

# Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

А. А. Галимова<sup>1</sup>, С. Г. Макарова<sup>1,2</sup>, Н. Н. Мурашкин<sup>1,3,4</sup>, М. А. Сновская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

<sup>3</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) относится к группе тяжело протекающих редких наследственных механобуллезных заболеваний. Зачастую кожный патологический процесс тяжело поддается лечению, что приводит к снижению качества жизни таких пациентов. Не исключается механизм развития транскутанной сенсibilизации у данной категории больных. Данный вопрос остается весьма актуальным направлением для изучения, учитывая характерную нутритивную недостаточность и возникающие сложности при формировании рациона.

**Цель:** оценить частоту встречаемости и особенности профиля пищевой сенсibilизации у детей с ВБЭ.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу включены 164 ребенка с ВБЭ (45 с простой формой и 119 с дистрофической). Всем пациентам проводились оценка аллергологического анамнеза, определение уровня общего IgE и специфических IgE сыворотки крови к наиболее значимым пищевым аллергенам (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific). Результаты: пищевая сенсibilизация была выявлена у 34,1% детей с ВБЭ (в 38,7% случаев при дистрофической и в 24,4% – при простой форме ВБЭ). Среди проявлений пищевой аллергии в обеих группах чаще встречались кожные симптомы. В качестве этиологического фактора наиболее часто выступали продукты, содержащие белок коровьего молока, яйца, злаки. В группе детей с коморбидной пищевой аллергией и ВБЭ наиболее часто встречались высокие и крайне высокие уровни общего IgE.

**Заключение.** Показана высокая частота пищевой сенсibilизации у пациентов с ВБЭ, что важно не только с научной, но и с практической точки зрения. Учитывая характерный для данного заболевания дефицит нутриентов, сложности нутритивной поддержки, наличие коморбидной пищевой аллергии должно приниматься во внимание при рекомендациях по питанию и подборе лечебных продуктов этой категории больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный буллезный эпидермолиз, пищевая сенсibilизация, транскутанная сенсibilизация, аллергия, дети.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Учреждение проведения исследования:** ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

## Comorbid food allergy in patients with congenital epidermolysis bullosa

A. A. Galimova<sup>1</sup>, S. G. Makarova<sup>1,2</sup>, N. N. Murashkin<sup>1,3,4</sup>, M. A. Snovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## SUMMARY

**Introduction.** Inherited epidermolysis bullosa belongs to the group of severe rare hereditary mechanobullous diseases. Often, the skin pathological process is difficult to treat, which leads to a decrease in the quality of life of such patients. The mechanism of development of transcutaneous sensitization in this category of patients is not excluded. This issue remains a very relevant area for study, given the characteristic nutritional deficiency and the difficulties that arise in the formation of the diet.

**The aim:** to assess the frequency of occurrence and characteristics of food sensitization in children with epidermolysis bullosa.

**Materials and methods:** the group included 164 children with epidermolysis bullosa (45 with rapid detection and 119 with dystrophic). For all patients, an assessment of the risk of an allergic history, determination of the total level of IgE and specific IgE of blood serum to the most significant food allergens (UniCAP system, Thermo Fisher Scientific). Results: food sensitization was detected in 34.1% of children with epidermolysis bullosa (in 38.7% of cases with dystrophic and in 24.4% with a simple form of epidermolysis bullosa). Among the manifestations of food allergy in both groups, skin symptoms were more common. The most common etiological factors were products containing cow's milk protein, eggs, and cereals. In the group of children with comorbid food allergies and epidermolysis bullosa, high and extremely high levels of total IgE were most common.

**Conclusion:** a high frequency of food sensitization in patients with epidermolysis bullosa, was shown, which is important not only from a scientific, but also from a practical point of view. Given the nutritional deficiency characteristic of this disease, the complexity of nutritional support, the presence of comorbid food allergies should be taken into account when recommending nutrition and selecting therapeutic products for this category of patients.

**KEYWORDS:** Inherited epidermolysis bullosa, food sensitization, transcutaneous sensitization, allergy, children.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Main:** National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

## Актуальность

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – это группа орфанных генетически гетерогенных заболеваний, поражающая примерно 1 из 57 тыс. новорожденных во всем мире [1] и сопровождающаяся хрупкостью кожи и образованием волдырей, возникающих спонтанно или после незначительной травмы [2]. Для ВБЭ характерно раннее начало клинических проявлений (с момента рождения), непрерывное течение с частыми эпизодами обострений, инвалидизация и сокращение продолжительности жизни больных [3].

