

Аллергия к белкам коровьего молока как модель пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом

А. А. Галимова

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) включает в себя спектр редких генодерматозов, характеризующихся дисфункцией кожного барьера, высокой проницаемостью, а следовательно, высокими рисками развития сенсibilизации к наиболее распространенным аллергенам.

Цель. Оценить распространенность пищевой аллергии и иммунологические особенности аллергии к белкам коровьего молока среди большой когорты детей с ВБЭ.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием небольшой когорты детей разных возрастных групп, страдающих врожденным буллезным эпидермолизом. Дети в обязательном порядке были проконсультированы аллергологом и диетологом, был собран подробный анамнез, проведено определение специфических IgE к молоку и его фракциям с помощью ImmunoCAP.

Результаты. Всего в исследование включено 173 ребенка с диагнозом ВБЭ. Аллергия к белкам коровьего молока была выявлена у 11,1% детей с простой формой заболевания и у 16,8% детей с дистрофической. В группе детей с дистрофическим буллезным эпидермолизом была характерна IgE-опосредованная форма пищевой аллергии с более поздним дебютом.

Заключение. Показана высокая частота аллергии к белкам коровьего молока у пациентов с ВБЭ. Пищевая аллергия может влиять на общую картину заболевания и обязательно должна диагностироваться и учитываться у данной категории больных, учитывая иммунопатогенез, лежащий в основе заболевания, а также особенности кожного и слизистого барьера.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Cow's milk protein allergy as a model of food allergy in children with inherited epidermolysis bullosa

A. A. Galimova

National Medical Research Center for Children's Health, Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Inherited epidermolysis bullosa includes a spectrum of rare genodermatoses characterized by dysfunction of the skin barrier, high permeability, and therefore high risks of sensitization to the most common allergens.

The aim. To assess the prevalence of food allergies and immunological features of allergy to cow's milk proteins among a large cohort of children with inherited epidermolysis bullosa.

Materials and methods. The study was conducted with the participation of a small cohort of children of different age groups suffering from congenital epidermolysis bullosa. Children were necessarily consulted by an allergist and a nutritionist, a detailed anamnesis was collected, specific IgE to milk and its fractions were determined using ImmunoCAP.

Results. A total of 173 children with a diagnosis of inherited epidermolysis bullosa were included in the study. Allergy to cow's milk proteins was detected in 11.1% of children with a simple form of the disease and in 16.8% of children with dystrophic form. In the group of children with dystrophic epidermolysis bullosa, an IgE-mediated form of food allergy with a later onset was characteristic.

Conclusion. A high frequency of allergy to cow's milk proteins in patients with inherited epidermolysis bullosa has been shown. Food allergy can affect the overall picture of the disease, and it must be diagnosed and taken into account in this category of patients, taking into account the immunopathogenesis underlying the disease, as well as the features of the skin and mucous barrier.

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 for Children's Health, Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Russia.

Актуальность

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) включает в себя спектр редких генетических заболеваний, характеризующихся дисфункцией кожного барьера, основными проявлениями которых является механически индуцированное образование пузырей на коже и слизистых оболочках. В клинической практике в основном наблюдаются пациенты с дистрофической и простой формами ВБЭ [1, 2].

В основе патогенеза ВБЭ лежат врожденные дефекты генов, ответственных за структурную и функциональную целостность эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. В норме барьерная функция кожи достигается за счет многочисленных кооперативных взаимодействий различных структур эпидермиса, дермы, иммунных клеток, функционирования сальных и потовых желез, деятельности микробиома кожи и т.д. [3]. Скопление структурных

макромолекул базальной мембраны способствует адгезии между дермой и эпидермисом [4]. В случае ВБЭ аберрантные белки приводят к отслоению кожи на границе между дермальным и эпидермальным компартментами, что приводит к образованию пузырей. Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) характеризуется образованием пузырей в эпидермисе, дистрофический буллезный эпидермолиз (ДБЭ) – в верхних слоях дермы [2]. После образования пузырей активируется сложный, но высокоорганизованный процесс заживления ран, включающий четко определенную последовательность событий (воспаление, пролиферацию клеток, ремоделирование тканей) [1, 2]. При ВБЭ отмечается дисбаланс всех фаз этого процесса, что усиливает нарушение регуляции цитокинов всех звеньев иммунного ответа, приводит к потере кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств и обуславливает избыточное поступление антигенов [5]. В результате существующей дисфункции кожного барьера можно предположить, что ВБЭ может быть ассоциирован с аллергическими заболеваниями, в том числе с пищевой аллергией (ПА) [5, 6]. При этом имеются лишь отдельные сообщения на эту тему [7].

