

Позиционная статья

Роль пищевой аллергии в развитии атопического дерматита. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России

Ю.С. Смолкин^{✉1-3}, С.С. Масальский^{1,3}, А.А. Чебуркин^{1,4}, И.А. Горланов⁵¹Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Москва, Россия;²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия;³ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия;⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

✉smolking@df.ru

Аннотация

Новое определение атопического дерматита: хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к иммуноглобулин Е-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам. Ключевые положения, касающиеся пищевой аллергии: 1. Аллергическая сенсibilизация не является единственной и главной причиной атопического дерматита. 2. Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование. 3. Проведение элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта. 4. Для установления сенсibilизации используются кожные прик-тесты и определение специфического иммуноглобулина Е методом твердофазного иммуноферментного анализа, который обеспечивает чувствительность 0,1–100 кЕдА/л. 5. При наличии доказанной аллергической реакции на пищу целесообразно исключить все продукты, в состав которых входит данный белок, на время, достаточное для развития толерантности. 6. Вероятность перекрестных реакций не должна являться причиной исключения продуктов питания без предварительного получения сведений об их явной непереносимости с помощью элиминационно-провокационной диеты (пробы). 7. Элиминационная диета – временная мера, поскольку после нескольких месяцев полного исключения аллергенного продукта из питания большинство детей могут употреблять ранее непереносимую пищу. 8. У грудных детей лучшим вариантом питания является грудное вскармливание длительностью 6 мес и более. Нецелесообразны отсроченное введение прикорма и ограничение высокоаллергенных продуктов, если к ним не доказана гиперчувствительность.

Ключевые слова: атопический дерматит, хроническое рецидивирующее воспаление кожи, эпидермальный барьер, иммуноглобулин Е-опосредованная гиперчувствительность, пищевая аллергия, аллергическая сенсibilизация, аллергологическое обследование, гиперчувствительность, пищевой дневник, элиминационная диета.

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Горланов И.А. Роль пищевой аллергии в развитии атопического дерматита. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 1: 26–35. DOI: 10.26442/26586630.2020.1.200019

Positional Article

The role of food allergy in the development of atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia

Yury S. Smolkin^{✉1-3}, Sergei S. Masalskiy^{1,3}, Andrei A. Cheburkin^{1,4}, Igor A. Gorlanov⁵¹Association Pediatric Allergist and Immunologist of Russia, Moscow, Russia;²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;³Scientific Clinical Consultative Center for Allergology and Immunology, Moscow, Russia;⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;⁵Saint Petersburg State Pediatric Continuous University, Saint Petersburg, Russia

✉smolking@df.ru

Abstract

For opinion, experts Association Pediatric Allergist and Immunologist of Russia a new definition of atopic eczema: chronic recurrent inflammation of the skin, arising as a result of a violation of the epidermal barrier and entailing its further dysfunction. Maximum development atopic dermatitis reaches on the background of predisposition to IgE-mediated hypersensitivity, implemented in sensitization to surrounding allergens. Key points: 1. Allergic sensitization is not the only and main cause of atopic dermatitis. 2. Allergy special examination should be carried out to prove atopic dermatitis with food allergy. 3. Conducting elimination-provocation tests with food allergens is necessary in case of doubt about the of allergy food reactions. 4. We recommend using skin prick test and specific IgE (solid-phase ELISA) providing a high sensitivity of 0.1–100 mgA/L. 5. A proven allergic reaction to food requires the exclusion of all foods that contain this protein for a time enough for the development of tolerance. 6. The expectation of cross-reactions should not be the reason for the exclusion of food. Only an elimination and provocation diet (test) is able to prove food intolerances. 7. Elimination diet-a temporary action, because after a few months of complete exclusion of the allergenic product from the diet, most children will be able to eat previously intolerant food. 8. In infants, the best nutrition option is breastfeeding for duration of 6 months. It is not advisable to delay the introduction of complementary foods and restriction of highly allergenic products if they are not proven hypersensitivity to it.

Key words: atopic dermatitis, chronic recurrent inflammation of the skin, epidermal barrier, immunoglobulin E-mediated hypersensitivity, food allergies, allergic sensitization, allergological examination, hypersensitivity, food diary, elimination diet.

For citation: Smolkin Yu.S., Masalskiy S.S., Cheburkin A.A., Gorlanov I.A. The role of food allergy in the development of atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020; 1: 26–35. DOI: 10.26442/26586630.2020.1.200019

Введение

Атопический дерматит (АтД) остается активной темой обсуждения в среде аллергологов, педиатров, дерматологов в течение последних 30 лет. Диагноз АтД является в своей основе клиническим. С 1980-х годов большинство руководств цитируют ставшие классическими критерии Hanifin & Rajka для определения вероятного диагноза АтД. Вместе с развитием лабораторной диагностики, последующим ее удешевлением и доступностью у пациентов с АтД стала обнаруживаться повышенная частота встречаемости сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам, что послужило основой для гипотезы о ведущей роли аллергического воспаления в генезе дерматита. Диагноз АтД заменил ранее используемую разрозненную терминологию и призван был подчеркнуть главенствующую роль аллергии в возникновении и развитии заболевания. Немного позже было отмечено, что у пациентов с характерной клинической картиной дерматита при современном тщательном обследовании не обнаруживается аллергической сенсибилизации. Для унификации терапевтических подходов к заболеванию Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (EAACI) был предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита», который подразделялся на аллергический (как IgE-ассоциированный, так и не-IgE-ассоциированный) и неаллергический варианты.

Клинические варианты АтД

Определение АтД несколько раз пересматривалось из-за гетерогенности клинических проявлений и триггеров прогрессирования. Дерматологи и аллергологи традиционно рассматривали заболевание соответственно системе органов, которой посвящена их специализация [1, 2].

Наиболее значительно эта позиция проявилась в западной литературе, где были сформированы концепции «inside – out» (изнутри наружу) и «out – inside» (снаружи внутрь). Этот факт дал толчок для создания новой терминологии и разделения заболевания на варианты:

- атопический (экзогенный, extrinsic), связанный преимущественно с аллергическими механизмами и гиперпродукцией специфического иммуноглобулина (Ig)E к пищевым и ингаляционным аллергенам;
- неатопический (эндогенный, intrinsic), в патогенезе которого преобладают неаллергические механизмы [3, 4]. К неаллергическим вариантам АтД в настоящее время относят условно гетерогенную группу дерматитов, связанную с нарушениями функционирования эпидермального барьера. Этиологическим фактором в данном случае выступают разнообразие мутации в генах, кодирующих белки, ответственные за дифференцировку кератиноцитов и связи между ними. При повышенной потере влаги и повышении проницаемости эпидермиса либо при его повреждении создаются условия для колонизации кожи условно-патогенной микрофлорой и происходит синтез цитокинов, усиливающих кожное воспаление.

До настоящего времени существуют научные школы, в которых дерматит рассматривается исключительно с одной позиции, что приводит к нерациональной тактике терапии и вводит в заблуждение относительно причин заболевания широкую медицинскую общественность и научно-популярные средства массовой информации. Научные исследования последних лет говорят о том, что у пациентов часто одновременно присутствуют процессы нарушения дифференцировки кератиноцитов и нарушения в механизме становления иммунной толерантности.

Распространенность пищевой аллергии при АтД

Во взрослом возрасте роль пищевой аллергии (ПА) при АтД является переоцененной. Из-за возрастания роли аэроаллергенов и формирования хронического

воспаления в коже пищевые триггеры утрачивают свое значение. В дошкольном возрасте до 1/3 случаев АтД связано с пищевой гиперчувствительностью, что является значительной величиной и не позволяет игнорировать пищевые триггеры у детей [5].

