

© Мачарадзе Д.Ш., 2003

Д.Ш. Мачарадзе

РОЛЬ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Детская городская поликлиника № 102, Москва

Атопический дерматит (АД) нередко бывает первой клинической манифестацией «аллергического марша» у детей: многие из них в последующем имеют высокий риск развития таких заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит [1—3]. По данным И.И. Балаболкина [2], АД предшествует развитию БА у 37% заболевших ею, а у 33% детей, страдающих БА, обнаруживаются его морфологические признаки.

Появлению у ребенка АД, поллиноза и гастроэнтеропатии часто предшествует пищевая аллергия (ПА) [4]. Хотя точно установлено, что АД является мультифакториальным заболеванием, примерно в 20—50% случаев он связан с ПА [2, 5].

Эксперты Европейской Академии аллергии и клинической иммунологии рекомендуют классифицировать АД (в англоязычной литературе — синдром атопической экземы/дерматита) как аллергическую (extrinsic) и неаллергическую (intrinsic) формы заболевания [6]. Понятно, что основу данной классификации составляет такой критерий атопии, как повышение уровня IgE сыворотки и гиперчувствительность к аэро- и/или пищевым аллергенам у больных. Следует отметить, что клиническая симптоматика при обеих формах АД (экзематозные высыпания, сухость кожи, зуд, лихенизация) практически не отличается друг от друга, а при выраженном тяжелом течении АД уровень IgE в сыворотке нередко даже не превышает нормального.

Как известно, ПА опосредуется участием иммунологических механизмов в ответ на протеины пищи [4, 7]. Однако клиническая картина пищевой непереносимости, вызванной неиммунологическими реакциями (например, псевдоаллергия или энзимный дефект в виде непереносимости лактозы), также мало отличается от аллергических реакций на пищевые антигены с участием антител класса IgE.

Поскольку современными исследованиями доказана связь ПА и АД, особенно у детей раннего

возраста, весьма актуальной является задача профилактики обострений АД и развития других аллергических заболеваний.

Эпидемиология атопического дерматита и пищевой аллергии

АД в 80% случаев диагностируют у детей до 5 лет жизни [1, 2, 8, 9]. Наибольшая частота развития АД и ПА приходится также на детей раннего возраста [1, 9, 10]. Так, у 90% детей в возрасте до 1 года, страдающих АД, чаще всего выявляется аллергия к белкам коровьего молока, реже к куриному яйцу и пшенице [2, 11]. В дальнейшем наблюдается тенденция к снижению (или даже исчезновению) признаков атопии и ПА. Так, у большинства детей, страдающих АД и аллергией на протеины коровьего молока, к 4 годам наступает выздоровление, а не-IgE-опосредованная реакция может исчезнуть даже к концу 1-го года жизни ребенка [1, 2, 11].

В Европе примерно $\frac{1}{3}$ детей, страдающих АД, имеют клинически выраженную аллергию на один или два пищевых продукта, которая у многих к школьному возрасту обычно исчезает [12].

По статистике, с возрастом роль пищевых аллергенов в развитии (персистенции) АД резко снижается, а у взрослых больных АД эффективность соблюдения гипоаллергенной диеты с позиций доказательной медицины считается недоказанной [13].

Взаимосвязь между пищевой аллергией и атопическим дерматитом

То, что ПА играет патогенетическую роль при АД, подтверждают исследования с помощью золотого стандарта диагностики — двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы. По результатам таких исследований, 40% детей раннего возраста, страдающих АД, имеют ПА [14—17], наличие которой прямо коррелирует со степенью тяжести заболевания [18]. Часто такие дети имеют позитивные

прик-тесты или повышенный уровень специфических IgE-антител к различным пищевым аллергенам. Однако, как показывает практика, связь между клиникой АД и положительным пищевым провокационным тестом, опосредованным IgE-ответом, существует не всегда. Кроме того, у некоторых больных после исчезновения клинических проявлений АД кожные пробы могут оставаться положительными.

Последние исследования позволили научно подтвердить роль ПА при АД. Так, Reekers R. и соавт. [19] и van Reijs F. и соавт. [20] удалось выделить клон пищевых аллерген-специфичных Т-клеток из поврежденной и нормальной кожи детей, страдающих АД. В другом исследовании для выяснения роли пищевых аллерген-специфичных Т-клеток при АД авторы анализировали связь между тканевой специфичностью клинических реакций на аллерген и экспрессией рецепторов Т-клеток, активированных *in vitro* казеином [21]. Установлено, что Т-клетки больных, страдающих АД и ПА к белкам коровьего молока, имели достоверно более высокий уровень экспрессии антигена CLA (cutaneous lymphocyte antigen) и L-селектина, чем Т-реактивные клетки больных без атопии (гастроэнтеропатия) и здоровых лиц.

Однако до сих пор неясно, что играет более важную роль — сенсibilизация *in utero* или экспозиция пищевых антигенов через грудное молоко.

Известно, что более чем в 50% случаев АД впервые возникает у младенцев в возрасте до 12 месяцев [8]. Учитывая, что при искусственном вскармливании молочные смеси — первый продукт, который получает новорожденный, появление в таком возрасте кожных признаков атопии (и/или гастроинтестинальных симптомов) у ребенка чаще всего связывают с гиперчувствительностью к белкам коровьего молока.

