



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: F
DISEASES

Volume 20 Issue 2 Version 1.0 Year 2019

Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal

Publisher: Global Journals

Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

Cow's Milk Protein Allergy in Children with in herited Epidermolysis Bullosa

By Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Marina ASnovskaya, Tamara R. Chumbadze, Oksana A. Ereshko, Dmitry S. Yasakov, Eduard T. Ambarchyan, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov & Wasel Ahmad

Pirogov Russian National Research Medical University

Abstract- Background: Epidermal barrier dysfunction, which is observed in children with inherited epidermolysis bullosa (EB) from the first days of life, can cause sensitization, including sensitization to food.

Objective: Evaluate the features of the IgE response to cow's milk protein (CMPA) in children with EB.

Methods: We examined 94 patients with EB - 72 children with dystrophic EB and 22 - with EB simplex. Assessment of the total wound burden and disease severity was based on "The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index" (EBDASI). Diagnosis of CMPA was based on a generally accepted set of clinical and laboratory methods (natural history of disease, clinical manifestations, elimination diet, provocation tests).

Keywords: *inherited epidermolysis bullosa, children, cow's milk protein allergy, IgE.*

GJMR-F Classification: NLMC Code: QW 900



Strictly as per the compliance and regulations of:



© 2020. Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin, Roman V. Epishev, Marina A. Snovskaya, Tamara R. Chumbadze, Oksana A. Ereshko, Dmitry S. Yasakov, Eduard T. Ambarchyan, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov & Wasel Ahmad. This is a research/review paper, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 3.0 Unported License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), permitting all non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Cow's Milk Protein Allergy in Children with inherited Epidermolysis Bullosa

Аллергия к белкам коровьего молока у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

Svetlana G. Makarova ^α, Nikolay N. Murashkin ^σ, Roman V. Epishev ^ρ, Marina A. Snovskaya ^ω, Tamara R. Chumbadze ^χ, Oksana A. Ereshko ^ς, Dmitry S. Yasakov ^ξ, Eduard T. Ambarchyan ^ν, Alexander I. Materikin ^θ, Leonid A. Opryatn ^ζ, Roman A. Ivanov ^ε & Wasel Ahmad [€]

Abstract- Background: Epidermal barrier dysfunction, which is observed in children with inherited epidermolysis bullosa (EB) from the first days of life, can cause sensitization, including sensitization to food.

Objective: Evaluate the features of the IgE response to cow's milk protein (CMPA) in children with EB.

Methods: We examined 94 patients with EB - 72 children with dystrophic EB and 22 - with EB simplex. Assessment of the total wound burden and disease severity was based on "The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index" (EBDASI). Diagnosis of CMPA was based on a generally accepted set of clinical and laboratory methods (natural history of disease, clinical manifestations, elimination diet, provocation tests). The level of specific IgE for cow's milk proteins and its fractions (casein, β -lactoglobulin, bovine serum albumin) was determined by indirect immune of luorescence method (Immuno CAP 250).

Results: Sensitization to cow's milk proteins, casein, and serum protein is found to be statistically significant for children with a dystrophic EB compared to EB simplex ($p < 0.05$). In the group of children with dystrophic EB, CMPA was diagnosed in 13 patients, which was 18.1%, and clinically significant CMPA was diagnosed in 25% of cases. Food-adverse reactions were detected in two patients with EB simplex (9.1%).

Conclusion: Children with a dystrophic EB are characterized by a higher frequency of sensitization to milk proteins and clinically significant CMPA.

Keywords: inherited epidermolysis bullosa, children, cow's milk protein allergy, IgE.

Author α : National Medical Research Center for Children's Health, Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russian Federation, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Author σ : National Medical Research Center For Children's Health, Federal State Autonomous Institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. e-mail: m_nn2001@mail.ru

Author ρ ω χ ν ζ ξ ϵ : National Medical Research Center for Children's Health, Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russian Federation.