В качестве модели ПА у детей с ВБЭ можно использовать аллергию к белкам коровьего молока, поскольку она является наиболее распространенной и изученной ПА в раннем возрасте. Учитывая тяжелое течение ВБЭ и высокие риски развития ПА у данной категории пациентов, требуется точная и своевременная диагностика для предотвращения расширения спектра сенсибилизации, развития серьезных последствий и утяжеления течения ВБЭ и ПА.

Цель: оценить распространенность пищевой аллергии и иммунологические особенности аллергии к белкам коровьего молока в когорте детей с ВБЭ.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное проспективное исследование общей сложности включено 173 ребенка с ВБЭ (81 мальчик и 92 девочки) в возрасте от 2 мес. до 17 лет, проходивших стационарное лечение в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Таблица
Характеристика детей с ВБЭ

Всего, n	173
ДБЭ, n (%)	119
Мальчики: девочки, n (%)	59 (49,6%): 60 (50,4%)
Возраст, ME	5,67 года [2,4; 9,4]
Наследственность по аллергическим заболеваниям	10,9%
Дебют АБКМ	После 2 лет (60%)
ПБЭ, n (%)	54
Мальчики: девочки, n (%)	22(40,7%): 32(59,3%)
Возраст, ME	5,5 года [1,9; 9,1]
Наследственность по аллергическим заболеваниям	14,8%
Дебют АБКМ	До года (100%)

Критерии включения:

- дистрофическая и простая формы ВБЭ, подтвержденные результатами генетического исследования;
- возраст до 18 лет.

Постановка диагноза ВБЭ осуществлялась на основании общепринятых критериев с учетом фенотипической картины заболевания и генетического подтверждения.

У всех детей были проанализированы тщательно собранные данные аллергологического анамнеза, учитывался возраст первых клинических проявлений пищевой аллергии. Поскольку согласно недавно опубликованному руководству не существует универсального диагностического симптома аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) [8], оценка аллергических симптомов проводилась по пяти системам, и включала симптомы со стороны верхних дыхательных путей (аллергический ринит), нижних дыхательных путей (кашель/бронхиальная астма), со стороны кожного покрова (крапивница, атопический дерматит), со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, диарея и кровянистый стул, вызванные пищевой гиперчувствительностью), а также тяжелые анафилактические реакции [8].

Верификация формы ВБЭ проводилась с помощью молекулярно-генетического исследования.

Аллергообследование проводилось с помощью тестирования *in vitro* путем определения сывороточных специфических IgE-антител к молоку, его фракциям (α -лактальбумин, β -лактоглобулин, казеин) и говядине на анализаторе ImmunoCAP-250 (Thermo Fisher Scientific). Значение sIgE в сыворотке считалось положительным при уровне специфических IgE 0,35 кЕд/л или выше.

Взятие крови на генетический и иммунологический анализы осуществлялось в плановом порядке, при заборе крови для основного плана обследования, без дополнительной венопункции.

Все данные были проанализированы с использованием статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0).

Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью метода хи-квадрат. Полученные количественные данные проверялись на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Различия для признаков оценивались с помощью критерия Стьюдента.

Расчет размера выборки проводился с учетом уже имеющихся данных [9], и достаточный размер выборки в возрасте от 2 мес. до 17 лет составил 130 пациентов с ВБЭ.

Результаты и обсуждения

В исследование включено 173 ребенка с ВБЭ. Базовые характеристики участников представлены в таблице. Вошедшие в исследование пациенты были распределены следующим образом: 119 детей с ДБЭ (девочек и мальчиков) и 54 ребенка с ПБЭ (девочек и мальчиков), медиана возраста составила 5,67 года [2,4; 9,4] и 5,5 года [1,9; 9,1] соответственно (табл.).

Оценка клинических проявлений и верификация диагноза ПА у пациентов с данной патологией весьма затруднительны, поскольку течение заболевания носит

мультисистемный характер и затрагивает не только кожные покровы, но и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Однако в ходе тщательного сбора анамнеза выявление прямой зависимости возникновения симптомов после употребления конкретного продукта позволило выделить спектр подозреваемых продуктов.

После употребления молочных продуктов в большинстве случаев отмечалось появление пятнисто-папулезной сыпи, нехарактерной для основного заболевания, усиление зуда кожных покровов, ухудшение заживления ран. У 6 детей (3,5%) кожные проявления соответствовали критериям атопического дерматита, которые регрессировали при элиминации причинно-значимого аллергена.