Побочные реакции на протеины молока делятся на IgE-опосредованный (ПА) и не-IgE-опосредованный (непереносимость белков коровьего молока) типы. Между этими двумя реакциями клинически нет отличительных признаков, которые на раннем этапе позволили бы дифференцировать их у больных детей [22, 23].

Коровье молоко содержит около 30—35 г/л белков, состоящих главным образом из двух фракций — казеина (около 80%) и сыворотки (около 20%). Казеиновая фракция содержит α 1-, α 2-, κ - и β -казеин и лактоферрин, а протеины сыворотки — α -, β -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и иммуноглобулины. Большинство больных с аллергией к коровьему молоку сенсibilизированы ко многим его протеинам. Совершенно точно установлено, что отдельного аллергена, ответственного за развитие аллергии к коровьему молоку, не существует.

Однако до сих пор дискуссионным остается вопрос, какие именно компоненты коровьего моло-

ка являются наиболее сильными аллергенами. По некоторым данным, главным аллергеном протеином является β -лактоглобулин, по другим — казеин [24, 25].

После аллергии к белкам коровьего молока у детей до года второе место среди аллергенов занимают куриное яйцо, злаки (пшеница, кукуруза, репе рис, гречка, соя) (см. таблицу) [24, 26, 27].

Таблица

Наиболее частые и потенциально опасные пищевые аллергены у детей и взрослых

У детей	У взрослых
Молоко или молочные продукты	Аллергены, ассоциированные с пылью (яблоки, орехи, сельдерей, паприка, фрукты)
Куриное яйцо	Орехи, соя
Пшеница	Молоко и молочные продукты
Соя	Куриное яйцо
Орехи	Пищевые продукты, ассоциированные с природным латексом (бананы, авакадо, киви)
Рыба	

Причиной обострения АД могут быть и любые другие продукты. Так, недавно L. De Swert и соавт. [28] описали у детей, страдающих АД, аллергию на картофель, подтвержденную по кожным пробам и наличием специфических IgE-антител в крови.

Сенсibilизацию к яйцу и аэроаллергенам, выявляемую в раннем возрасте у детей с АД, считают убедительным фактором риска развития у них в дальнейшем бронхиальной астмы [3].

Исключение пищевых аллергенов у больных посредством диеты может достоверно улучшить клинику АД, но требует особых усилий, так как многие продукты содержат большинство пищевых аллергенов (яйцо, молоко, орехи), и их довольно сложно исключить из питания [15]. Чаще всего врачи ограничивают прием детьми молока, яиц, помидор, пищевых добавок и сладостей. Недавно немецкие ученые доказали, что использование сахара в рационе больных АД не является фактором, ухудшающим течение заболевания [29].

Однако не все авторы считают, что соблюдение элиминационной гипоаллергенной диеты с исключением высокоаллергенных продуктов из питания матерей, кормящих грудью, а также детей, страдающих АД, может предотвратить обострение АД [1, 2, 13, 30, 31].

H. Sampson и соавт. [16] у 113 детей с тяжелым АД выявляли пищевую гиперчувствительность с помощью двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной пищевой провокационной пробы. В 72% случаев реакции были вызваны гиперчувствительностью к яйцу, орехам и коровьему молоку. Соблюдение элиминационной диеты привело к улучшению симптомов АД у 40% детей.

В другом подобном исследовании была получена положительная проба хотя бы на один аллерген у 81% детей из 107 больных АД [32]. Чаще всего раннюю или позднюю реакцию гиперчувствительности вызывало яйцо (70%). Авторы делают заключение о том, что элиминационная гипоаллергенная диета может положительно повлиять на выраженность симптомов АД у детей.

Эффективность исключения из рациона яиц и коровьего молока Atherthon D. и соавт. [33] изучали в рандомизированном двойном слепом исследовании у 20 больных АД в возрасте 2—8 лет. Через 1—4 недели после антиген-исключающей диеты у 14 детей значительно улучшился кожный процесс (площадь поражения, выраженность зуда), нормализовался сон.

По данным V. Neild и соавт. [34], напротив, статистически значимого улучшения размеров пораженных участков кожи в результате исключения у больных из питания яиц и молока выявлено не было (в исследование было включено 40 детей с пищевой гиперчувствительностью к данным продуктам, подтвержденной двойной слепой плацебо-контролируемой пероральной провокационной пробой).

В исследовании D. Mabin и соавт. [35] также не было подтверждено влияние гипоаллергенной диеты (гидролизатная смесь на основе казеина) на рефрактерное течение тяжелого АД у 85 детей в возрасте 3 месяцев — 13, 3 года.

У 33 взрослых больных с тяжелым течением АД изучали эффективность антиген-свободной диеты, которую они соблюдали на протяжении 3 недель [36]. Подобное вмешательство не повлияло на клинические и параклинические показатели пациентов (уровень общего IgE и эозинофилов крови), что еще раз подтвердило незначительную роль непереносимости пищи в этиологии АД у взрослых больных.

Хотя у детей, страдающих АД, чаще чем у взрослых, прослеживается связь с пищевой гиперчувствительностью, более важное значение придается генетическому фактору. Так, не всегда исключение из питания детей, страдающих АД, провоцирующих аллергенов (например, путем использования гидролизатных смесей, заменяющих коровье молоко), приводит к полному и быстрому излечиванию заболевания.