Author ϵ : Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov», Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation.

Резюме- Обоснование: Нарушение эпидермального барьера, которое наблюдается у детей с врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) с первых дней жизни, может стать причиной сенсibilизации, в том числе пищевой.

Цель исследования: оценить особенности IgE-ответа на белки коровьего молока и клинических проявлений аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) у детей с ВБЭ.

Методы: Обследовано 94 пациента с ВБЭ – 72 ребенка с дистрофической и 22 – с простой формой заболевания. Оценка общей раневой нагрузки на организм и определение тяжести заболевания проводилась на основании «индекса активности заболевания БЭ и рубцевания» (EBDASI). Диагностика АБКМ основывалась на общепринятом комплексе клинико-лабораторных методов (анамнез, характер клинических проявлений, диагностическая безмолочная диета, открытая провокационная проба). Уровень специфических IgE к белкам коровьего молока и его фракциям (казеину, β -лактоглобулину, бычьему сывороточному альбумину) определяли с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции (ImmunoCAP 250). Результаты. Сенсibilизацию к белкам коровьего молока, казеину, бычьему сывороточному альбумину выявляли статистически значимо чаще у детей с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с простой ($p < 0,05$). В группе детей с дистрофической формой ВБЭ АБКМ была диагностирована в 13 наблюдениях, что составило 18,1%, клинически значимая АБКМ – в 25% случаев. Среди детей с простой формой ВБЭ клинические реакции на пищу были выявлены у двух пациентов (9,1%).

Заключение: Для детей с дистрофической формой ВБЭ характерна более высокая частота сенсibilизации к молочным белкам и клинически значимой АБКМ.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз, дети, аллергия на белки коровьего молока, IgE.

1. Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — это группа редких наследственных заболеваний, для которых характерно нарушение межклеточных связей в эпидермисе или эпидермально-дермальном соединении, приводящее к образованию пузырей на коже и/или слизистых оболочках даже при

незначительном травмировании [1]. Наиболее тяжелую группу составляют пациенты с дистрофической формой ВБЭ. Основными клиническими проявлениями этой формы заболевания являются пузыри и/или эрозии на коже и слизистых оболочках. Эпителизация эрозивных дефектов может происходить с формированием рубцовой ткани (чаще атрофической) и милиумов [2]. В желудочно-кишечном тракте процессы рубцевания приводят к заращению вестибулярных складок, утрате уздечки, анкилоглоссии, стриктурам пищевода, что сопровождается эпизодами дисфагии, явлениями гастроэзофагеального рефлюкса, запорами [3, 4].

Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов пищевого и непищевого происхождения. Однако вопросы пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у данной категории пациентов изучены недостаточно. Так, поиск публикаций (Web of Science и PubMed) позволил обнаружить лишь одну работу Н. Marcelo и соавт. [5], в которой впервые описан клинический пример ребенка с дистрофической формой ВБЭ и наличием эозинофильных инфильтратов в сочетании с повышенным уровнем общего IgE. Также опубликовано наблюдение контактного дерматита у ребенка с ВБЭ [6]. В то же время, одновременное нарушение и кожного и эпителиального барьера, которое у детей с ВБЭ имеет место с первых дней жизни, может стать причиной сенсibilизации к такому важному аллергену детского возраста, которым является белок коровьего молока, с последующим развитием клинически значимой аллергии.

Цель исследования: оценить особенности IgE-ответа на белки коровьего молока и клинических проявлений аллергии на белки коровьего молока (АБКМ) у детей с ВБЭ

II. Методы

а) Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное проспективное исследование оценки особенностей АБКМ у детей с ВБЭ в период с 2016 по 2018 гг.

б) Критерии включения

дети любого возраста обоих полов с установленным диагнозом буллезного эпидермолиза (Q81.0 — простая форма ВБЭ, Q81.2 — дистрофическая форма ВБЭ).