АтД преимущественно встречается в первые годы жизни, где достигает максимальной распространенности 10–30% в популяции, в то время как среди взрослого населения его частота существенно ниже и составляет 1–3% [5–7]. Наиболее часто АтД начинается до 5 лет жизни (90%), причем у 60% АтД манифестирует на 1-м году в возрасте от 3 до 6 мес [8]. Закономерно, что у младенцев пищевые аллергены были первыми кандидатами на роль причинного фактора в развитии АтД.

До появления в практике аллергологического обследования и открытия IgE было замечено, что после эмпирической элиминации из питания яиц и молочных продуктов отмечалось улучшение течения АтД. Позже после широкого введения в практику провокационного орального тестирования были получены убедительные доказательства важности пищевых аллергенов в генезе заболевания, что послужило толчком к появлению гипотезы о приоритетной роли аллергии при АтД [9]. У 80% детей, страдающих АтД, отмечается отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез: АтД, ПА, поллиноз, бронхиальная астма у родителей и близких родственников. Чаще всего выявляется связь с атопией по линии матери (60–70%), реже по линии отца. При наличии аллергических заболеваний у обоих родителей риск развития АтД у ребенка составляет 60–80% [10].

Важнейшие аллергены при АтД в раннем возрасте

Важной особенностью ПА на 1-м году жизни является ее уникальная представленность ограниченным числом аллергенов [11]. В ходе многочисленных исследований было выявлено 6–8 продуктов, которые стали ответственны за ≈90% случаев обострений IgE-ассоциированного АтД. Эти аллергены имеют разную представленность и частоту встречаемости в зависимости от пищевых предпочтений населения, но общими чертами являются белковая природа аллергена, небольшой размер и относительная стойкость молекулы, позволяющая задерживаться на коже и распознаваться антигенпредставляющей клеткой.

К основным аллергенам, вызывающим обострение АтД, относят протеины: молока, яйца, пшеницы, орехов и семян, сои, рыбы, ракообразных и моллюсков. Для европейской части России важнейшими являются первые 3 аллергена. Белковые компоненты основных аллергенов представлены в табл. 1.

Развитие большей части случаев обострения АтД не связано с пищевыми триггерами. Устаревшее, но прочно укоренившееся представление о том, что ПА является главной и единственной основой развития АтД, заставляет родителей и некоторых врачей упорно искать взаимосвязи с приемом пищи. Без достаточных логических предпосылок и фактов, позволяющих объяснить ситуацию, когда между проявлениями АтД и контактом с предполагаемым аллергеном прошло несколько дней, придумывается новый термин – «накопительная аллергия». Обострение, не связанное с пищевым триггером, совпадает с приемом безобидного продукта, который после подобного эпизода бесосновательно исключается из питания. Несмотря на отсутствие эффекта от эмпирического подхода, родителями делается ложное допущение о необходимости дальнейшего поиска аллергена и еще большего ужесточения диеты. Такая тактика приводит к значительному обеднению рациона и снижению качества жизни не только ребенка, но и родственников за счет повышения тревожности в семьях, которые вынуждены постоянно следить за питанием [13]. Отсутствие IgE в сыворотке и отрицательные кожные пробы при подобных

Таблица 1. Перечень важнейших белков, вызывающих ПА у детей (частота встречаемости адаптирована из международной номенклатуры аллергенов) [12]

Table 1. The list of major proteins that cause FA in children (the incidence rate is adapted from the international nomenclature of allergens) [12]

Аллергенный источник	Биохимическое наименование	Аллерген	% сенсibilизированных пациентов, имеющих аллергию к источнику, примечания
Молоко	β-Лактоглобулин	Bos d 5	>90% пациентов, термолабильный
	Казеин	Bos d 8	63% сенсibilизированы, термостабильный, предиктор длительного течения ПА
	α-Лактальбумин	Bos d 4	> 90% пациентов, термолабильный
	Бычий сывороточный альбумин	Bos d 6	>90% пациентов, термолабильный. Альбумин сыворотки, перекрест с мясом
Яйцо	Овомукоид	Gal d 1	>90%, термостабильный, предиктор длительного течения ПА к белку яйца
	Овальбумин	Gal d 2	>90%, термолабильный
	Овотрансферрин	Gal d 3	>70% при аллергии к белку яйца, термолабильный
	Ливетин	Gal d 5	Альбумин сыворотки, основной аллерген желтка яйца, термолабильный, перекрест с мясом, альбуминами млекопитающих
	Лизоцим	Gal d 4	67% от пациентов с аллергией на желток яйца, термолабильный, но у некоторых распознается и в денатурированном виде
Пшеница	Омега-5-глиадин	Tri a 19	Одна из изоформ глиадина, часто связан с анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой
	α-амилаза	Tri a A ₁ TI	>60%, перекрестный с другими злаками
Соя	β-Конглицинин	Gly m 5	Запасные белки семян сои, термостабильные
	Глицинин	Gly m 6	
Рыба	Парвальбумин	Gad d 1	Стабильный протеин, летучий, опасность системных реакций, варьирует в разных сортах рыбы
Орехи	Запасные белки		Ответственные за истинные тяжелые реакции на орехи, термостабильные. Низкая гомология между разными орехами
	Белки PR10		Оральный аллергический синдром, перекрест с березой и между разными орехами. Преимущественно легкие реакции

фенотипах дерматита ошибочно объясняются низкими концентрациями IgE у детей и несовершенством методик их выявления. Эта распространенная ситуация послужила основой распространения среди педиатров мнения о «множественности» ПА у большинства детей, чем обосновывается якобы бесполезность выявления конкретных аллергенов. Систематические анализы и обзоры заболеваемости в течение последнего десятилетия показывают, что большинство больных (~90%) реагировали только на один или два продукта питания, причем отмечается закономерность: возрастание роли ПА и количества выявляемых аллергенов соответственно тяжести течения дерматита [5–8, 14]. Спектр аллергенов по данным разных авторов остается достаточно стабильным. В серии обзорных исследований на разных популяциях получены сходные результаты: в Великобритании у детей в возрасте 3 мес исключительно на грудном вскармливании более тяжелое течение АТД (тяжесть оценивалась по шкале SCORAD) ассоциировалось с сенсibilизацией к молоку, яйцу, треске, кунжуту и арахису; в США у пациентов первого полугодия жизни без учета характера питания чаще выявлялась гиперчувствительность к арахису, яйцу, молоку, причем аллергия на орехи встречалась при более тяжелых формах АТД [15, 16]. О взаимосвязи тяжести течения АТД и ПА свидетельствуют публикации, в которых установлено, что ПА определяется у 30% детей с умеренной выраженностью симптомов дерматита, а при его тяжелом течении – у 50% [16, 17].

Роль ПА в патогенезе АТД

Оценка механизмов развития АТД неоднозначна. АТД не может быть отнесен к исключительно аллергическим заболеваниям и тем более к ПА, одновременно нельзя утверждать, что в генезе развития АТД аллергическая гиперчувствительность не значима. Подобные «крайние» позиции приводят к прямым диагностическим и терапевтическим ошибкам. Признание ПА у детей, особенно

раннего возраста, единственной или основной причиной АТД ведет к настойчивому поиску не существующего во многих случаях пищевого аллергена, что приводит к серьезным и неоправданным ограничениям в питании кормящей матери и ребенка. Игнорирование роли релевантного пищевого аллергена приводит к рецидивам заболевания и повторным курсам стероидов.