С возрастом у детей и взрослых роль пищевой сенсибилизации снижается и/или появляется гиперчувствительность к другим аллергенам. Однако у больных с поллинозом ПА, ассоциированная с пылевой сенсибилизацией, как правило, с возрастом нарастает [37].

Патогенез атопического дерматита и пищевой аллергии

Усиленные исследования в области генетики атопических заболеваний не увенчались каким-либо успехом: до сих пор не идентифицирован основной ген (гены), ответственный за развитие

АД, бронхиальной астмы. Однако несомненным остается факт: АД — генетически детерминированное мультифакториальное заболевание. Исследования, проведенные в Восточной и Западной частях Германии, убедительно доказали, что при одинаковой генетической предрасположенности к атопии в ее развитии важную роль играют ранний период развития ребенка и факторы окружающей среды [38, 39].

Гистологически поражение кожи при АД характеризуется усилением накопления Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток, к которым относят клетки Лангерганса и так называемые воспалительные эпидермальные дендритные клетки [15, 40]. Присутствие высокоаффинных рецепторов IgE — FcεR1 — на клетках Лангерганса является необходимой предпосылкой для провоцирования экзематозного повреждения кожи, поскольку именно этим клеткам, представленным в большом количестве в коже у больных АД по сравнению со здоровыми лицами, приписывают ключевую роль в развитии фазы сенсибилизации [35, 41]. После миграции клеток Лангерганса в лимфатические узлы и активации Т-лимфоцитов происходит усиление процесса привлечения в эпидермис воспалительных эпидермальных дендритных клеток, которые не только экспрессируют на своей поверхности более высокую плотность FcεR1 фрагмента IgE, чем клетки Лангерганса, но и продуцируют существенно большее количество цитокинов (TNFα, IL6, IL8) [15, 27]. Тем самым поддерживаются клеточная активация и процесс IgE-опосредованного захвата аллергена для его переработки (процессинга) и представления (презентации) Th2-лимфоцитам. Возможно, именно воспалительные эпидермальные дендритные клетки передают сигнал о дифференцировке Th1- и Th2-лимфоцитов в коже после связывания аллергена с FcεR1-рецепторами IgE на их поверхности (этого не происходит, если рецептор экспрессируется в низком количестве, например, у неатопиков) [40, 41]. Повторяющаяся экспозиция аллергенов приводит к клеточной пролиферации Т-клеток, высвобождению цитокинов Th2-фенотипа, хемокинов и других медиаторов и манифестации хронического процесса АД [15, 27].

Исследования по биопсии кожи больных АД позволили выявить очень важную особенность иммунного ответа. Так, в начале заболевания активируются функции Th2-лимфоцитов, тогда как для хронического процесса АД более характерна активация Th1-клеток [27, 40].

Протеины молока активируют Т-клетки после того, как они проникают через эпителий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, достигают антиген-презентирующих клеток и индуцируют развитие иммунного ответа. У доношенных детей антигены молока вызывают и гуморальный, и клеточно-опосредованный ответ [42, 43]. Понят-

но, что у новорожденных врожденная и специфическая иммунная защита слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта полностью не сформирована [44]. Малое количество антигена, поступившего через рот, попадает в общую циркуляцию; такое соотношение выше у недоношенных детей [45].

Beuer К. и соавт. [46] показали, что у детей, страдающих АД и аллергией на белки коровьего молока, лимфоциты дуоденальной слизистой оболочки после специфической стимуляции протеинами молока продуцировали цитокины только Th2-профиля (IL4, IL5, IL13, но не IFN γ), тогда как у больных без аллергии к белкам коровьего молока был выявлен Th1-профиль цитокинов. Кроме того, IL5 и IL13 участвуют также в патогенезе гастроинтестинальных нарушений, связанных с ПА. В биоптатах кожи больных АД и аллергией к белкам коровьего молока уровень экспрессии IL13 был значительно повышен (как и в легких у больных БА). Этот цитокин имеет много биологических функций, среди которых индукция активности низкоаффинных рецепторов для IgE; подобно IL5, он продлевает эозинофилам жизнь и повышает патологическую роль этих клеток в воспалительном процессе [47]. Кроме того, IL13 индуцирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, что приводит к возврату Т-клеток, моноцитов и эозинофилов в воспалительный очаг.

Специфичные Т-клетки слизистой оболочки тонкой кишки не высвобождали после антиген-стимуляции TGF β и IL10. Известно, что эти иммуносупрессивные цитокины способствуют формированию толерантности к пищевым аллергенам. В эксперименте на мышах было показано, что IL10 повышает уровень IgE [48], однако, по другим данным [12], именно этот цитокин предотвращает развитие атопических заболеваний при исключительно грудном вскармливании детей и способствует продукции IgA. Подобно TGF β , IL10 супрессирует пролиферацию Т-клеток, возможно, через прямое воздействие на них или взаимодействие с антиген-презентирующими клетками [49, 50]. Блокирование активности IL10 индуцирует повышение секреции IL4 и IL13. В отличие от периферических лимфоцитов крови, активированные Т-клетки lamina propria кишечника человека продуцируют высокий уровень IL10 [51].

