive sent to the Allergy inspection has significantly improved the program compilation of personalized diets.

The studied parameters of cytokine status largely depended on the severity of atopic dermatitis, and the severity of the disease correlated with the presence of food allergies. Showed a significant decrease of IL-10 and increase of IL-4, IL-5 serum.

Keywords

Food allergy, atopic dermatitis, children

Введение

Атопический дерматит характеризуется ранним началом, полиморфизмом клинической картины, сложным патогенезом и разнообраз-

ными причинами его возникновения. Пусковым фактором развития АД в большинстве случаев является пищевая аллергия (ПА), которая способна вызывать не только обострение, но и под-

держивать тяжёлое течение заболевания (1, 2, 3, 4). Исследование причинно-значимых пищевых аллергенов у детей с атопическим дерматитом играет важную роль. Именно выяснение характера пищевой аллергии у детей с атопическим 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 атопическим дерматитом.

Материалы и методы

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

Критериями включения детей в данное исследование явились: отягощенный аллергологический анамнез (наличие в семьях лиц, страдающих аллергическими заболеваниями), характерные для атопического дерматита клинические признаки. 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 и козьего молока, α -лактоальбумин, β -лактоглобулин, казеин, соевый белок) 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 атопическим 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 в 27 (28,4%), атопический дерматит в 23 (24,2%), пищевая аллергия в 22 (23,1%), бронхиальная астма в 15 (15,8%), аллергический ринит в (5,3%) случаев.

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 вмешательство (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 ягодич. 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 возникновение атопического дерматита было обусловлено 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. Вышеизложенные алиментарные факторы представлены в таблице 1.

Клинические наблюдения показывают, что этиологическая структура пищевой аллергии к традиционным продуктам питания постоянно меняется. В этой связи важным вопросом остается выяснение причинно-значимых пищевых аллергенов у детей с атопическим дерматитом. Результаты исследования аллергенспецифических IgE антител в сыворотке крови 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%). И если повышенная чувствительность к аллергену коровьего молока является общепризнанным фактом, что увеличение частоты аллергических реакций на горох, по-видимому, связано с широким употреблением бобовых/соевых продуктов матерью во время беременности.

В последние годы повышенный интерес вызывает исследование аллергенспецифических IgE

Таблица 1. Алиментарные факторы манифестации атопического дерматита у детей в зависимости от тяжести заболевания

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%)

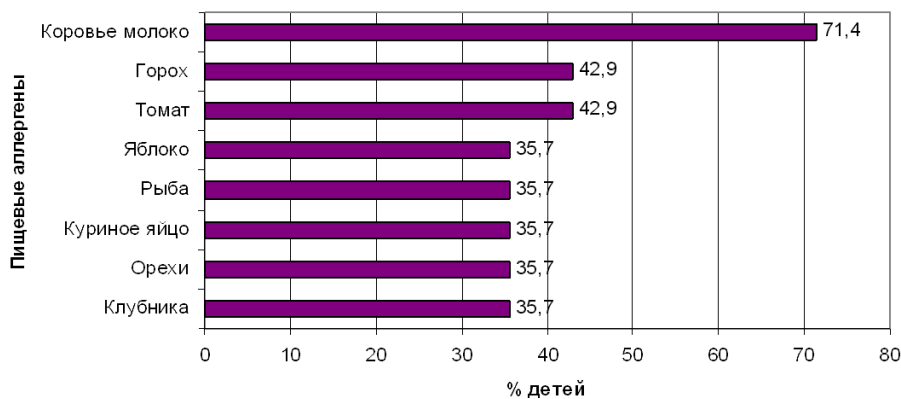


Рис. 1. Частота обнаружения аллергенспецифических IgE-антител к пищевым продуктам у детей с атопическим дерматитом

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- α -лактоальбумин (α -ЛА), β -лактоглобулин (β -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 (α -лактальбумина, β -лактоглобулина, казеина). Это позволяет разрабатывать «персонифицированные» 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 аллергологического 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), β -лактоглобулину (β -ЛГ), α -лактоальбумину (α -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, α -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 (табл. 3).

При среднетяжелом течении болезни наиболее часто определялась сенсibilизация к α -ЛА, БКМ, казеину. При легком течении атопического дерматита определялась высокая концентрация IgG к α -ЛА, БКМ, β -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 в сыворотке крови (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. У части детей (12,6%) с ранним дебютом заболевания выявлялись специфические IgE антитела в сыворотке крови к клещам домашней пыли. Отмечена прямая корреляционная связь между IgE антителами к аллергену яйца и клещам домашней пыли ($r = +0,59$), что дает возможность рассматривать этих детей, как группу высокого риска по развитию респираторной аллергии.

При определении цитокинов в зависимости от степени тяжести атопического дерматита наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение IL-10 и повышение IL-4, IL-5 в сыворотке крови по сравнению с нормой. Наиболее низкие уровни IL-10 в сыворотке крови наблюдались при тяжелом течении болезни ($1,08 \pm 0,22$ pg/ml). У этих детей, как правило, отмечалась поливалентная пищевая аллергия.

При оценке концентраций IL-4 и IL-5 в сыворотке крови наиболее высокие уровни отмечались при тяжелом течении атопического дерматита. Содержание IL-5 при тяжелом течении атопического дерматита было примерно в 2 раза выше, чем при среднетяжелом течении болезни. Отмечены также высокие уровни IL-4 при тяжелом течении атопического дерматита.

Уровни IL-4 и IL-5 в сыворотке крови 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 атопическо-

го дерматита характеризуется преимущественно влиянием провоспалительных интерлейкинов: IL-4, IL-5 и связано с повышенной активностью Th – регуляторных 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, триггерами атопического дерматита в большинстве случаев выступают пищевые аллергены. Выявление специфиче-

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

Аллергены	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)

Аллергены	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)

Показатели	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

ских IgE и IgG антител к различным пищевым аллергенам свидетельствует о наличии у этих детей, как пищевой аллергии, так и пищевой непереносимости. В связи с этим, возникает необходимость комплексного аллергологического обследования (определение специфических IgE и IgG антител к пищевым аллергенам) у детей с атопическим дерматитом, особенно страдающих

тяжелым течением, что существенно поможет в составлении персонализированных диет.

Литература

1. Ревякина В.А. Кожные проявления аллергии. В кн. Пищевая аллергия у детей/ [под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной], М.: Издательство «Династия», 2010, - 190, с. 39-52
2. Белицкая М.Ю. Клинико-иммунологическая оценка эффективности диетотерапии атопического дерматита у детей, находящихся на естественном вскармливании. Автореф. дис., канд. мед наук, М., 2008
3. Ревякина 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 соавт. Провоспалительные иммунные факторы при атопии и пищевой непереносимости у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. Рос. педиатр. журнал. 2007, №2, с.27-32.
4. 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, 986-990.
5. 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), 385-385.
6. Food allergy: a practice parameter. Ed. Chapman J.A. et al/ Annals of Al. Asthma&Immunol. 2006, v. 96, March, 68.
7. 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, 912-919.

Сведения об авторах:

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф., зав. отделением аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 794 36 12

Сенцова Татьяна Борисовна, д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 611-8257

Моносова Ольга Юрьевна, врач отделения аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 794 36 12

Кувшинова Елена Дмитриевна, старший научный сотрудник отделения аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 611-8257

Тимофеева Анна Михайловна, аспирант отделения аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 794 36 12

Березина Елена Юрьевна, аспирант отделения аллергологии Клиники ФГБУ НИИ питания РАМН

Адрес 115446, Москва, Каширское шоссе, 21. Р. тел. (499) 794 36 12

Поступила 13.11.2013 г.