Патогенетическая роль пищевых аллергенов неотрывно связана с генетическими факторами и строением кожи, через которую они проникают. Современная теория возникновения АТД рассматривает эпидермис кожи не только как механический барьер, а как сложную систему, в которой происходит непрерывное взаимодействие между внешними антигенами, микробиотой и дермой с расположенными в ней клетками врожденного и специфического иммунитета.

Общезвестный факт: при АТД отмечаются нарушения в строении эпидермального барьера, причем тяжесть АТД коррелирует с количеством мутаций в генах. Среди наиболее часто описываемых аномалий особую роль играют мутации в генах филагтрина (FLG), десмоглеина-1 (DSG1), корнеодесмосина (CDSN) и ингибитора сериновой протеазы Kazaltype 5 (SPINK5). Снижение экспрессии гена FLG на 50% в кератиноцитах повышает риск развития дерматита в 8 раз [18, 19]. В настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене FLG – R501X, 2282de14, R2447X и S3247X. Подобные мутации имеют от 20 до 50% пациентов с АТД, и, вероятно, это является причиной дефектного эпидермального барьера у больных с АТД. Мутации в гене FLG выявлены у 10% населения Европы и менее распространены в Азии и Африке. В разных этнических группах неодинаковый спектр мутаций может частично объяснить неоднородную распространенность клинических вариантов и различия в степени тяжести дерматита [20–22]. Вероятно, у лиц с мутациями FLG отмечается повышенная проницаемость кожи для антигенов, которая приводит к более частому распознаванию и презентации аллергена

дендритной клеткой. Подобный феномен наблюдается и при возникновении сенсибилизации к аэроаллергенам. Гипотеза подтверждается исследованиями, в которых показано увеличение частоты заболеваемости аллергическим ринитом и бронхиальной астмой у пациентов с дефектами филагтрина [23].

В настоящее время клетка эпидермиса рассматривается как обладающая иммунными функциями, способная к первичному распознаванию антигена и продуктов эндогенного распада с помощью TLR и NOD2-рецепторов. Эпидермис способен синтезировать ряд цитокинов, из которых наиболее изученным является тимический стромальный липопротеин (TSLP). Синтез TSLP происходит в кератиноцитах и усиливается при повреждении кожи, в присутствии бактериальных липополисахаридов и микробных антигенов. Одновременно содержание TSLP повышается у пациентов с повышенной трансэпидермальной потерей воды вследствие нарушенного кожного барьера, что приводит к постоянно повышенной концентрации воспалительных цитокинов в сухой коже. TSLP определяет дальнейший синтез наивными иммунными клетками цитокинов аллергического воспаления интерлейкинов (ИЛ-4)/ИЛ-13, ИЛ-33, а также фактора некроза опухоли α и некоторых хемокинов, которые обеспечивают инфильтрацию дермы воспалительными клетками (Th2-лимфоциты, эозинофилы, базофилы). В результате пересушенная поврежденная кожа пациента с АтД изначально «насыщена» цитокинами, присутствие которых обеспечивает в коже длительное субклиническое воспаление, которое может реализоваться в симптомы под действием любых неспецифических триггеров. В случае попадания на кожу аллергены через повреждения и микропоры эпидермиса способны достигать иммунокомпетентных клеток, расположенных на границе с базальным слоем, распознаваться клетками Лангерганса и дендритными клетками, презентироваться в лимфатических фолликулах Т-хелперам. Одновременно распознавание антигена осуществляется В-клеткой, и после получения активирующего сигнала от Th2-лимфоцита следуют дифференцировка в плазматическую клетку и синтез секреторного иммуноглобулина Е (sIgE). Тучные клетки адсорбируют на своей поверхности sIgE, что приводит к быстрому повторным рецидивам воспаления после каждого контакта с аллергеном.

Феномен повышенной проницаемости кожи объясняет развитие сенсибилизации к белкам, которые не попадали пациенту в пищу. Предположительно, первичная сенсибилизация к арахису, яйцу происходит именно через кожу и последующие обострения АтД связаны именно с транскутантным проникновением антигена. Синтезированный после первичного контакта sIgE способен специфически связываться Fab-фрагментом с антигеном, а консервативным Fc-участком – с высокоаффинными рецепторами Fc ϵ RI, расположенными на тучных клетках, или низкоаффинными рецепторами CD23 Fc ϵ RII, расположенными на других иммунокомпетентных клетках. После специфической активации мастоцита происходит выброс пресинтезированных медиаторов и возникает быстрая аллергическая реакция с участием гистамина. Во вторую фазу под действием цитокинов и хемокинов, синтезированных тучной клеткой и Th2-лимфоцитами (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, GM-CSF, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13), происходит усиление клеточной миграции в очаг и дальнейшее каскадное воспаление, клинически проявляющееся симптомами дерматита. Возникающее воспаление провоцирует зуд кожи, повышение ее проницаемости, дальнейшую потерю влаги и еще больший синтез TSLP, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-1 β . Порочный круг воспаления замыкается, что приводит к тому, что дерматит может стать самоподдерживающимся даже в условиях отсутствия аллергена. Это достаточно часто видно в практической деятельности, когда на фоне

элиминационной диеты в течение нескольких дней не наступает быстрого клинического улучшения, а в случае присоединения бактериальной флоры (особенно *Staphylococcus aureus*, обладающего свойствами суперантигена) возникает усиление симптомов на фоне расчесов и вторичного инфицирования с формированием порочного круга «зуд–расчес–воспаление–инфицирование–зуд».

Частота встречаемости клинических вариантов дерматита и типов непереносимости зависит от исследуемой популяции. Так, у детей с легкими формами дерматита и редкими обострениями закономерно преобладают неспецифические реакции на пищу. Эти дети в основном наблюдаются врачом поликлиники. С нарастанием тяжести состояния преобладают более тяжелые случаи сочетания нарушений эпидермального барьера и ПА [16]. Несмотря на то, что эпидемиологические исследования говорят о преимущественной распространенности ПА в детском возрасте, необходимо помнить, что дисфункция кожного барьера сохраняется постоянно. В исследовании, продолжавшемся в течение 14 лет на Тайване, была проанализирована частота первичной заболеваемости АтД у взрослых, страдающих атопическими заболеваниями. В результате было установлено, что дерматит в группе с ПА за время наблюдения развился у 7,8% респондентов по сравнению с 2,1% в группе контроля. Частота возникновения АтД была выше у полисенсибилизированных пациентов, что позволило сделать вывод о сохраняющихся постоянно рисках возникновения воспаления в коже при ее генетической аномалии, особенно в присутствии пищевых аллергенов [24].

С учетом современной синтетической теории патогенеза экспертами Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) определение АтД представляется следующим образом [25]: **АтД – хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсибилизации к окружающим аллергенам.**

Подводя промежуточный итог, можно заключить, что аллергическая сенсибилизация не является единственной и главной причиной АтД. В случае участия в развитии АтД аллергической сенсибилизации ПА является только у 30–40% детей раннего возраста в качестве возможного фактора, провоцирующего обострения болезни наряду с повреждением кожи, сухостью из-за трансэпидермальной потери влаги и воздействием микробных агентов. Пищевые аллергены из-за своей высокой встречаемости в быту способны создавать частый повторный контакт с кожей и, в случае возникновения сенсибилизации, обеспечить постоянное поддержание высокого уровня воспалительных цитокинов в дерме, что клинически будет проявляться в постоянных симптомах АтД.

Клинические проявления ПА у пациентов с дерматитом

Классические признаки АтД были обобщены в 1980 г. (J. Hanfin и G. Rajka) и до настоящего времени используются как критерии диагноза. Мы представили их в виде таблицы, содержащей обязательные и дополнительные признаки (табл. 2). Для подтверждения диагноза требуется по 3 признака из каждой группы.