в) Критерии исключения

отказ родителей/законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Исследование проведено на базе отделения кожных болезней Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва). Работа выполнена в рамках научной темы «Оптимизация общих подходов к диагностике, лечению

и реабилитации хронических дерматозов у детей». Исследование одобрено локальным Этическим комитетом.

Все дети с ВБЭ проходили комплексное обследование в соответствии с международными регламентирующими документами по ведению больных с данной патологией [1].

Оценка общей раневой нагрузки на организм и определение тяжести заболевания проводилась на основании «индекса активности заболевания БЭ и рубцевания» (EBDASI).

Диетологический анамнез включал в себя информацию о видах вскармливания, сроках введения продуктов и блюд прикорма и реакции на эти продукты, особенностях питания матери во время беременности и лактации, особенностях рациона питания ребенка. Для более эффективного сбора анамнестических данных использовали адаптированную сокращенную форму структурированного вопросника, рекомендованного EAACI для оценки анамнеза при подозрении на пищевую аллергию [7].

При наличии проявлений атопического дерматита верификацию диагноза осуществляли, опираясь на критерии Hanifin и Rajka [8].

При наличии клинических данных за аллергию на белки коровьего молока назначали диагностическую безмолочную элиминационную диету продолжительностью 30 дней. На этот период из рациона исключали все молочные продукты, говядину, телятину, а также другие «подозреваемые» причинно-значимые продукты при наличии соответствующих клинических данных [9]. Через 1 мес проводили открытую провокационную пробу или диагностическое введение молочного продукта [9] для подтверждения или исключения АБКМ. Тактика диетотерапии детей с АБКМ определялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [10].

Взятие крови на анализы (генетический, иммунологический) осуществляли в плановом порядке, при заборе крови для осуществления основного плана обследования, без дополнительной венепункции.

С целью верификации диагноза ВБЭ использовали метод массивного параллельного секвенирования. В панель были включены 24 гена, мутации в которых вызывают симптомокомплекс буллезного эпидермолиза. Поиск нуклеотидных последовательностей генов проводился в биоинформационной базе данных NCBI (National Center for Biotechnological Information, USA). Для поиска консервативных участков использована программа BLAST [11]. Последовательности олигонуклеотидов подбирались с помощью программы Beacon Designer 8.10. Проверка специфичности пар праймеров проводилась с помощью программы Primer-BLAST [12]. Диагноз дистрофического буллезного эпидермолиза устанавливался при наличии различных мутаций в гене коллагена 7 типа (COL7A1), простой формы буллезного

эпидермолиза – при наличии мутаций в генах: KRT5, KRT14, TGM5, DSP, PLEC, COL17A1.

Иммунологические и аллергологические методы обследования включали в себя определение в сыворотке крови содержания общего IgE, уровня специфических IgE (sIgE) к белкам коровьего молока и его фракциям (казеину, β -лактоглобулину, бычьему сывороточному альбумину) с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Применялись референсные значения для специфических IgE-антител согласно инструкции производителя тест-системы: 0,35-0,7 kUA/l - I (Низкий) класс сенсibilизации, 0,7-3,5 kUA/l II (Средний) класс сенсibilизации, 3,5-17,5 kUA/l, III (Умеренно высокий) класс сенсibilизации, 17,5-50 kUA/l - IV (Высокий) класс сенсibilизации, 50-100 kUA/l - V (Очень высокий) класс сенсibilизации, выше 100 kUA/l - VI (Предельно высокий) класс сенсibilизации.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработку полученных данных

проводили при помощи пакета статистических программ SPSS 20 («IBM», США). Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, определяли медиану, а также 25 и 75 перцентили. При оценке различий для признаков, распределение которых отлично от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Разницу значений считали значимыми при $p < 0,05$.

III. Результаты

а) Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 94 пациента с ВБЭ: 72 детей с дистрофической формой ВБЭ в возрасте от 11 месяцев до 16 лет 2 месяцев, из них мальчиков 45,8%, и 22 ребенка с простой формой ВБЭ в возрасте от 2 месяцев до 9 лет 2 месяцев, из них мальчиков 45,4% (табл. 1).