Известно, что выраженность иммунных реакций (преобладание активности Th1- или Th2- фенотипа клеток) связана с концентрацией антигенов. Однако при очень низких или высоких дозах аллергенов не всегда наблюдается развитие сенсибилизации (аллергизации).

Формирование толерантности к пищевым аллергенам в грудном возрасте и предупреждение IgE-опосредованной сенсибилизации является главной задачей профилактики АД, поскольку его развитие часто связано с непереносимостью пищи.

На модели животных было показано, что толерантность можно индуцировать только при экспозиции очень высокого уровня аллергена (~10.000-кратно высокую); у низкочувствительных респондеров толерантность развивается при низкой дозе, тогда как высокочувствительные требуют более высокую дозу антигена [52]. Экспериментально показано, что толерогенным действием обладают фракции белка молока, располагающиеся в диапазоне 2000—10 000 дальтон [24]. Однако у предрасположенных к аллергии животных протеины коровьего молока индуцировали развитие сенсибилизации и аллергии без толерогенного эффекта.

Из педиатрической практики давно известно, что кормление новорожденных смесями на основе цельных белков коровьего молока в первые дни жизни практически вдвое увеличивает число детей, имеющих непереносимость коровьего молока к концу 1-го года жизни [52]. С целью предотвращения пищевой гиперчувствительности еще более полувек назад в лечении таких детей стали применять высокогидролизированные, а затем частично гидролизированные смеси (они относятся к лечебным смесям). На модели животных было показано, что использование этих смесей не вызывало у них сенсибилизации и аллергизации, в том числе у уже имеющих признаки сенсибилизации [24].

Все исследования по эффективности лечебных смесей (в том числе на основе сывороточных белков, казеина, сои) подтверждают снижение частоты первых проявлений АД в течение первых месяцев и даже лет жизни; они лучше переносятся детьми и способствуют здоровому развитию ребенка в большей степени, чем обычные смеси [52]. Однако даже лечебные гипоаллергенные смеси не способны влиять на такой сильный прогностический фактор, как генетическая предрасположенность к атопии. В связи с этим нутрициологи зарубежных стран все чаще рекомендуют использовать гипоаллергенные детские смеси для кормления всех новорожденных, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, независимо от степени риска развития у них аллергической патологии [52].

Интересно отметить, что среди недоношенных детей к 10 годам отмечалось достоверно меньше случаев атопических заболеваний, чем в группе доношенных детей [42]. Возможно, это связано с ранним формированием у них пищевой толерантности в результате взаимодействия высокой концентрации антигенов с врожденным Th2-типом иммунного ответа [39, 53].

Длительно существующий аллергический процесс может привести к структурным изменениям слизистой оболочки тонкой кишки, нарушению мембранного пищеварения и формированию синдрома мальабсорбции, по клинической картине напоминающую глютеную энтеропатию [22].

Действительно, при тяжелой форме АД встречаются больные (по некоторым данным, около 6%)

с подтвержденным диагнозом глютенной энтеропатии. Однако остается неясным, у какой части больных АД глютенная энтеропатия является пожизненным сопутствующим заболеванием, а у кого носит транзиторный характер, так же как и непереносимость коровьего молока [54].

Известно, что кроме протеинов молока, Т-клетки активируются также под действием других специфических (клещи домашней пыли, эпидермальные, пыльцевые и др.) и неспецифических раздражителей (ирританты) [3, 26, 35, 55].

О патофизиологической роли и сенсибилизирующей способности консервантов, красителей, ароматизаторов, сульфитов, антиоксидантов и др. при АД у детей и взрослых в литературе довольно много противоречивых мнений [17, 32, 56].

Диагностика атопического дерматита и пищевой аллергии

Клиническая картина АД очень разнообразна. Для его диагностики обычно используют основные и дополнительные критерии, предложенные Hanifin J. и Rajka J. [1]. В 1994 г. специалисты Великобритании на основании последовательного тестирования 114 детей, наблюдавшихся в педиатрических дерматологических клиниках, разработали упрощенные диагностические критерии АД, которые сводятся к следующему [57].

Обязательное наличие кожного зуда в сочетании с 2—3 (или более) нижеперечисленными признаками:

- 1) типичная локализация кожного поражения: локтевые сгибы, подколенные ямки, передняя поверхность лодыжек, шея, лицо;
- 2) семейный анамнез: наличие БА / поллиноза или любого атопического заболевания у близких родственников;
- 3) склонность к генерализованной сухости кожи, особенно в течение последнего года;
- 4) видимые признаки дерматита в области сгибов (или на щеках, лбу, флексорной поверхности конечностей у детей младше 4 лет);
- 5) начало заболевания в раннем детстве (до 2 лет).

У детей аллергические реакции, связанные с белками коровьего молока, кроме АД, могут проявляться также в виде различных гастроинтестинальных нарушений («беспричинный» плач, абдоминальная боль, диарея, примесь крови в кале, отставание в росте). По данным эндоскопической биопсии, в таких случаях выявляют морфологические признаки, характерные для аллергического эозинофильного гастроэнтерита или энтеропатии, вызванной пищевыми протеинами [22, 45, 54].