Согласно актуальной классификации ВБЭ от 2020 г., на сегодняшний день существует четыре основных типа ВБЭ – простой (ПБЭ), дистрофический (ДБЭ), пограничный (ПгрБЭ) и синдром Киндлер [4]. Генетические дефекты синтеза одного из структурных белков кожи, лежащие в основе каждого типа, приводят к нестабильности микроархитектурных связей между дермой и эпидермисом, поэтому каждый тип ВБЭ имеет свой генетический профиль, проявления, течение и тяжесть заболевания [4].

Кожа представляет собой сложный орган, который выполняет различные функции, в том числе защитную [5]. Внешнее повреждение и влияние патогенов контролируются и предотвращаются благодаря строению и барьерному иммунитету кожи [5]. Поражения кожи и слизистых оболочек серьезно влияют на качество жизни детей с ВБЭ, а также могут приводить к формированию различного рода осложнений [6, 7, 8]. В том числе не исключается запуск механизмов развития транскутанной сенсибилизации, при этом имеют значение факторы риска, способствующие аномальному созреванию иммунной системы и развитию атопии [9]. К таким факторам относят увеличение частоты употребления антибиотиков, сверхстерильный образ жизни, снижение времени проведения на открытом воздухе, изменение структуры микробного сообщества кишечника и кожи [9]. Помимо этого при ВБЭ вследствие генетического дефекта кожи развивается локальный воспалительный ответ, что еще больше усиливает дисфункцию кожного барьера, делая его проницаемым [10]. Следует отметить, что наличие в клеточном патогенезе ВБЭ превалирующего числа цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами, вовлечение воспалительного иммунного ответа 2-го типа с последующей стимуляцией роста и дифференцировки В-клеток и переключением изотипа иммуноглобулинов на тип IgE не исключает возможности развития чрескожной сенсибилизации [10]. При воздействии через кожу аллергенов, в том числе пищевых, не включаются механизмы нормального толерогенного ответа на антигены в слизистой оболочке кишечника, что, соответственно, может способствовать развитию аллергической сенсибилизации [11]. Данный вопрос остается весьма актуальным направлением для изучения, учитывая характерную для детей с ВБЭ нутритивную недостаточность и возникающие сложности при формировании рациона.

**Цель:** оценить частоту встречаемости и особенности профиля пищевой сенсибилизации у детей с ВБЭ.

## Материалы и методы

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В исследование были включены 164 ребенка с ВБЭ в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, из них 45 детей имели простую форму ВБЭ, а 119 детей – дистрофическую форму. Проводились оценка аллергологического анамнеза, определение уровня общего IgE и специфических IgE (sIgE) сыворотки крови к наиболее значимым пищевым аллергенам (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific). Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250 составляет 0,01 кЕ/л. В интерпретации результатов использовалось рекомендованное для данного метода разделение от 0 класса сенсибилизации, где концентрация <0,35 кUA/l расценивается как отсутствие сенсибилизации, 0,35–0,7 кUA/l – низкий (I класс), 0,7–3,5 кUA/l – средний (II класс), 3,5–17,5 кUA/l – умеренно высокий (III класс), 17,5–50 кUA/l – высокий (IV класс), 50–100 кUA/l – очень высокий (V класс), концентрация >100 свидетельствует о предельно высоком уровне сенсибилизации (VI класс).

Статистический анализ проведен с помощью ПО IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью метода хи-квадрат. Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка, который показал, что данные распределены правильно. Различия для признаков оценивались с помощью критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

При оценке особенностей IgE-ответа у детей с ВБЭ было выявлено, что статистически значимо более высокие уровни были зафиксированы в группе детей с ДБЭ по сравнению с детьми с ПБЭ ( $p=0,017$ ). В подгруппе детей с дистрофической формой заболевания повышенный уровень IgE отмечен у 64 детей (53,4%), из которых у 11 детей (9,2%) он превышал 1000 кUA/l. В группе с ПБЭ высокие уровни общего IgE отмечались у 15 детей (33,3%), и только у 1 ребенка (2,2%) показатель был больше 1000 кUA/l. У половины детей с повышенным уровнем общего IgE выявлена сенсибилизация хотя бы к одному пищевому белку.

При более детальном анализе клинических данных детей со значением общего IgE выше 1000 кUA/l выявлено, что 8 детей с ДБЭ (72,7%) имели повышенные титры антител IgG к паразитарным инфекциям (токсоркары, аскариды, лямблии, описторхи), а 83,3% ( $n=10$ ) всех детей со значением общего IgE выше 1000 кUA/l имели множественную пищевую сенсибилизацию.