Таблица 1: Общая характеристика больных ВБЭ [Me (Q₁; Q₃)]

Характеристика	Простая форма ВБЭ (n=22)	Дистрофическая форма ВБЭ (n=72)
Возраст, годы	5,6 (2,11; 7,3)	8,9 (3,6; 13,9)
Индекс EBDASI	12,3 (7,1; 16,4)	109,7 (78,2; 143,9)

б) Особенности IgE-ответа в подгруппах детей с ВБЭ в зависимости от формы заболевания

Содержание общего IgE в группе детей с простой формой ВБЭ не соответствовало возрастной норме у 3 детей, при этом не превышало 1000 kUA/l. У одного из детей с повышенным уровнем IgE была диагностирована пищевая аллергия, у другого — бытовая сенсibilизация.

В группе пациентов с дистрофической формой ВБЭ уровень общего IgE превышал возрастные показатели в 36 (50%) наблюдениях, при этом у 10 (13,8%) детей уровень IgE был в выше 1000 kUA/l (рис.

1), у 6 — выше 3000 kUA/l. Для большинства детей с дистрофической формой ВБЭ с повышенным уровнем IgE были характерны более высокие значения площади поражения кожи, площади инфицированных участков кожи.

в) Характер сенсibilизации к молочным белкам у детей с различными формами ВБЭ

Частота выявления повышенных уровней специфических IgE у детей с простой и дистрофической формой ВБЭ представлена в табл. 2.

Таблица 2: Частота выявления сенсibilизации у детей с простой и дистрофической формой ВБЭ

Аллерген	Простая форма ВБЭ (n=22)		Дистрофическая форма ВБЭ (n=72)		p*
	sIgE, Me (25; 75)	частота сенсibilизации	sIgE, Me (25; 75)	Частота сенсibilизации	
Молоко	0,04 (0,02; 0,11)	1 (4,5%)	0,09 (0,05; 0,27)	12 (16,6%)	0,013
α -лактальбумин	0,015 (0,01; 0,02)	1 (4,5%)	0,04 (0,02; 0,1)	11 (15,3%)	0,009
β -лактоглобулин	0,02 (0,01; 0,06)	0	0,04 (0,02; 0,07)	11 (15,3%)	0,21
Казеин	0,02 (0,01; 0,04)	0	0,04 (0,02; 0,1)	6 (8,3%)	0,009

Примечание. * — статистически значимые различия между номинальными значениями sIgE, вычисленные с помощью критерия Манна — Уитни.

Выявление повышенных уровней sIgE к пищевым белкам при отсутствии явной клинической картины АБКМ расценивалось как сенсibilизация. Ребенку назначалась диагностическая безмолочная диета с последующим диагностическим введением

молочного продукты (открытая провокационная проба), на основании чего или подтверждалась, или исключалась клинически значимая АБКМ.

Оценка клинических проявлений пищевой аллергии у детей с различными формами ВБЭ.

Анализ наследственности в группе детей с дистрофической формой ВБЭ и АБКМ выявил, что лишь у 6 детей имелся отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям.

Учитывая особенности клинической картины буллезного эпидермолиза, заключающиеся в поражении как кожного покрова, так и слизистых оболочек ротовой полости и кишечника, верификация диагноза пищевой аллергии у данной категории пациентов весьма затруднительна. Тем не менее при тщательном сборе анамнеза, а также выявлении четкой причинно-следственной связи появления симптомов с приемом того или иного вероятного причинно-значимого продукта удается выделить спектр подозреваемых пищевых белков. Большинство родителей пациентов указывали на усиление зуда при приеме определенных продуктов или появление новых, не характерных для основного заболевания, высыпаний. Важную дополнительную информацию давали результаты диагностической элиминационной диеты и открытой провокационной пробы. В результате пищевая аллергия была диагностирована у 2 (9,1%) детей с простой формой и у 18 (25%) детей с дистрофической формой ВБЭ. В группе детей с *дистрофической формой ВБЭ* IgE-опосредованная АБКМ была диагностирована в 13 наблюдениях, что составило 18,1%. Проявления АБКМ выражались в виде кожных и гастроинтестинальных симптомов. Усиление зуда после употребления того или иного молочного продукта, появление пятнисто-папулезной сыпи при дистрофической форме ВБЭ отмечалось у 18,1%. У 4 детей с дистрофической