Несложно заметить, что специфических признаков, характерных для ПА, немного: указание на атопию в анамнезе и немедленные реакции с пищевыми аллергенами при проведении кожных проб/повышение IgE. Остальные признаки прямо или косвенно указывают на дисфункцию эпидермиса.

Несмотря на то, что классические критерии J. Hanfin и G. Rajka предусматривают только IgE-ассоциированные реакции, врач может столкнуться с другими типами не-

Таблица 2. Обязательные и дополнительные признаки АтД по J. Hanfin и G. Rajka

Table 2. Major and minor criteria for AD according to J. Hanfin and G. Rajka

Обязательные признаки	Дополнительные признаки
<p>1. Зуд</p> <p>2. Типичная морфология и локализация: у детей – полиморфная сыпь с мокнутием и преимущественным поражением лица и сгибов; у взрослых – лихенизация и расчесы на сгибательных поверхностях</p> <p>3. Хроническое рецидивирующее течение</p> <p>4. Атопия в анамнезе или отягощенная по атопии наследственность</p>	<p>1. Ксероз (сухость кожи)</p> <p>2. Вульгарный ихтиоз</p> <p>3. Реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами</p> <p>4. Повышенный уровень сывороточного IgE</p> <p>5. Начало заболевания в раннем детском возрасте</p> <p>6. Частые инфекционные поражения в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета</p> <p>7. Локализация кожного процесса на кистях и стопах</p> <p>8. Хейлит</p> <p>9. Экзема сосков</p> <p>10. Конъюнктивит</p> <p>11. Складки Денье–Моргана (суборбитальные складки)</p> <p>12. Кератоконус (коническое выпячивание роговицы)</p> <p>13. Передние субкапсулярные катаракты</p> <p>14. Белый дермографизм</p>

переносимости продуктов. По патогенезу вызываемых реакций пищевые продукты могут быть условно разделены на группы, при том что на практике вероятнее всего будут сочетания клинических вариантов:

- неспецифические реакции (неиммунологические механизмы);
- IgE-зависимые реакции (истинные и перекрестно реагирующие белки);
- клеточные реакции (реакции замедленной гиперчувствительности с участием Т-лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов);
- смешанные реакции.

Неспецифические реакции на пищу. Пища, употребляемая пациентом, способна запускать усиление зуда и обострение АтД без использования иммунологических механизмов. Нарушения переваривания сахаров и клетчатки могут быть расценены как гастроинтестинальная форма аллергии. Ряд продуктов содержит химические соединения: пуриновые основания, биологические амины, тирозин, гистидин, которые в ходе метаболизма могут образовывать гистаминоподобные соединения и выступать как неаллергенные триггеры раздражения и зуда кожи.

Продукты, оказывающие «неспецифическое» раздражающее действие, занимают особое место в рекомендациях аллергологов и педиатров, и эти рекомендации даются на первом приеме, еще до получения информации об аллергенности того или иного продукта. Необоснованное исключение из рациона ребенка и кормящей матери «стереотипных аллергенов» значительно снижает качество жизни семьи. Тревога, обусловленная боязнью употребления пищевых аллергенов, существенно ограничивает возможности введения продуктов родителями. К сожалению, это связано с тем, что широко известная неспецифическая гипоаллергенная диета по А.П. Адо содержит одновременно «истинные» и «неспецифические» аллергены без указания группы, что усложняет понимание принципов исключения продуктов. Целесообразность подобных диет может быть оправдана исключительно в первые 1–2 нед обострения, в дальнейшем после выявления ревалентного аллергена диета ребенка должна быть расширена до максимально возможной по возрасту.

Наиболее популярные продукты, напрасно исключаемые из рациона, к которым истинная аллергия встречается исключительно редко, – это томаты, клубника, цитрусовые, какао и шоколад. Как было упомянуто, за счет своего биохимического состава они при употреблении в большом количестве вызывают неспецифические реакции у пациентов с недостаточным контролем воспаления в коже. Часто встречающаяся рекомендация ограничивать все продукты по цвету (красный и оранжевый – опасно, зеленый, белый – безопасно) лишена смысла. Цвет очень мало влияет на способность усиливать зуд, скорее резкий запах может говорить о большом количестве биологических ами-

нов в составе продукта. Аллергенность яблок связана с сортовыми особенностями и с содержанием специфического белка PR10 в кожуре фрукта, что больше зависит от плотности кожуры, чем от ее цвета.

При неспецифических реакциях наблюдается строгая зависимость от концентрации количества продукта, напротив, употребление небольших доз продукта или попадание его на кожу (кожные пробы) с нативным сырьем не вызывает реакции у пациента. Неспецифические реакции проявляются сильнее в период обострения и могут не вызывать последствий в период ремиссии.

IgE-зависимые реакции на пищу. Другая группа продуктов – это рыба, орехи, молоко, яйца. Белки этих продуктов часто вызывают аллергические реакции. Реакции немедленного типа (IgE-опосредованные) возникают в течение от нескольких минут до 2 ч в виде крапивницы, ангиоотека, гиперемии кожи и зуда и не сопровождаются экземой. Этим симптомам могут сопутствовать немедленные аллергические реакции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и анафилаксия [26]. Подобные проявления обусловлены гистамином и пресинтезированными медиаторами тучной клетки. Кроме того, у некоторых детей через 6–10 ч после немедленной реакции может появляться краснухоподобная сыпь, сохраняющаяся в течение нескольких часов, которая расценивается как «поздняя фаза» IgE-опосредованной аллергической реакции [27].

Реакции замедленного типа обычно возникают в течение от 6 до 48 ч после еды и проявляются обострением в виде экземоподобных высыпаний на пораженных участках кожи. При этом у 25% от всего числа пациентов реакции наблюдаются через 2 ч и у 10% – спустя 16 ч после еды [27, 28].

Третий вариант – комбинация первого и второго, встречающийся у 40% больных АтД, когда после немедленной реакции развивается замедленная [29].

Наличие у пациента неспецифических реакций и истинной ПА совсем не означает, что необходимо ограничивать высокоаллергенные продукты у всех пациентов с АтД. При выявлении 1–2 причинных аллергенов остальные вводятся в диету при учете отсутствия перекрестной чувствительности.

Диагностика ПА

Роль анамнеза и ведения пищевого дневника

При диагностике ПА анамнез играет основную роль и относится к специальным методам исследования. Стойкая причинно-следственная связь между аллергеном и обострениями АтД и воспроизводимость аллергической реакции в течение времени позволяет установить диагноз с очень высокой долей вероятности. Наиболее достоверно связь прослеживается при IgE-опосредованных реакциях (1-й тип по Кумбсу), развивающихся в первые 0–4 ч после контакта. При явлениях реакций 1-го типа симптомы возникают немедленно при кон-

также с аллергеном, что делает диагноз несомненным, при клеточных реакциях клиника может проявляться в течение нескольких часов после контакта и требует более тщательного анализа. Мнение о существовании «накопительной аллергии» с реакциями, отсроченными более чем на 2 сут, следует считать ошибочными.

Ведение пищевого дневника. Ведение пищевого дневника в подавляющем большинстве случаев малополезно для выявления вызывающего обострения аллергена. Реакции немедленного типа являются быстрыми, яркими и четко совпадают по времени с употреблением аллергена, отсроченные реакции сложно тракуются независимо от того велись ли записи о получаемых продуктах.