Больные АД и сопутствующей глютенной энтеропатией предъявляют жалобы на частый разжиженный стул (2—4 раза), перемежающийся с запорами, боли в животе; у них определяется высокий титр антигладинарных антител (IgA и IgG) и специ-

фическая морфологическая картина биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Кожные проявления АД практически не отличаются при двух формах заболевания. Однако дети с extrinsic формой АД чаще имеют эпизодические симптомы заболевания и высокий риск развития в дальнейшем других аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы). Напротив, дети с intrinsic вариантом АД почти постоянно имеют все признаки заболевания [11, 38].

Для диагностики ПА предложен алгоритм, представленный на рисунке [58].

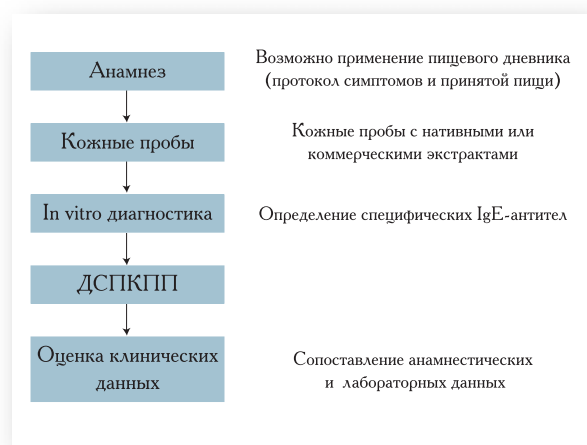


Рисунок. Диагностический алгоритм при подозрении на пищевую аллергию.

ДСПКПП — двойная слепая плацебо-контролируемая пероральная пищевая провокационная проба.

Кожные прик-тесты. Кожные тесты не только позволяют диагностировать аллергию, но и представляют прекрасную обучающую и информативную основу для родителей, которая позволяет им без труда понять, насколько важно исключить из окружения ребенка контакт с аллергенами и проводить профилактику и лечение [59].

Прик-тесты — единственные тесты, которые могут широко применяться у детей с 6-месячного возраста, они безвредны, быстро и просто выполняются.

Пробы ставят по стандартной методике на коже передней поверхности рук (у детей раннего возраста на спине) с использованием коммерческих аллергенов, главным образом клеща домашней пыли, эпидермиса кошки, собаки, коровьего молока, муки, куриного яйца, рыбы, пыльцы трав. За рубежом используют также аллергены арахиса, латекса (резиновая соска на бутылочке для вскармливания), *Alternaria* и др. Кожные прик-тесты проводят с помощью ланцет, реакцию оценивают через 15—20 мин. Кожный тест считается положительным в случае, если диаметр папулы составляет более 3 мм при негативном контроле (NaCl 0,9%) и позитивном ответе гистамина гидрохлорида (10 мг/мл).

По данным литературы, точность кожных проб варьирует от 69 до 100%, а в случае определения реакции на коровье молоко — 20—86% [1, 2]. Коммерческий аллерген из экстракта говядины считается высокодиагностическим (100% чувствительность); на него позитивно реагировали 13—93% детей с аллергией на белки коровьего молока [21, 35].

Следует помнить, что результаты кожных проб не всегда совпадают с клиническими данными.

В последнее время в диагностике ПА все чаще используют пэтч-тесты, особенно для оценки реакций на пищевые аллергены, которые клинически проявляются спустя некоторое время после приема продукта.

Атопические пэтч-тесты. Продукты (каждый по отдельности: 3,5% коровье молоко, взбитое куриное яйцо, мука) растворяют в воде в соотношении 1 г на 10 мл, пропускают через фильтровальную бумагу и наносят на непораженную кожу спины ребенка, фиксируя лейкопластырем [32]. Место аппликации проверяют через 20 мин для исключения немедленной реакции. Время аппликации составляет 48 ч, результаты оценивают через 20 мин после снятия лейкопластыря и повторно через 24 ч. Реакцию классифицируют спустя 72 ч как позитивную, если у ребенка наблюдается эритема с инфильтрацией. Ирритантную реакцию в виде резко коричневатой эритемы, волдыря, нечеткой инфильтрации не считают позитивной.

По данным Niggemann В. и соавт. [32], атопические пэтч-тесты были положительными в 58% случаев у детей, не имеющих IgE-сенсibilизацию, и у 39% детей, имеющих реагиновый тип ($p > 0,05$). Позитивную реакцию пэтч-тестов, выявляемую у детей без IgE-сенсibilизации, отмечают многие исследователи, и считают такую реакцию хорошим предиктором поздней фазы аллергических реакций.

Ring J. и соавт. [60] с помощью пэтч-тестов и кожных проб тестировали 3 возрастные группы детей, страдающих АД: 0—12 месяцев, 1—2 года и 5 лет. Реакция по данным пэтч-тестов снижалась с возрастом (90%, 78,5% и 28,2%), тогда как аллергическая сенсibilизация, оцениваемая по кожным пробам, с возрастом повышалась (5%, 50% и 54,2% соответственно). Высокая чувствительность (79%) и специфичность (91%) пэтч-тестов позволяет использовать их для выявления аллергии на белки коровьего молока у детей.