При оценке наследственной предрасположенности к атопии у исследуемых детей выявлено, что лишь 10,9% детей с ДБЭ и 17,4% с ПБЭ имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням.

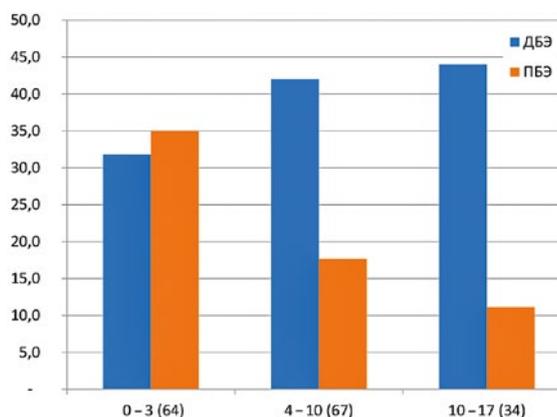


График 1. Возрастные особенности сенсibilизации

Оценивая частоту пищевой сенсibilизации у пациентов с ВБЭ, мы обнаружили сенсibilизированных детей в обеих группах. Распределение частоты встречаемости пищевой сенсibilизации хотя бы к одному из исследуемых белков составило: 38,7% в группе ДБЭ и 24,4% в группе ПБЭ, однако различия не были статистически значимыми.

При изучении профиля сенсibilизации детей с ВБЭ было установлено, что наиболее распространенная сенсibilизация была к белкам коровьего молока (БКМ), что составило при ДБЭ 21,8%, а при ПБЭ – 18,1%. Следующими по частоте встречаемости были белок куриного яйца (15,2 и 15,0%), банан, пшеница, глютен. Аллерген-специфические IgE к белкам растительного происхождения одинаково встречались в обеих группах. Для детей с ДБЭ характерен более широкий спектр сенсibilизации, который достигается за счет белков животного происхождения (треска, лосось, баранина). Не исключено, что такой профиль сенсibilизации связан с наиболее частым употреблением данных продуктов.

При анализе клинических данных и проявлений пищевой аллергии (ПА) клинически значимая сенсibilизация выявлена у 19 детей с ВБЭ, из которых 13 детей имели дистрофическую форму заболевания, а 6 простую. Независимо от клинических проявлений имеющейся ПА диагноз атопический дерматит (АтД) был установлен у 5 детей (3%) с ВБЭ, из которых 3 детей (2,5%) с ДБЭ и 2 (6,6%) с ПБЭ. При этом у 1 ребенка из группы ПБЭ сенсibilизации выявлено не было. Однако ухудшения кожного процесса, связанные с пищей, были выявлены у 39 детей, из них sIgE определялись у 16 детей с дистрофической формой ВБЭ, и у 5 с простой ВБЭ. Изолированные кожные симптомы ПА определялись как самые часто встречаемые проявления у детей с ВБЭ и составили 72,7 и 75,0% с ДБЭ и ПБЭ соответственно. Кожные проявления ПА характеризовались усилением зуда, появлением нехарактерной сыпи для ВБЭ, в редких случаях – крапивница. В большинстве случаев отмечалось