Гастроинтестинальные проявления АБКМ в виде срыгивания/рвоты, неоформленного стула с примесью слизи и/или крови, боли в животе, отсутствие набора веса на фоне приема молочных продуктов имели место в 61,5% случаев. Также следует отметить, что при соблюдении безмолочной диеты у 5 детей с АБКМ прошли запоры, которые первоначально расценивались как проявление основного заболевания.

Высокие уровни общего IgE определялись у 48% детей с ВБЭ. Частота выявленных повышенных уровней IgE у детей с ДБЭ составила 53,8%, тогда как у детей с ПБЭ – 35,6%. Дети с высоким уровнем общего IgE в основном имели более обширную площадь поражения кожного покрова, а также множественную сенсibilизацию как к пищевым, так и респираторным аллергенам.

Специфические IgE к белкам коровьего молока были выявлены у 41 ребенка: 33 пациента (27,7%) с ДБЭ и 8 детей (14,8%) с ПБЭ. Анализ распределения по классам сенсibilизации показал, что преобладающее число детей с выявленными sIgE к белкам коровьего молока (БКМ) имели I и II класс сенсibilизации (рис. 1). К аллергенам говядины была выявлена сенсibilизация у 3,6% детей с ВБЭ.

Для детей с ПБЭ была характерна тенденция к снижению уровня чувствительности к данным аллергенам при повторном обследовании, тогда как у детей с ДБЭ сенсibilизация сохранялась в старшем возрасте.

Наличие сенсibilизации к БКМ без явной клинической картины расценивалось как латентная сенсibilизация, требующая дальнейшего наблюдения.

Клинически значимая АБКМ была выявлена у 6 (11,1%) детей с ПБЭ и у 20 (16,8%) детей с ДБЭ. При этом IgE-опосредованная АБКМ была диагностирована у 13 детей (10,9%) с дистрофической формой заболевания и у 3 детей (5,6%) с ПБЭ.

В обеих группах проявления АБКМ фиксировались в виде как изолированных кожных и гастроинтестинальных симптомов, так и смешанных проявлений (рис. 2).

Пациентам с подозрением на аллергию к БКМ назначалась диагностическая диета с исключением молока и продуктов на его основе, в том числе говядины, сроком на один месяц, и последующим диагностическим введением этих продуктов в рацион, по результатам которого подтверждалась или исключалась АБКМ.

По результатам алергодиагностики (оценка анамнеза, лабораторного обследования, диетодиагностики) детям при подтвержденной АБКМ назначалась безмолочная

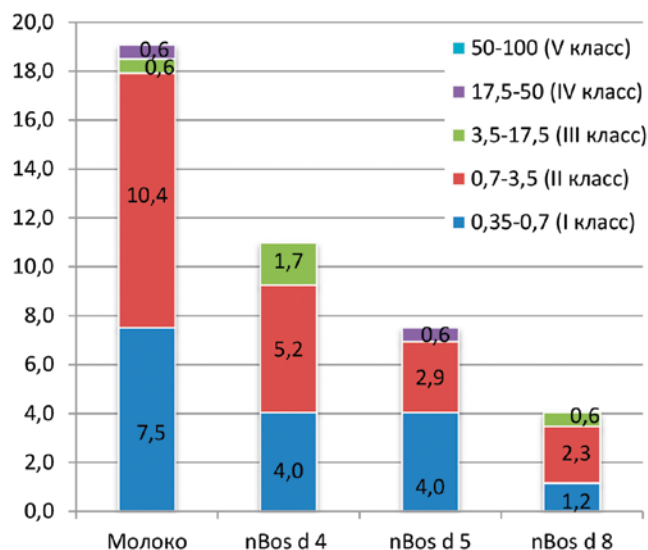


Рисунок 1. Доля (%) детей с распределением sIgE к коровьему молоку и его компонентам по классам сенсibilизации