При правильном выполнении пэтч-тесты иногда даже приравнивают к анализу по определению сывороточных специфических IgE. Отрицательный пэтч-тест через несколько месяцев может стать положительным, поэтому необходимо проведение повторных исследований, в том числе с применением других, более чувствительных методов [59].

Серологические исследования у детей обычно рекомендуют проводить после кожных проб.

Определение специфических IgE-антител в сыворотке. АД чаще всего развивается у детей раннего возраста, тогда как четкое повышение уровня аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке наблюдается на протяжении первых 10 лет жизни.

До сих пор неясно, в какой степени показатели общего и специфических IgE-антител играют патогенетическую роль при АД, или же они являются лишь проявлением активности заболевания. Поскольку антиген-презентирующие клетки поврежденной кожи экспрессируют на своей поверхности высокий уровень рецепторов IgE, понятно, что не следует отрицать исключительную важность механизмов развития повышенной чувствительности к IgE при АД. Более того, в сыворотке больных, особенно с тяжелой формой АД, можно обнаружить аутоантитела к IgE [61].

Уровень IgE в пуповинной крови новорожденных не указывает на высокий риск развития у ребенка в последующем атопии. Поэтому его определение сразу при рождении ребенка в качестве скринингового теста не рекомендуется, так же как и специфических IgE-антител (их лучше всего определять у детей в возрасте старше 2 лет) [38, 62].

Первые специфические IgE-антитела обычно выявляют к протеинам яйца и коровьего молока. IgE-антитела к яйцу являются также первым серологическим маркером атопии и важным предиктором развития в последующем у ребенка сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [3]. При *in vitro* тестировании исследуют IgE-реактивность к общим белкам коровьего молока. Определение специфических IgE к отдельным фракциям молока в сегодняшней диагностической практике имеет только научный интерес.

Наиболее высокой специфичностью по определению специфических IgE-антител обладают тест-системы Phadiatop, Top Screen, Pharmacia CAP, которые педиатры иногда используют еще до направления больного ребенка на пэтч-тесты [59].

В клинической практике в России широко применяют также иммуноферментный метод определения IgG- и IgA-антител к различным фракциям коровьего молока. Считается, что антитела можно обнаружить в сыворотке через несколько недель после введения смеси, а их уровень достигает пика спустя несколько месяцев после искусственного вскармливания [43]. Титр антител к белкам коровьего молока зависит от срока введения коровьего молока: если смесь ввели ребенку первых месяцев жизни, титр будет высоким.

Однако в последнее время аллергологи и иммунологи зарубежных стран все чаще призывают врачей общих практик правильно использовать иммунологические методы в диагностике различных заболеваний. Так, Немецкое Общество аллергологии и клинической иммунологии для выявления ПА рекомендует врачам не назначать больным такие

методы, как определение специфических IgG- или IgG₄-антител, провокационный интестинальный тест, электроакупунктуру и биорезонансный метод [58].

Недавно специальная комиссия Швейцарского Общества аллергологии и иммунологии (SGAI) установила место и показания для определения специфических IgE- и IgG-антител для диагностики аллергии [63].

Определение IgE-антител (RAST-методом) проводят к следующим аллергенам: 1) пищевые аллергены (молоко, куриное яйцо, орехи, соя); 2) ингаляционные аллергены (пыльцевые, эпителий животных, грибки); 3) профессиональные аллергены (латекс); 4) медикаменты (пенициллин, амоксициллин, ампициллин, инсулин, АСТН, протамин, сукцинил-холин).

По заключению экспертов не имеет смысла определение уровня специфических IgE-антител при не-IgE-опосредованных псевдоаллергических реакциях немедленного типа, например, на пищевые добавки, анальгетики, рентгеноконтрастные вещества; не имеет никакого диагностического значения определение специфических IgG-антител, особенно при ингаляционной и ПА (например, как профиль более чем на 100 пищевых продуктов), поскольку IgG как физиологический ответ иммунной системы отражает лишь патологический результат в организме. Определение специфических IgG-антител проводят в специализированных лабораториях только для выявления особых реакций гиперчувствительности 2-го (цитотоксическая реакция) и 3-го (иммунокомплексная реакция) типов, например, гепарин-индуцированной тромбоцитопении или сывороточной болезни [63].

Информативность диагностических методов исследования при ПА и АД в большой степени зависит от используемых реактивов. Кроме того, довольно часто выявляют ложно позитивные результаты. Так, по данным Т. Williams и соавт., из общей популяции обследованных лиц примерно 15—23% имели ложный результат при использовании системы UniCAP Phadiatop. В другом исследовании из 7813 образцов крови, разосланных в 6 лабораторий США, при использовании 5 различных методов диагностики у одних и тех же больных, были получены разные результаты [64]. Наиболее точным был метод по системе Pharmacia CAP.

В случае выраженных изменений кожи, обострений болезни и приема лекарств сенсibilизацию к аллергенам у больных можно определить также методом RAST, информативность которого иногда считается более высокой, чем кожных проб [38].

На практике встречаются редкие случаи, когда результаты выявляемых специфических IgE-антител в сыворотке у больных АД не совпадают с данными клиники и анамнеза.

В сомнительных случаях, когда ухудшение АД связывают с приемом определенного продукта, проводят пищевой провокационный тест.