формой заболевания имелись кожные проявления, соответствующие критериям диагностики атопического дерматита (5,5%). Проявления атопического дерматита купировались или значительно регрессировали после исключения из питания ребенка причинно-значимого продукта.

Гастроинтестинальные проявления АБКМ – срыгивания, разжиженный, непереваренный стул, стул со слизью, на фоне приема молочных продуктов отмечались при дистрофической форме ВБЭ 16,6% детей. Важно также отметить, что после назначения безмолочной диеты у 4 детей с АБКМ прошли запоры, которые рассматривались до этого как проявление основного заболевания.

В группе детей с дистрофической формой заболевания помимо АБКМ отмечалась также аллергия на злаки ($n = 5$), фрукты и овощи ($n = 5$), яйца ($n = 3$).

Среди детей с простой формой ВБЭ клинические реакции на молочные продукты были выявлены у двух пациентов. У обоих детей молочный белок был единственным причинно-значимым аллергеном. Симптомы АБКМ носили эпизодический характер, купировались исключением причинно-значимого продукта.

sIgE к молочному белку и его фракциям выявлялись на уровнях, соответствующих классу сенсibilизации от низкого до умеренно высокого (табл. 3). В ряде случаев делалось заключение о наличии не-IgE-опосредованной аллергии на молочные белки.

Таблица 3: Характер распределения классов сенсibilизации sIgE к пищевым аллергенам в группе детей с дистрофической формой ВБЭ и клиническими проявлениями АБКМ (число детей).

Аллерген	Класс сенсibilизации						
	0	I	II	III	IV	V	VI
Молоко	4	1	3	2	2	1	0
α -лактальбумин	3	3	2	1	2	0	0
β -лактоглобулин	5	1	2	2	1	1	0
Казеин	5	1	3	0	2	0	0

IV. Обсуждение

Дистрофические формы буллезного эпидермолиза характеризуются значительным повреждением кожных покровов и у подавляющего числа больных - также и слизистой оболочки ЖКТ. Это приводит одновременно к нарушению барьерных свойств кожи и ЖКТ и создает условия для избыточного поступления во внутреннюю среду организма антигенов, в том числе и пищевого происхождения. Механизм развития транскутанной сенсibilизации сложен и включает в себя следующие основные моменты. В начале происходит проникновение аллергена через дефектный эпидермальный барьер и его воздействие на кератиноциты эпидермиса, которые затем в ответ синтезируют и выделяют провоспалительные цитокины (IL1 β , IL6, IL33) и тимусный стромальный лимфопоэтин

(TSLP), которые активируют врожденный иммунный ответ, стимулируют процессы созреваия дендритных клеток и инициируют дифференцировку наивных Т-клеток преимущественно в клетки Th2-типа [13]. Стоит отметить важную роль TSLP, заключающуюся также во влиянии на миграцию дендритных клеток к коже (индукция хемокиновых рецепторов CCR7 и CXCR4 через CXCR4-зависимый путь) и выделении активированными TSLP дендритными клетками важного медиатора кожной сенсibilизации – OX40L [14]. Th2-лимфоциты, в свою очередь, экспрессируют ряд аллергенспецифических цитокинов (IL4, IL5, IL10, IL13), стимулирующих созреваниe и дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки [15].