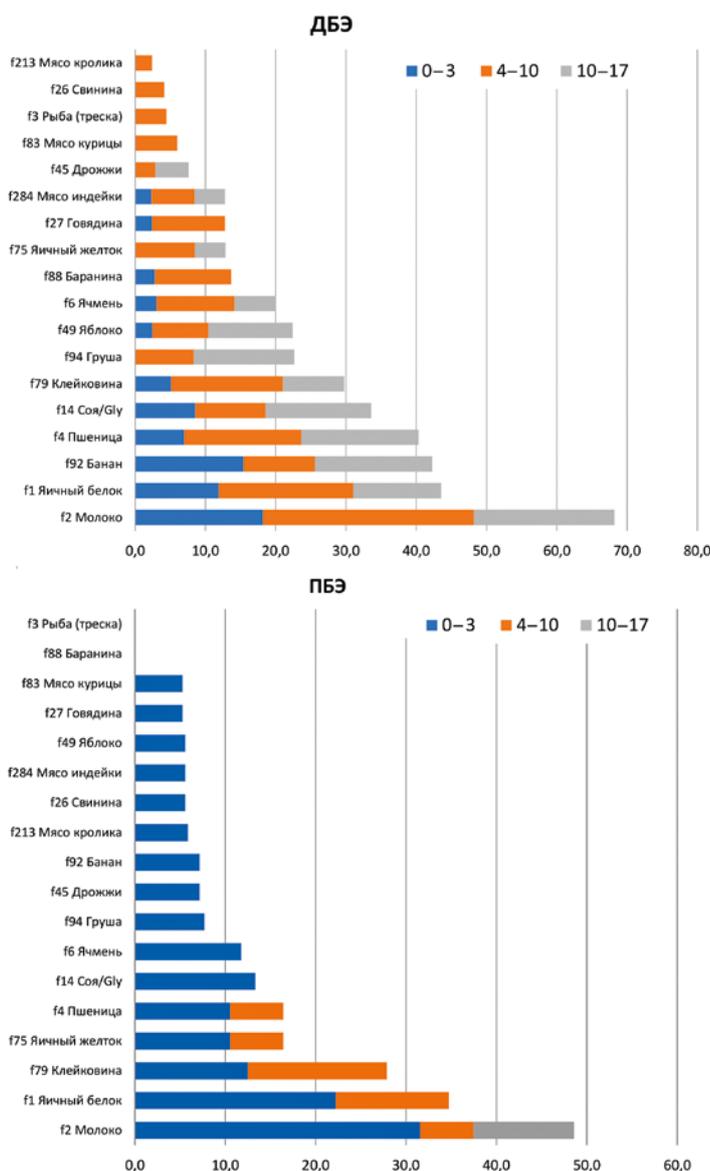


График 2. Особенности профиля сенсibilизации у детей с ВБЭ в разных возрастных группах

ухудшение заживления ран на фоне приема причиннозначимого аллергенного белка. Изолированные гастроинтестинальные проявления были характерны только для группы с ПБЭ, тогда как смешанные встречались в обеих группах (ДБЭ – 27,3%, ПБЭ – 12,5%).

В большинстве случаев уровень sIgE к пищевым аллергенам распределялся от низкого (1 класс) до умеренно высокого класса (3 класс). Также важно отметить, что у 3 детей встречались высокие (4 класс), очень высокие (5 класс) и предельно высокие (6 класс) значения. В эту группу входили дети с тяжелыми клиническими проявлениями ПА (2 ребенка с ДБЭ и 1 с ПБЭ).

Большой интерес представлял анализ спектра сенсibilизации у детей разных возрастных групп. При анализе возрастных данных сенсibilизированных детей с ВБЭ в период первичного обследования выявлена следующая закономерность: в группе детей с ДБЭ с возрастом отмечается возрастание частоты сенсibilизации к пищевым белкам, а в группе с ПБЭ, наоборот, снижение (график 1). Причем во всех возрастных группах обеих групп характерно наличие сенсibilизации к БКМ.

В группе ПБЭ наиболее активно выявлялась сенсibilизация у детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) к белкам как животного, так и растительного происхождения. В возрастной категории от 4 до 10 лет сохранялась сенсibilизация только к нескольким видам белков (молоко, яйца, пшеница, глютен).

В группе детей с ДБЭ множественная сенсibilизация к пищевым белкам различного происхождения наиболее активно выявлялась у детей в возрасте от 4 до 10 лет. Однако для детей ранней возрастной группы наиболее характерна сенсibilизация к белкам животного происхождения (молоко, яйца). Для возрастной категории от 10 до 17 лет превалировала сенсibilизация к белкам растительного происхождения, при этом клинически не исключается перекрестная реактивность с респираторными аллергенами (график 2).

### Заключение

Резюмируя вышеизложенное, потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов пищевого происхождения. Потеря пищевой толерантности может произойти как на уровне кишечного, так и кожного барьера. Как уже известно, у пациентов с ВБЭ имеются нарушения обеих барьерных функций, что увеличивает риски развития пищевой сенсibilизации и повышает вероятность формирования ПА. Учитывая общность патологического процесса, который характеризуется дисфункцией кишечного и кожного барьера, возрастает риск потери толерантности к часто употребляемым продуктам.

Анализ спектра пищевой сенсibilизации у детей разных возрастных групп показал, что дети с ПБЭ имеют тенденцию к снижению частоты сенсibilизации к основным пищевым аллергенам с возрастом, что в целом характерно для ПА (так называемое перерастание ПА к белкам коровьего молока, яйца и т. д.). В то же время дети с ДБЭ такой тенденции не демонстрируют.

Изучение влияния пищевой сенсibilизации и ПА на пациентов с ВБЭ является важным не только с научной, но и с практической точки зрения. Учитывая характерный для данного заболевания дефицит нутриентов, сложности при формировании рациона, наличие коморбидной пищевой аллергии не может быть недооценено и должно приниматься во внимание при рекомендациях по питанию.