Пищевой провокационный тест. Двойная слепая плацебо-контролируемая пероральная пищевая провокационная проба считается золотым стандартом диагностики ПА или непереносимости продукта. Метод применяют только в специализированных клиниках, поскольку он не является безопасным (у больного может наблюдаться анафилактическая реакция!). При проведении теста препараты первой помощи, включая антигистаминные, глюкокортикостероидные средства, а также β_2 -агонисты, должны быть у врача всегда под рукой.

Критерием проведения провокационных тестов служат подозрение родителей, врачей или обеих сторон на наличие у ребенка клинических симптомов, связанных с пищей. Выбор пищевых продуктов может определяться также результатами кожных проб.

За 1—2 недели до проведения теста больным исключают из диеты пищу, предположительно вызывающую аллергические реакции; за несколько дней отменяют антигистаминные препараты, кортикостероиды.

Провокационную пробу начинают с низкой дозы (от 25 до 500 мг лиофилизированного пищевого продукта, помещенного в желатиновую капсулу), которую удваивают каждые 15—60 мин. Если же в анамнезе указывается на большое количество отсроченных аллергических реакций, то требуется больший интервал между дозами. Максимальной дозой является 10 г продукта.

У данной провокационной пробы есть ряд ограничений. Во-первых, не всегда пища, предположительно вызывающая аллергические реакции, может быть помещена в капсулы. Кроме того, это длительная и дорогостоящая процедура, особенно в тех случаях, когда должен быть проверен более чем один вид пищи [7].

У детей до года чаще всего пищевую гиперчувствительность определяют к трем продуктам — коровьему молоку, яйцу, пшеничной муке. Провокационную пробу пастеризованным 3,5% молоком (по показаниям соевым молоком или другим продуктом, а также плацебо) начинают с низкой дозы (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; 30,0 и 100,0 мл), которую дают ребенку каждые 20 мин [32]. Тест прерывают, если у ребенка появляются клинические симптомы аллергии, или достигают приема наивысшей дозы аллергена. За ребенком наблюдают в течение 48 ч после провокации (аллергеном и плацебо). Провокационный тест оценивают как позитивный, если у ребенка отмечаются один или более объективных признаков: уртикария, ангиоотек, свистящее дыхание, рвота, диарея, абдоминальная боль, шок или обострение экземы. Реакцию расценивают как раннюю, если клинические симптомы появляются в течение первых 120 мин после приема наибольшей дозы предполагаемого аллергена, и как позднюю — позже 2 ч.

Позитивный провокационный тест на пшеницу

чаще выявляют у не-IgE-сенситизированных детей. Также не всегда удается определить специфические IgE-антитела к пшенице, хотя атопический патч-тест у больного может быть положительным [32].

Позитивный провокационный пищевой тест часто сопровождается повышением уровня плазменного гистамина и активацией эозинофилов [11, 65].

Отрицательный результат, полученный при пищевой провокационной пробе, всегда должен быть подтвержден последующей открытой провокационной пробой [7].

При невозможности выявить соответствующий пищевой продукт (что наблюдается при АД, хронической крапивнице), больным на 5—7 дней назначают олиго-аллергенную диету (для новорожден-

ных — это гидролизатные смеси, которые назначают на более длительный период) [32].

Пример олиго-аллергенной базисной диеты у детей старше 1 года: в качестве хлеба — рис; в качестве мяса — баранина, индейка; в качестве овощей — цветная капуста, брокколи, огурец; в качестве жиров — рафинированное растительное масло, маргарин без молока; в качестве напитков — минеральная вода, черный чай; в качестве приправ — соль, сахар.

Таким образом, правильная диагностика АД, своевременное выявление его факторов риска и сопутствующей патологии имеют неоспоримо высокую значимость для выбора эффективной лечебной и профилактической программы у таких больных.