Поскольку молочный белок является одним из основных белков из «большой восьмерки» аллергенов, с

которым ребенок сталкивается с первых месяцев жизни, представляло интерес изучение частоты сенсибилизации к белкам коровьего молока и особенностей клинических проявлений аллергии на молочные белки у детей с ВБЭ. Аллергия на белки коровьего молока имеет важное клиническое значение, особенно в раннем детском возрасте, когда от правильного подбора смеси в значительной степени зависит успех всего лечения.

Настоящее исследование подтвердило, как высокую частоту сенсибилизации к белкам коровьего молока, так и высокую частоту клинически значимой аллергии у детей с ВБЭ. АБКМ была выявлена у 25% детей с дистрофической формой ВБЭ, в 18,1% случаев она носила IgE-опосредованный характер (72,2% от всех детей с клинически значимой АБКМ). У детей с простой формой ВБЭ клинически значимая АБКМ выявлена в 9,1% случаев. Сенсибилизацию к белкам коровьего молока, казеину, бычьему сывороточному альбумину диагностировали статистически значимо чаще у детей с дистрофической формой ВБЭ по сравнению с простой ($p < 0,05$). Такая высокая встречаемость сенсибилизации к белкам коровьего молока и АБКМ среди детей с данной формой заболевания, по всей видимости, связана с обширными нарушениями целостности кожных покровов, их воспалением, а также поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; что в свою очередь обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе пищевых аллергенов, и, как следствие, — формирование пищевой сенсибилизации [16, 17].

Аллергологическое обследование выявило также высокие уровни общего IgE у 50% детей с дистрофической формой ВБЭ, что встречалось статистически значимо чаще, чем в группе детей с простой формой ВБЭ, $p < 0,05$. Причина обнаружения очень высоких - выше 1000 kUA/l (у 10 детей - 13,8%) и крайне высоких уровней (более 3000 kUA/l у 6 детей) общего IgE требует дальнейшего изучения.

Анализ клинических данных показал, что пищевая аллергия вносит свой вклад в клиническую картину заболевания и должна обязательно диагностироваться и учитываться в комплексной терапии этой сложной категории больных. Наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам при отсутствии клинической картины пищевой аллергии также достаточно часто встречается у больных с дистрофической формой ВБЭ и при отсутствии реакций не требует исключения молочных продуктов из рациона ребенка. Напротив, клинически подтвержденная диагностической диетой и открытой провокационной пробой АБКМ, даже при отсутствии сенсибилизации к молочным белкам, должна трактоваться в соответствии с клинической картиной как не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии [9, 10].

Следует отметить, что вопросы пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у данной

категории больных не изучены. Полученные нами данные говорят о том, что наличие пищевой аллергии следует активно выявлять и учитывать при составлении рациона и осуществлении нутритивной поддержки этих тяжелых больных.

Ограничением исследования являются в первую очередь небольшая группа пациентов, и это объясняется тем, что ВБЭ относится к редким заболеваниям. Еще одним ограничением является то, что в настоящей работе проанализированы клинический и иммунологический ответ только на один пищевой продукт – коровье молоко, как основной аллерген детского возраста. Особенности реакций на другие продукты, а также на антигены окружающей среды требуют дальнейшего изучения.

Представляем вашему вниманию клинический случай, демонстрирующий развитие сенсибилизации и формирование пищевой аллергии у ребенка с дистрофической формой врожденного буллезного эпидермолиза.