### Список литературы / References

1. Fine J. D. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016 Nov 1;152(11):1231–1238. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.2473. PMID: 27463098
2. Mariath L. M., Santin J. T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A. E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2020. Vol. 95. N 5. P. 551–569. DOI: 10.1016/j.abd.2020.05.001
3. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes // *Exp Dermatol.* 2019. Vol. 28. N 10. P. 1146–1152. DOI: 10.1111/exd.13668
4. Has C., Bauer J. W., Bodemer C. et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol.* 2020. Vol. 183. N 4. P. 614–627. DOI: 10.1111/bjd.18921
5. Kabashima K., Honda T., Ginhoux F. et al. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol* 19, 19–30 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>
6. Chiaverini C., Marty M., Dridi S. M., Campana S. C., Canceill T., Bailleul-Forestier I., Verhaeghe V., Declerck D., Hubiche T., Kémoun P., Mazereeuw-Hautier J., Joseph C. Oral status in patients with inherited epidermolysis bullosa: A multicentric observational study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022 Oct;87(4):872–874. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.11.039. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34838879.
7. Булезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мурашкина, Л. С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2019. 443 с. *Epidermolysis bullosa: A guide for doctors.* Ed. by N. N. Murashkin, L. S. Namazova-Baranova. Moscow: PediatrЪ; 2019. 443 p
8. Boeira V. L., Souza E. S., Rocha Bde O., Oliveira P. D., Oliveira Mde F., Rêgo V. R., Follador I. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013 Mar-Apr;88(2):185–98. DOI: 10.1590/S0365-05962013000200001. PMID: 23739692; PMCID: PMC3750879.
9. Bloomfield S. F., Rook G. A., Scott E. A., Shanahan F., Stanwell-Smith R., Turner P. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health.* 2016;136:213–224.
10. Izadi N., Luu M., Ong P. Y., Tam J. S. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel).* 2015;2(3):382–402. DOI: 10.3390/children2030382
11. Cabanillas B., Brehler A. C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for Personalized medicine. *Curr. Opin.* doi: 10.1097/ACI.0000000000000376

Статья поступила / Received 03.03.23  
Получена после рецензирования / Revised 03.03.23  
Принята в печать / Accepted 13.03.23

### Сведения об авторах

**Галимова Альбина Альбертовна**, м. н. с. отдела профилактической педиатрии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий<sup>1</sup>. E-mail: albina86@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6701-3872

**Макарова Светлана Геннадиевна**, д. м. н., зам. директора, руководитель центра профилактической педиатрии<sup>1</sup>, проф. кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>. E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

**Мурашкин Николай Николаевич**, д. м. н., проф., руководитель НИИ детской дерматологии<sup>1</sup>, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>2</sup>, проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии<sup>4</sup>. E-mail: m\_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

**Сновская Марина Андреевна**, к. м. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии<sup>1</sup>. E-mail: snows@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5263-6743

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва

<sup>3</sup> ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

<sup>4</sup> ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Галимова Альбина Альбертовна. E-mail: albina86@yandex.ru

### About authors

**Galimova Albina A.**, junior researcher at Dept of Preventive Pediatrics. MD of the Department of inpatient replacement technologies<sup>1</sup>. E-mail: albina86@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6701-3872

**Makarova Svetlana G.**, DM Sci, head of Center for Preventive Pediatrics<sup>1</sup>, professor at Dept of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine<sup>2</sup>. E-mail: sm27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X

**Murashkin Nikolai N.**, DM Sci, professor, dermatovenerologist, head of Centre for Pediatric Dermatology, head of Dept of Dermatology with a Laser Surgery Group, head of Laboratory of Skin Pathology<sup>1</sup>, professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology<sup>4</sup>. E-mail: m\_nn2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2252-8570

**Snovskaya Marina A.**, PhD Med, Leading Research Associate of laboratories of experimental immunology and virology. E-mail: snows@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-5263-6743

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Galimova Albina A. E-mail: albina86@yandex.ru

**Для цитирования:** Галимова А. А., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Сновская М. А. Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом. *Медицинский алфавит.* 2023; (8): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-82-85>.

**For citation:** Galimova A. A., Makarova S. G., Murashkin N. N., Snovskaya M. A. Comorbid food allergy in patients with congenital epidermolysis bullosa. *Medical alphabet.* 2023; (8): 82–85. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-82-85>.