Д.Ш. Мачарадзе

Роль пищевой аллергии при atopическом дерматите у детей

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. — М., 2000. — 75 с.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. — М., 1999. — 240 с.
3. Hill D. // Abstract book. ICACI 2000. — Sydney, 2000. — P. 1—2.
4. Burks A., Mallory S., Williams L., Shireli M. // J. Pediatr. — 1988. — Vol. 113 — P. 447—451.
5. Wedi B., Wiczorek D., Stunkel T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109. — P. 477—484.
6. Jahnson S. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P. 813—824.
7. Bindslev-Jansen C. // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — Suppl. 67. — P. 75—77.
8. Wadonda N., Golding J., Kennedy C. et al. // Br. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 143. — Suppl. 57. — P. 33—36.
9. Wahn U. // Abstract book. ICACI 2000. — Sydney, 2000. — P. 2—3.
10. Nieggemann B., Kleine-Tebbe J., Saloga J. et al. // Allergologie. — 2000. — № 11. — S. 564—571.
11. Sicherer S.H. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 114—122.
12. Kalliomaki M., Ouwehand A., Arvilommi H. et al. // Jbid. — 1999. — Vol. 104. — P. 1251—1257.
13. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. — М., 2002. — 1400 с.
14. Eigenmann P., Sicherer S., Borkowski T. et al. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 101. — e8.
15. Leung D. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 105. — P. 860—876.
16. Sampson H., McCaskill C. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 107. — P. 669—675.
17. Sicherer S., Sampson H. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104 — Suppl. — S 114—122.
18. Guillet G., Guillet M. // Arch. Dermatol. — 1992. — Vol. 128. — P. 187—192.
19. Reekers R., Busche M., Wittmann M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104. — P. 466—472.
20. van Reijssen F., Felius A., Wauters E. et al. // Jbid. — 1998. — Vol. 101. — P. 207—209.
21. Abernathy-Carver K., Sampson H., Picker L., Leung D. // J. Clin. Invest. — 1995. Vol. 95. — P. 913-918.
22. Kuitunen M., Savilahti E., Sarnesto A. // Pediatr. Res. — 1994. — Vol. 35. — P. 344—347.
23. Sieber R. // Allergologie. — 2001. — № 1. — S. 5—12.
24. Fritsche R., Bonzon M. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol. 89. — P. 709—713.
25. Konig E. // Milchwissenschaft Giessen. — 1993. — Bd. 15. — S. 1—158.
26. Bolte G., Krauss-Etschmann S., Konstantopolous N. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 110. P. 634-640.
27. Grewe M., Bruijnzeel-Koomen C., Schopf E. et al. // Immunol. Today. — 1998. — Vol. 19. — P. 359—361.
28. De Swert L., Cadot P., Ceuppens J. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 110. — P. 524—529.
29. Reese I., Worm M. // Allergologie. — 2002. — Bd. 5. — S. 264—268.
30. Sigurs N., Hattevig G., Kjellman B. // Pediatrics. — 1992. — Vol. 89. — P. 735—739.
31. Zeiger R., Heller S. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 95. — P. 1179—1190.
32. Niggemann B., Sielaff B., Beyer K. et al. // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 91—96.
33. Atherton D., Sewell M., Soothill J. et al. // Lancet. — 1978. — Vol. 25, № 8061. — P. 401—403.
34. Neild V., Marsden R., Bailes J., Bland J. // Br. J. Dermatol. — 1986. — Vol. 114. — P. 117—123.
35. Mabin D., Sykes A., David T. // Arch. Dis. Child. — 1995. — Vol. 73. — P. 202—207.
36. Munkvad M., Danielsen L., Hoj L. et al. // Acta Derm. Venerol. — 1984. — Vol. 64. — P. 524—528.

37. Bircher A., Van Melle G., Haller E. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 1994. — Vol. 24. — P. 367—374.
38. Schafer T., Kramer U., Vieluf D. et al. // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 143. — P. 992—998.
39. Yabuhara A., Macaubas C., Prescott S. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. — 1997. — Vol. 27. — P. 1261—1269.
40. Bubnoff D., Geiger E., Bieber T. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 329—339.
41. Kraft S., Wessendorf H., Hanau D., Bieber T. // *J. Immunol.* — 1998. — Vol. 161. — P. 1000—1006.
42. Siltanen M., Kajosaari M., Pohjavuori M., Savilahti E. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 107. P. 229-234.
43. Tainio V., Savilahti E., Arjomaa P. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1988. — Vol. 77. — P. 807—811.
44. Udall J. // *J. Pediatr.* — 1990. — Vol. 117. — P. 33—43.
45. Kuitunen P., Visakorpi J., Savilahti E. // *Arch. Dis. Child.* — 1975. — Vol. 50, № 5. — P. 351—356.
46. Beyer K., Castro R., Birnbaum A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 707—713.
47. De Vries J. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 102. — P. 165—169.
48. Van Ginkel F., Wahl S., Kearney J. et al. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 1951—1957.
49. De Waal Malefyt R., Haanen J., Spits H. et al. // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 174. — P. 915—924.
50. De Waal Malefyt R., Yssel H., De Vries J. // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 4754—4765.
51. Braunstein J., Qiao L., Autschbach F. et al. // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 215—220.
52. Б.-М. Экслъ, Нетребенко О.К. // *Педиатрия*. — 2003. — № 2. — С. 41—46.
53. Williams T., Jones C., Miles E. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 105. — P. 951—959.
54. Walker-Smith J. // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — S111—115.
55. Holt P. // *Clin. Exp. Allergy*. — 1999. — Vol. 29. — Suppl. 2. — P. 8—13.
56. Gutgesell C., Schakel K., Fuchs T., Neumann C. // *Allergologie*. — 1997. — Bd. 20. — S. 519—521.
57. Williams H., Burney P., Pembroke A., Hay R. // *Br. J. Dermatol.* — 1994. — Vol. 131, № 3. — P. 406—416.
58. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Lepp U. et al. // *Allergologie*. — 2002. — Bd. 25. № 6. — S. 341—349.
59. Менардо Дж., Бускет Дж. // *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*. 1998. — № 2. — С. 8—10.
60. Ring J., Darsow U., Gfesser M., Vieluf D. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997. — Vol. 113. P. 379-383.
61. Kinaciyan T., Natter S., Kraft D. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 717—719.
62. Brehler R., Luger T. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1128—1230.
63. Bircher A., Hauser C., Pichler W., Wuthrich B. und die Fachkommission der SGAI. // *Allergologie*. — 2002. — Bd. 6. — S. 338—340.
64. Szeinbach S., Barnes J., Sullivan T., Williams P. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. — Vol. 86. — P. 373—381.
65. Magnarin M., Knowles A., Ventura A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 200—208.