Девятимесячная девочка поступила в отделение дерматологии с диагнозом: рецессивный дистрофический ВБЭ, белково-энергетическая недостаточность умеренной степени (рис. 1, 2, 3). ВБЭ был диагностирован с рождения, имеется подтверждение мутации в гене COL7A1. С трехмесячного возраста на коже наблюдались эритематозно-сквамозные высыпания, сопровождающиеся выраженным зудом и усиливающиеся при добавлении в рацион новых продуктов. Кожный патологический процесс носил распространенный характер (была поражена кожа головы, лица, щеки, уши, подбородок, шея, туловище, верхние и нижние конечности, руки и ноги) и был представлен пятнами, волдырями, эрозиями, корками, чешуйками, рубцами. Кроме того, у этого пациента отмечался сниженный аппетит. Мы использовали систему ImmunoCAP 250 для определения уровня специфических IgE к следующим пищевым аллергенам: молоко, казеин, яичный белок, говядина, свинина, мясо индейки, пшеница, ячмень, глютен, соя, дрожжи, яблоко, банан, груша.



Рисунок 1, 2, 3: Пациентка в возрасте 9 месяцев. Кожный патологический процесс распространенный, имеет симметричный характер, представлен сливающимися эритематозными ярко-красными пятнами неправильной формы, четкими границами, с экссудацией, пузырями с прозрачным содержимым, эрозиями неправильной формы, эксфолиациями, корками смешанного характера. Отмечается мелкопластинчатое шелушение.

В результате была выявлена сенсibilизация к белкам коровьего молока, яйцу и глютену. Общий уровень IgE в сыворотке был > 3000 ед/мл. После назначения элиминационной безмолочной, безбелковой диеты с использованием гипоаллергенной смеси на

основе аминокислот наблюдалась выраженная положительная динамика. У пациента наблюдалось улучшение как нутритивного статуса, так и кожного покрова: прибавка в весе за 7 дней составила 380 г (8 г/кг/день); также было отмечено значительное

уменьшение зуда и выраженности эритематозного компонента высыпаний.

Благодаря комплексной терапии отмечалось значительное улучшение. Однако, высокий уровень

сенсibilизации к пище в дальнейшем сохранялся (таблица 4), несмотря на соблюдение элиминационной диеты (рис. 4, 5).

Таблица 4: Результаты теста ImmunoCAP 250 через 5 лет

ImmunoCAP (аллерген)	Results
Пищевая смесь (треска, креветки, голубая мидия, тунец, лосось)	Positive
Смесь грибковых аллергенов mx2 (Penicilium notatum, Cladosporium herbarum, Aspergillus fumigatus, candida albicans, Altermaria alternata, Helm.hal.)	Positive
Смесь домашней пыли hx2 (hollister-stier labs, dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae, blatella germanica)	Positive
Коровье молоко	53,2 kUA/l (V)
Свинина	2,27 kUA/l (II)
Говядина	21,8 kUA/l (IV)
Мясо кролика	4,48 kUA/l (III)
Мясо индейки	52,7 kUA/l (V)
Треска	0,86 kUA/l (II)
Дрожжи	0,86 kUA/l (II)
Пшеница	>100 kUA/l (VI)
Ячмень	51,7 kUA/l (V)
Банан	15,1 kUA/l (III)
Груша	15,1 kUA/l (III)



Рисунок 4, 5: Та же пациентка спустя 5 лет. Кожный патологический процесс распространенный, симметричный, представлен сливающимися между собой эритематозными пятнами неправильной формы с четкими границами, расположен на коже туловища и конечностей. Отмечается умеренная лихенификация в области сгибов верхних конечностей

V. Заключение

По-видимому, из-за редкости заболевания и небольшого количества пациентов с дистрофической формой ВБЭ, данные по коморбидности пищевой аллергии и ВБЭ не суммировались и не представлены в

научной литературе (Web of Science и PubMed). Согласно полученным нами данным, коморбидность пищевой аллергии и ВБЭ достаточно характерна для дистрофических форм заболевания. Наличие коморбидной АБКМ приводит к утяжелению течения основного заболевания и требует внимания со стороны

специалистов, занимающихся данной патологией. Важно, что несостоятельность кожного барьера у детей может приводить к сенсibilизации не только пищевыми аллергенами, но и аллергенами других групп, как показано в приведенном клиническом примере, и это требует дальнейшего изучения.