Дополнительные препятствия для ведения дневников:

- Употребление пищевых продуктов, содержащих одновременно несколько аллергенов (необходимость перечислить все ингредиенты блюда).
- Возможные реакции на аллерген, попавший при приготовлении пищи, но не входящий в ее состав (следы молока, орехов, яйца на одной кухне, производстве).
- Возможность развития обострений при бытовом контакте и попадании аллергена на кожу без употребления продукта.
- Развитие обострения от непищевого триггера, после чего часто ошибочно исключается продукт, употребляемый в этот день.
- Нестрогие следования родителями инструкции по заполнению дневника.
- Возможность развития перекрестных реакций антигенов пищи и аэроаллергенов.

Ведение пищевого дневника занимает ведущее место в диагностике не-IgE-ассоциированных форм гастроинтестинальных форм ПА, где этот метод остается наиболее доступным для установления причинного аллергена.

Провокационные пробы

«Золотым стандартом» диагностики ПА являются провокационные тесты – это обусловлено тем, что другие методы специальной диагностики: анамнез, кожные пробы и определение в крови IgE-специфических антител – не дают полной информации для установления причинно-значимых аллергенов и не являются основанием для исключения из рациона ребенка пищевых продуктов, необходимых для его роста и развития. Ценность провокационного тестирования заключена в том, что учитываются явления толерантности, часто возникающей у пациента до момента уменьшения размеров кожных проб и уровня сывороточного IgE крови.

Несмотря на то, что провокационные тесты подтвердили свою безопасность в большинстве проводимых исследований, на территории Российской Федерации они не сертифицированы и не рекомендованы из-за вероятности развития системных реакций [30, 31]. Решающая роль в диагностике ПА у детей в России отводится методам диетодиагностики – элиминационной диете и диагностическому введению продукта [32, 33].

Ситуации, когда данные анамнеза достоверны ввиду явно выраженного обострения после употребления в пищу определенного продукта, избавляют от необходимости проведения провокационного теста, поскольку реакции являются доказательной провокацией, в иных случаях показан оральный тест с пищей.

Существует множество разных модификаций провокационных проб, но суть различий сводится к степени информированности пациента (родителей) и врача о том, какой продукт исследуется.

- «Золотым стандартом» диагностики ПА является **двойная слепая плацебо-контролируемая проба**, суть которой заключается в том, что пациент и врач не знают состав капсулы, в которую заключен аллерген в точно отмеренной дозе.
- Пищевой продукт может быть замаскирован для больного (**односторонняя «слепая» проба**) для исключения эмоциональных реакций пациента.

- **Открытый пищевой провокационный тест** – пациент (родители пациента) и врач знают о том, какой именно продукт исследуется.

Оральные пробы с продуктами проводятся в разные дни под контролем медицинского персонала. После употребления внутрь подозреваемого продукта происходит непрерывная фиксация клинических проявлений в течение 1–2 сут. Значимыми ограничениями метода являются:

- риски анафилаксии у пациента;
- длительность пробы и большое количество трудозатрат для полного ослепления исследования;
- невозможность исследования нескольких продуктов одновременно, а в случае возникновения реакции тест должен быть отложен до купирования обострения.

Закрытые провокационные тесты в основном применяются в научных целях или сложных диагностических случаях.

Адаптированным способом диагностики ПА являются элиминационно-провокационные пробы, когда сначала продукт исключается из рациона и контакта на несколько дней, а затем предлагается пищевой продукт в минимальном количестве (врач и мать осведомлены о составе). Провокационные тесты нестрого коррелируют с тяжестью аллергической реакции на предполагаемый продукт, но достоверно улучшают качество жизни независимо от результата за счет точного определения релевантного аллергена [34].

Кожные тесты

Кожные тесты являются важной диагностической позицией в определении аллергенов, вызывающих обострение дерматита. Они упомянуты в признаках дерматита по J. Hanfin и G. Rajka и остаются приоритетным методом обследования уже более 100 лет. Прик-тесты являются надежным и недорогим диагностическим методом в сравнении с определением специфического IgE в крови. Они используются для подтверждения клинических данных наличия у пациента IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительности и проводятся с широким спектром ингаляционных и пищевых аллергенов [35, 36]. Кожное тестирование скарификационным методом потеряло свое значение и сопряжено с большим количеством ложноположительных результатов, проба уколом (prick-test) является предпочтительным методом тестирования в условиях аллергологического кабинета. Кожные пробы доступны экономически, легко воспроизводимы, наглядны, обладают достаточно высокой чувствительностью у детей. При отсутствии диагностиком кожные пробы могут выполняться с натуральными продуктами (проба prick-food-prick). Кожные тесты являются полуколичественным методом и могут быть негативными или позитивными с разной степенью силы реакции (в Российской Федерации определяется от 1 до 4 «+», в Европе и США определяют диаметр в мм).

Риски анафилаксии при постановке кожных проб методом прик-теста существуют, но являются минимальными. Напротив, внутрикожные тесты с пищевыми продуктами проводить категорически запрещено из-за их чрезмерной чувствительности и возможности провокации системной реакции [37].

Кожные тесты могут проводиться в любом возрасте, когда кожа в ответ на прик-тест с нанесением гистамина и аллергенного экстракта показательно способна образовать папулу и уртикарный элемент, в том числе детям с месячного возраста [36, 38, 39]. Мнение о неинформативности кожного тестирования у детей раннего возраста основано на исследованиях, в которых установлена сниженная чувствительность к гистамину и кодеину у младенцев 6–9 мес, но более поздние проведенные наблюдения выявили высокую информативность и достоверность кожных тестов уколом (prick) у детей этой возрастной группы. В реальной клиниче-

ской практике кожные тесты в случае необходимости проводят с 3-месячного возраста [36, 38].

Отрицательные результаты кожных тестов указывают на то, что отсутствует IgE-опосредованная сенсibilизация к данным аллергенам. При наличии отрицательных кожных тестов с пищевыми аллергенами врач может рекомендовать введение в рацион ребенка именно этих продуктов, так как риск развития аллергической реакции при этом минимален, хотя полностью не исключен из-за клеточных механизмов гиперчувствительности, которые часто сочетаются с АтД, а при гастроинтестинальной форме ПА являются основными [40]. При аллергическом эзофагите, энтероколите и других эозинофильных состояниях желудочно-кишечного тракта (FPIES – Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome) сывороточные IgE и прик-тесты чаще отрицательные, ценность патч-проб с пищей является неопределенной.

Положительный результат теста указывает только на наличие сенсibilизации и не означает, что при контакте с аллергеном у пациента разовьется аллергическая реакция. Иными словами, положительный тест подтверждает наличие аллергии, когда имеются клинические и анамнестические данные о появлении симптомов заболевания при воздействии данного рассматриваемого аллергена [39]. Положительный прик-тест при отсутствии жалоб трактуется специалистами как «латентная сенсibilизация» (антитела в коже к пищевому белку присутствуют, но клинические симптомы АтД при употреблении продукта не возникают). В случае обнаружения латентной сенсibilизации необходимости в строгом исключении продукта нет.

Необходимость в проведении элиминационно-провокационного тестирования возникает чаще всего именно у больных с АтД, так как у них могут выявляться многочисленные положительные кожные пробы или повышенные специфические IgE. У большинства «полисенсibilизированных» пациентов за развитие обострения ответственен ограниченный список продуктов. В подобных ситуациях, основываясь только на результатах кожных тестов, невозможно исключить из питания ребенка все типы выявленных при диагностике аллергенов, потому что эта элиминация будет неоправданной и нанесет большой ущерб его физическому и психическому развитию.

Кожное тестирование с пищевыми аллергенами является одним из наиболее достоверных диагностических способов подтверждения умозаключений врача об аллергенности того или иного продукта для данного больного при обязательном учете информации, полученной при сборе аллергологического анамнеза. Рекомендации по исключению из диеты множества продуктов питания на основании только результатов кожных тестов ведут к неоправданному обеднению диеты [41]. Как и любой метод диагностики, кожные пробы не способны полностью опровергнуть клинические наблюдения и итоги провокационного тестирования.

Специфические IgE

В случае невозможности проведения кожного тестирования, например при обширном поражении кожи, приеме системных препаратов, которые могут подавлять реактивность кожи (системные антигистаминные, стероиды, антидепрессанты), риске анафилаксии, кожное тестирование можно отложить или провести исследование *in vitro* для обнаружения специфических антител класса E исключительно к подозреваемым аллергенам. Общие подходы к методологии оценки положительных и отрицательных результатов аналогичны кожным тестам и изложены выше.

На настоящий день ведущие аллергологические общества рекомендуют определять для диагностики ПА уровень специфического IgE (sIgE). Суммарный IgE сыворотки (общий IgE) не обладает у детей серьезным прогностическим значением и не может использоваться в качестве скринингового метода из-за низкой концентрации в сыворотке у детей.

Для определения sIgE в настоящий момент актуальным является твердофазный иммуноферментный метод в разных модификациях. Применением некоторыми производителями твердой фазы с увеличенной площадью взаимодействия аллергена с сывороткой позволило расширить диагностический интервал от 0,1–100 кЕдА/л. Высокая чувствительность анализа особенно важна в возрасте до года, когда из-за особенностей синтеза концентрация sIgE гораздо меньше, чем у взрослых. В старшем возрасте или при очень высоком уровне IgE возможно обнаружение ложноположительных результатов из-за феномена перекрестной чувствительности – наличия у разных аллергенов гомологичных эпитопов, распознаваемых Fab-фрагментом sIgE.

Общим недостатком определения sIgE и кожного тестирования является использование натуральных экстрактов аллергена, содержащих различные белки, сходных по антигенной структуре с подозреваемым аллергеном. Гомологичные аллергены описаны для растительных и животных белков и могут быть значимой проблемой, особенно в случаях возможных тяжелых перекрестных реакций по типу анафилаксии. При пылевой аллергии на березу часто встречается оральный синдром на косточковые фрукты и орехи, при сенсibilизации к ливетину желтка куриного яйца не исключена аллергия к сывороточным альбуминам млекопитающих, что может сопровождаться изменениями в анализах даже при отсутствии симптомов. У одного продукта в составе могут быть термостабильные и термолабильные белки, способные терять аллергенность при нагревании. При определении гиперчувствительности к экстракту нельзя прогнозировать возможность использования в пищу кулинарно-обработанных термолабильных белков. Часто в практике возникает необходимость назначения диеты при аллергии к белкам коровьего молока: в отсутствие сенсibilизации к казеину возможно использовать творог и молоко в выпечке, так как α -лактальбумин и β -лактоглобулин при термической обработке разрушаются. Дополнительный повод к определению молекулярных компонентов – это способность предсказывать клиническое течение заболевания. Обнаружение сенсibilизации к казеину, овомукоиду является предиктором тяжелых реакций и развития поздней толерантности. Другая не менее актуальная проблема – это аллергия на орехи, содержащие в своем составе термолабильные относительно безопасные белки PR-10 и стабильные 2S-альбумины, вызывающие системные реакции. Исследование антител к цельным орехам не позволяет ответить на вопрос об опасности употребления продукта однозначно [35, 41–43].

Проблема натуральных экстрактов может быть во многом решена благодаря созданию новых диагностических систем sIgE на основе твердофазного иммуноферментного анализа к широкому спектру рекомбинантных отдельных белков, что позволило определить наличие специфического IgE к отдельным протеинам (молекулярным компонентам) множества «цельных» аллергенов. Современная технология размещения микролунок с адсорбированными аллергенами на одной поверхности (микрочипирование) способна одновременно за один тест определить сенсibilизацию к сотням протеинов. Преимуществами подобного тестирования является высокая специфичность – подобные тесты позволяют выявить как основной аллерген, так и причину перекрестных реакций, одномоментность забора и возможность использовать капиллярную кровь. Недостатками являются фиксированный набор антигенов на чипе, меньшая чувствительность и высокая стоимость исследования.

Определение других типов Ig

Ценность определения IgG (IgG4) для ПА остается не вполне ясной. Определение IgG, IgG4, IgA имеет научное значение, практическое применение нецелесо-

образно, значение в диагностике ПА не доказано и назначение элиминационной диеты на основании определения содержания в крови IgG недопустимо. Повышение концентрации специфических IgG в сыворотке коррелирует с развитием толерантности к пище, а не свидетельствует о сенсибилизации к аллергену [44].

Лабильность реакций иммунной системы и наличие «механизмов иммунной защиты» в итоге приводят к развитию толерантности ко многим продуктам у большинства пациентов. Патогенетически эти механизмы связаны со способностью к образованию популяции Treg-лимфоцитов CD4+ FOXP3+, тормозящих образование плазматических клеток, синтезирующих sIgE. Большое количество этих клеток находится в ассоциированной со слизистой желудочно-кишечного тракта лимфатической ткани (MALT), поэтому для появления толерантности важно обеспечить контакт с антигеном. В подавляющем большинстве случаев ПА у детей раннего возраста является «транзитной», процесс характеризуется развитием толерантности к пищевым продуктам с полным прекращением симптомов ПА. В ставшем классическим исследовании Н. Sampson (1989 г.) наблюдали пациентов с сочетанием АтД и ПА и показали, что у 26% детей пищевая гиперчувствительность исчезла в течение 1-го года после исключения аллергенов из питания, а еще у 11% детей реакция исчезла в течение 2-го года жизни [45]. Большинство пациентов прекращают реагировать на пищевые продукты к школьному возрасту. Генетические предпосылки развития девиантного иммунного ответа сохраняются в течение жизни, но спектр сенсибилизации изменяется с пищевых на ингаляционные аллергены, что получило название «атопического марша».

Изложенные данные позволили сформулировать общие принципы диагностики ПА при АтД в документе «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)» (табл. 3) [25].

В целом у детей раннего возраста наиболее вероятно наличие ПА, в то время как ингаляционные аллергены, очевидно, вносят наибольший вклад в развитие АтД у детей в более поздние возрастные периоды. Целью элиминационных мероприятий является обеспечение для детей нормальной активности, в связи с этим особенно важным является избегать необоснованных ограничений. Бездоказательное исключение продуктов из рациона является нарушением права ребенка на полноценное питание. Строгие диеты не должны назначаться только на основе положительных кожных тестов. Стереотипные рекомендации пациентам, одинаковая элиминационная диета, построенная на статистических данных, недопустимы. Неправильно считать, что если большинство детей имеет ПА на какой-либо продукт, то это «сильный аллерген», и если он «обладает высокой аллергизирующей способностью», то его лучше исключить из питания у всех больных АтД. План элиминационных мероприятий должен быть составлен индивидуально для каждого пациента и основан на данных анамнеза о непереносимости разных триггеров, а также на результатах специального обследования и провокационного тестирования, в ходе которого были выявлены причинно-значимые пищевые и аэроаллергены.