VI. Выражение Признательности

Авторы выражают признательность академику РАН Лейле Сеймуровне Намазовой-Барановой за поддержку исследования, а также фонду «Дети-бабочки» за содействие организации обследования и лечения детей с врожденным буллезным эпидермолизом.

REFERENCES RÉFÉRENCES REFERENCIAS

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70 (6):1103-1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
2. Файн Дж.-Д., Хинтнер Х. Буллезный эпидермолиз. Москва: Практика. 2014. 357с.
3. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61 (3): 367-384. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.052.
4. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61 (3): 387-402, quiz 403-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.053.
5. Marcelo H, Grunwald M.D., Boaz Amichai M.D., Ilana Avinoach M.D., Tamar Kedar Ph.D. and Reuven Bergman M.D. Dystrophic Epidermolysis Bullosa Associated with Eosinophilic Infiltrate and Elevated Serum IgE *Pediatric Dermatology.* 1999. 16 (1); 16-18. 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x
6. Müller S, Kiritsi D. Epidermolysis bullosa simplex complicated by allergic contact dermatitis caused by a hydrocolloid dressing. *Contact Dermatitis.* 2017 Mar;76(3):185-186. doi: 10.1111/cod.12672.
7. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy. 69(8):1008-25. doi: 10.1111/all.12429.
8. Library of Congress Cataloging in Publication Data Rajka, Georg. Essential aspects of atopic dermatitis / Georg Rajka. doi: 10.1007/978-3-642-74766-3
9. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2015. 70 (1); 41-46. doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1230.
10. Клинические рекомендации МЗ России "Пищевая аллергия у детей". <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-pishchevaja-allergija-u-detei-utv-minzdravom-rossii/>
11. BLAST: Basic Local Alignment Search Tool – Available at: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> (accessed 11 August 2018)
12. Primer-BLAST (A tool for finding specific primers) – Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast> (accessed 11 August 2018)
13. Izadi, N., Luu, M., Ong, P., & Tam, J. (2015). The Role of Skin Barrier in the Pathogenesis of Food Allergy. *Children,* 2(3), 382–402.
14. Stutte, S., Quast, T., Gerbitzki, N., Savinko, T., Novak, N., Reifenberger, J., Forster, I. (2010). Requirement of CCL17 for CCR7- and CXCR4-dependent migration of cutaneous dendritic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 107(19), 8736–8741.
15. Berin MC, Shreffler WG. T(h)2 adjuvants: implications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1311–1320; quiz 1321–1322. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.023.
16. Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130 (1):130-6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043.
17. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 433–439.

Конфликт интересов

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарцян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interests

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer,

Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

Автор для связи:

Светлана Геннадиевна Макарова/Svetlana G. Makarova-д.м.н, профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия; e-mail: sm27@yandex.ru

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1 тел. +7 (495) 967-14-20
<http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Н.Н. Мурашкин/Nikolay N. Murashkin – д.м.н., заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; тел.: +7 (495) 967-14-20; e-mail: m_nn2001@mail.ru.
<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев/Roman V. Epishev— к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

М.А. Сновская/Marina A. Snovskaya— к.м.н., врач лаборатории экспериментальной вирусологии и иммунологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-5263-6743>

Т.Р. Чумбадзе/Tamara R. Chumbadze - старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-8172-5710>

О.А. Ерешко/Oksana A. Ereshko - младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Д.С. Ясаков / Dmitry S. Yasakov - младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0003-1330-2828>

Э.Т. Амбарчян / Eduard T. Ambarchyan – к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.И. Материкин / Alexander I. Materikin – к.м.н., врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин / Leonid A. Opryatın – врач-дерматовенеролог отделения дерматологии с группой лазерной хирургии, научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р.А. Иванов / Roman A. Ivanov – исследователь-лаборант лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Ахмад Васел / Wasel Ahmad – аспирант кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета. <https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>