В случае доказанной пищевой гиперчувствительности исключение аллергена приводит к быстрому значительному улучшению состояния кожи при АтД и строго рекомендовано [39]. Многими исследователями было показано, что после полного исключения причинно-значимых пищевых аллергенов из питания у больных АтД наступали уменьшение зуда и снижение тяжести поражения кожи [11, 46]. Любой пищевой продукт (особенно белковый) способен вызвать аллергическую реакцию, следовательно, для всех больных АтД не может существовать единая («стандартная», «универсальная») элиминационная диета. Нередко бытующее в практике назначение больному так называемой

Таблица 3. Рекомендации АДАИР по диагностике ПА при АтД у детей

Table 3. ACAIR (Association of children allergists and immunologists of Russia) recommendations for the diagnosis of FA in children with AD

1. Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование.
2. Проведение аллергологического обследования с помощью элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является не только информативным, но и необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта.
3. Неверным является утверждение о нецелесообразности аллергологического обследования у детей раннего возраста, основанное на ошибочном представлении о «множественности» или «поливалентности» ПА, так как подавляющее большинство всех больных с АтД в сочетании с ПА реагируют только на один или два пищевых аллергена.
4. Пищевыми аллергенами, наиболее значимыми при АтД, считаются белки куриного яйца, молока и рыбы. В возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсибилизации меняется мало, однако несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам.
5. Процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, с увеличением возраста постепенно, но значительно уменьшается, а в спектре аллергенов ведущими становятся ингаляционные: аллергены клещей домашней пыли, пыльцевые, грибковые, эпидермальные.
6. У части детей ПА сохраняется в старшем возрасте, а иногда продолжает играть существенную роль во взрослом периоде жизни.

гипоаллергенной, «строгой элиминационной» диеты лишено всякого основания, особенно у пациентов с тяжелым течением дерматита и девиантным иммунным ответом. При нарастании тяжести АтД и изменении характера питания часто встречается сенсибилизация к «традиционно безопасным» продуктам: рису, гречке, кукурузе, мясу. Стереотипные рекомендации не учитывают индивидуальную гиперчувствительность к пище, служат причиной неоправданного исключения большого числа продуктов из питания ребенка, что негативно сказывается на психическом состоянии родителей пациента или самого ребенка старшего возраста. Более того, исключение из питания пациента белка и витаминов, необходимых для роста, может негативно сказаться на его физическом развитии. На основании недавних проведенных исследований авторы предполагают, что даже при доказанной ПА (молоко, яйца) целесообразно не исключать продукт полностью, если он переносится, например, в термически обработанном виде, в небольшом количестве. Как считают авторы, переносимое количество аллергенного продукта способствует формированию пищевой толерантности и снижает риск острых аллергических реакций немедленного типа и анафилаксии в будущем [40, 47, 48]. При доказанной аллергической реакции длительность исключения продукта из питания зависит от типа аллергена, но в целом повторное введение продукта с целью провокации предпринимается через 6–12 мес [49, 50].

В 2019 г. экспертами АДАИР предложен ряд конкретных рекомендаций, касающихся диетических ограничений при АтД [25]. Мы приводим их практически в полном объеме (табл. 4).

Особенности элиминации у детей грудного возраста должны быть оговорены особо, так как именно этот период является критическим с точки зрения физического развития и, как нам представляется, искусственное обеднение диеты недопустимо. Жесткая элиминация аллергена приводит к повышению тревожности родителей и снижению качества жизни вследствие ненужных ограничений. Адекватное развитие толерантности невозможно, если продукт не поступает в пищу ребенка в максимально ранние сроки.

На основании документа АДАИР формулируются рекомендации для детей 1-го года жизни [25].

Таблица 4. Рекомендации АДАИР по диетотерапии при АтД

Table 4. ACAIR guideline for nutritional treatment in AD

1. При наличии доказанной аллергической реакции на пищевой продукт целесообразно исключить из питания ребенка все комбинированные продукты, в состав которых входит данный аллергенный белок.

Примечание. Это связано с тем, что часто даже минимальное количество аллергенной пищи может вызвать обострение АтД. Врачу следует полно информировать больного о возможных «скрытых» источниках, содержащих минимальные количества аллергена. Примером служит минимальное количество яичного белка в майонезе, кондитерских изделиях, приготовляемых из сдобного теста.

2. Вероятность (даже высокая) наличия перекрестных аллергических реакций не должна являться причиной исключения каких-либо продуктов питания без предварительного получения сведений об их явной непереносимости с помощью элиминационно-провокационной диеты (пробы). Информация о возможной перекрестной аллергии может служить лишь основанием для более тщательного отбора «подозреваемых» продуктов питания для тестирования.

Примечание. Необходимо информирование больного о возможном наличии перекрестной аллергии, когда схожие по антигенной структуре белки вызывают аллергические реакции. Например, у детей с аллергией на белки коровьего молока может наблюдаться аллергическая реакция на говядину и некоторые ферментные препараты, приготовленные из слизистой оболочки желудка и поджелудочной железы крупного рогатого скота.

3. Элиминационная диета у детей является временной мерой, поскольку после нескольких месяцев полного исключения аллергенного продукта из питания большинство детей могут употреблять ранее непереносимую пищу. В связи с этим длительность элиминационной диеты должна составлять 6–12 мес. По истечении этого срока проводится провокационная пищевая проба (диета) для определения возможности включения данного пищевого продукта в рацион ребенка.

Примечание. Следует отметить, что у некоторых детей с АтД длительное, в течение нескольких лет, исключение из питания таких аллергенов, как куриное яйцо или рыба, не вызывает редукции аллергической реакции.

Особенности элиминационной диеты у детей грудного возраста

1. Естественное вскармливание является предпочтительным для детей грудного возраста, страдающих АтД. Все попытки перевода ребенка с АтД на искусственное вскармливание, объясняемые возможной аллергией на материнское молоко, без получения необходимого для этого доказательства следует рассматривать как ошибочные. В этих случаях особое внимание нужно обратить на рацион кормящей матери с целью выявления пищевых продуктов, которые могут провоцировать обострения дерматита у ребенка. Вопрос о наличии непереносимости компонентов питания матери, поступающих в грудное молоко, решается с помощью элиминационно-провокационной диеты с «подозреваемыми» продуктами, назначаемой матери.

2. Грудное вскармливание должно сохраняться как можно дольше, желательнее не менее чем до 6-месячного возраста, что является доказанным фактором профилактики прогрессирования дерматита. Следует учитывать также, что грудное молоко: оптимально для ребенка по составу питательных веществ; всегда доступно для ребенка; легко переваривается и усваивается ребенком; обеспечивает поступление в организм ребенка необходимых иммунологических и ферментных компонентов, что способствует уменьшению частоты респираторных и желудочно-кишечных инфекций, оказывает положительное влияние на моторику кишечного тракта ребенка; укрепляет эмоциональную связь ребенка с мамой; грудное вскармливание формирует правильный прикус, развивает лицевые мышцы ребенка; не возникает необходимости в стерилизации и подогреве питания [51].

3. Не рекомендуем детям в возрасте до 1 года исключать высокоаллергенные продукты (яйцо, продукты из молока, рыбу, морепродукты, орехи) для профилактики пищевой сенсibilизации без положительных результатов аллергологического обследования. В настоящее время с учетом недавно проведенных исследований и критической оценки предыдущих рекомендаций профилактическое исключение продуктов не поддерживается большинством ведущих аллергологических сообществ мира [52]. Рекомендация не давать цельное коровье молоко как минимум до достижения ребенком возраста 1 года остается в силе.

4. Из рациона матери, кормящей грудью, исключаются пищевые продукты, к которым выявляется гиперчувствительность у ребенка, установленная на основании фактов обострения дерматита при введении этих продуктов в питание матери. В настоящее время отсутствуют достоверные данные о положительном эффекте какого-либо эмпирического ограничения рациона кормящей матери.

5. Прикорм детям с АтД вне зависимости от тяжести заболевания целесообразно назначать с 4,5-месячного

возраста, однако это решение принимается индивидуально в зависимости от сопутствующей патологии.

6. Элиминационная диета должна полностью соответствовать возрастной потребности ребенка в белке, жирах, углеводах и калориях. Это положение особенно важно для детей раннего возраста, поэтому в каждом случае назначения элиминационной диеты врач обязан произвести соответствующий расчет питания.

7. Оптимальным при недостатке грудного молока является использование его заменителей, изготовленных промышленно (формул или смесей). В случаях прекращения грудного вскармливания практиковавшиеся в недалеком прошлом использование цельного коровьего молока крайне нежелательно, поскольку коровье молоко не обладает перечисленными преимуществами грудного молока. Более того, установлено, что наличие белка коровьего молока в рационе ребенка первых 4 мес жизни в 1,4 раза увеличивало риск возникновения приступов удушья на 1-м году жизни, в 1,42 раза – на 6-м году жизни и в 1,25 раза – риск астмы к 6 годам [53].

Заключение

ПА является важным коморбидным состоянием генетически обусловленного заболевания кожи, которое в настоящее время называют АтД. Бесспорно, что мутации структурных белков эпидермиса лежат в основе повышения проницаемости кожи и в итоге индуцируют хроническое воспаление, но максимально тяжелые варианты течения с частыми рецидивами невозможны без иммунных нарушений и развития сенсibilизации. Нецелесообразно занимать крайние позиции при рассмотрении роли пищевой аллергии в развитии АтД. Модель, которая предусматривала безусловную пищевую этиологию АтД, не смогла выдержать проверки временем и научными данными. Гипотеза, учитывающая только мутации филаггрина, и последующая тенденция отрицания всякой роли пищи и диет (и, следовательно, аллергологического обследования) может быть состоятельна у 60–70% пациентов с преимущественно легкими формами дерматита. Задача практикующего врача – избежать радикальных взглядов на патогенез заболевания, использовать современную информацию для принятия решений, чтобы избежать пищевых ограничений в тех случаях, когда они не нужны, и тщательно элиминировать пищевой триггер при необходимости.

Более полная информация представлена в клиническом руководстве «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)», с которым мы рекомендуем ознакомиться заинтересованным лицам [25].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS et al. What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy* 2017; 72: 2026–30.
- Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027: 93–104.
- Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams HC. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 150–8.
- Roguedas-Contios AM, Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41 (3): 233–6.
- Bergmann MM et al. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (1): 22–8.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3–16.
- Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (7): 630–8.
- Abuabara K, Yu AM, Okhovat JP et al. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2017; 73: 696–704.
- Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M et al. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978; i: 401–3.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Prim* 2018; 4: 1.
- Sampson HA. Food allergy: past, present and future. *Allergology International* 2016; 65 (4): 363–9.
- Allergen nomenclature WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. <http://www.allergen.org/index.php>
- Beken B, Celik V, Gokmirza Ozdemir P et al. Maternal anxiety and internet-based food elimination in suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019. DOI: 10.1111/pai.13100. [Epub ahead of print].
- Boyce JA, Assa'ad AH, Burks AW et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6 Suppl.): S1–S58.
- Flohr C, Perkin M, Logan K et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 345–50.
- Toit du G, Roberts G, Sayre PH et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 135–43.
- Gray CL, Levin ME, Zar HJ et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 572–9.
- McLean WHI. Filaggrin failure—from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol* 2016; 175: 4–7.
- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35 (1): 161–83.
- Thyssen JP, Godoy-Gijón E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1155–66.
- Bager P, Wohlfahrt J, Thyssen JP, Melbye M. Filaggrin genotype and skin diseases independent of atopic dermatitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (2): 162–8.
- Hadson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006; 38: 399–400.
- Weidinger S et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203–9.
- Yu HS, Tu HP, Hong CH, Lee CH. Lifetime increased risk of adult onset atopic dermatitis in adolescent and adult patients with food allergy. *International J Molecular Sci* 2017; 18 (1): 42.
- Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Состоятельный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР, 2019; Самара: Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. [Atopic dermatitis in children: update 2019 (as a guide). Conciliation document of the Association of Children's Allergologists and Immunologists of Russia. Moscow: ADAIR, 2019; Camara: Poligraficheskoe ob'edinenie "Standart", 2019 (in Russian).]
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (5): 1016–25.
- Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 268–73.
- Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 817–24.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723–8.
- Karaman S, Bahceci SE, Nacar lu HT et al. Is Oral Food Challenge (OFC) test safe for preschool children? *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017; 35 (4): 220–3.
- Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. *Children (Basel)* 2018; 5 (6): 65.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Союз педиатров России. 2015. [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detiam s pishchevoi allergiei. Soiuz pediatrov Rossii. 2015. (in Russian).]
- Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016. [Allergia k belkam korov'ego moloka u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Soiuz pediatrov Rossii. 2016 (in Russian).]
- Petersson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BMJ et al. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy* 2018; 73 (7): 1532–40.
- Mamikoglu B. Beef, pork, and milk allergy (cross reactivity with each other and pet allergies). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133 (4): 534–7.
- Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18–24.
- Kowalski ML et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organization J* 2016; 9 (1): 33.
- Bernstein I, Li JT, Bernstein DI et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (Suppl. 3): S1–148.
- Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561–7.
- Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (2): 229–36.
- Jones SM, Sampson HA. The role of allergens in atopic dermatitis. In: Leung DYM, ed. Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. Austin: R G Landes Co, 1996; p. 41–66.
- Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7 (3): 205–20.
- Ferreira H, Alves M, Pineda F et al. Cross-Reactivity Between Molds and Mushrooms. *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol* 2017; 30 (2): 126–8.
- Berin MC, Sampson HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol* 2013; 34 (8): 390–7.
- Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23–7.
- Burks AW, Mallory SB, Williams LW et al. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 113: 447–51.
- Young MC. Elimination Diets in Eczema – A Cautionary Tale. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 4 (2): 237–8.
- Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH et al. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (1): 125–31.
- Sampson HA. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 34–7.
- Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 1 (1): 22–8.
- The Handbook of Pediatric Nutrition. Gaithersburg, Aspen Publishers 1993; p. 107–44.
- Panel, NIAID-Sponsored Expert. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6): S1–S58.
- Schrandt JJP, van den Bogart JPH, Forget PP et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640–4.
- Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 183–92.
- Sampson H, Gerthvan Wijk R, Bindslev-Jensen C et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1260–74.
- Popescu Florin-Dan. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol* 2015; 5 (2): 31–50.
- Cox L, Williams B, Sicherer S et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101 (6): 580–92.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of prick skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26–33.

Информация об авторах / Information about the authors

Смолкин Юрий Соломонович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент АДАИР, ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». E-mail: smolking@df.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>

Масальский Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, ответственный секретарь АДАИР, ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». E-mail: masalsky@live.com

Чебуркин Андрей Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО, АДАИР. E-mail: aacaac@yandex.ru

Горланов Игорь Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: gorlanov53@mail.ru

Yury S. Smolkin – D. Sci. (Med.), Prof., Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Scientific Clinical Consultative Center for Allergology and Immunology. E-mail: smolking@df.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7876-6258>

Sergei S. Masalskiy – Cand. Sci. (Med.), Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Scientific Clinical Consultative Center for Allergology and Immunology. E-mail: masalsky@live.com

Andrei A. Cheburkin – D. Sci. (Med.), Prof., Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aacaac@yandex.ru

Igor A. Gorlanov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: gorlanov53@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 02.04.2020