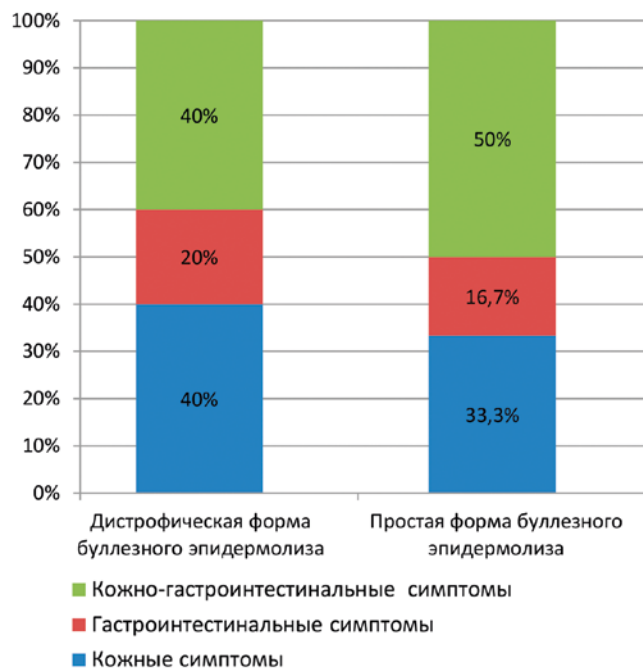


Рисунок 2. Клинические проявления АБКМ у детей с различными формами ВБЭ

диета. Из питания детей с АБКМ исключались все молочные, кисломолочные продукты, а также смеси на основе коровьего или козьего молока. В зависимости от характера клинических проявлений, а также с целью нутритивной поддержки детям были назначены лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислотные смеси с продолжительностью 6–12 мес.

Пациентам с гастроинтестинальной формой АБКМ, проявляющейся симптомами проктоколита, а также пациентам с нетяжелыми кожными проявлениями ПА в качестве стартовой были назначены смеси на основе высокогидролизованного молочного белка (n=10). Дети с сочетанными проявлениями, а также изолированными симптомами гастроинтестинальной формы, проявляющейся энтеропатией, получали аминокислотные смеси (n=16).

При повторном обследовании через 6–12 мес. несколько детей сформировали частичную толерантность к БКМ. Расширение рациона проводилось согласно алгоритму перехода с аминокислотной смеси [10]. Детям, получавшим аминокислотные смеси, была проведена диагностическая проба с высокогидролизрованными смесями (ВГС), при удовлетворительной переносимости данная смесь назначалась не менее чем на 6 мес. Для детей, получавших в качестве стартовой ВГС, была проведена диагностическая проба со смесью на основе частично гидролизованного молочного белка (ЧГС). При удовлетворительной переносимости ЧГС состояние расценивалось как частично сформированная толерантность к БКМ и решался вопрос о продолжении приема данной смеси или о переходе к провокационной пробе с молоком.

Через 12 мес. толерантность к БКМ сформировали 6 детей с ДБЭ и 5 детей с ПБЭ, частично сформированная толерантность была достигнута у 8 детей с ДБЭ и у 1 ребенка с ПБЭ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую частоту встречаемости АБКМ среди детей с ВБЭ, которая составила 11,6 %, тогда как, по усредненным оценкам, распространенность АБКМ среди европейской популяции детей составляет 0,54 % [11]. При этом существенных различий по частоте встречаемости аллергии к молочным белкам среди двух форм ВБЭ не выявлено. Однако для детей с дистрофической формой заболевания более характерной оказалась IgE-опосредованная АБКМ, тогда как при простой форме чаще встречалась не-IgE-опосредованная форма. Существенные отличия фиксировались в возрасте старта клинических проявлений АБКМ. Для детей с простой формой ВБЭ был характерен ранний дебют АБКМ, как и для детей в общей популяции страдающих АБКМ [12, 13]. А для детей с дистрофической формой заболевания характерен более поздний дебют симптомов АБКМ. Также дети с ДБЭ имели более позднюю сенсибилизацию к БКМ, что может говорить о роли нарушенного кожного и кишечного барьера. Для ДБЭ в большинстве случаев характерна большая площадь поражения кожного покрова и слизистой оболочки пищеварительного тракта, что может приводить к нарушению барьерных свойств и чрезмерной пенетрации аллергенов и развитию сенсибилизации [1, 3, 5]. Высокий уровень общего IgE также чаще встречался у детей с ДБЭ ($p < 0,05$). Вероятно, это ассоциировано с большей площадью поражения кожного покрова, а также более активного участия воспалительного иммунного ответа II типа в структуре иммунопатогенеза дистрофической формы заболевания.

Анализ имеющихся данных показал, что ПА может влиять на общую картину заболевания и обязательно должна диагностироваться и учитываться у данной категории больных. Наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам и отсутствие клинической картины также достаточно часто встречается у больных с ДБЭ, что требует дальнейшего наблюдения.

Список литературы / References

- 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, no. 5. P. 551–569. DOI: 10.1016/j.abd.2020.05.001
- Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: Педиатрб, 2019. 443 с. *Bulleznyy epidermoliz: Guide for doctors.* Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, eds. Moscow: Peditrb; 2019. 444 p. (In Russ.)
- Kobashima K., Honda T., Ginhoux F. et al. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19: 19–30. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>
- Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: a model for regeneration. *Wound Med.* 2020; 28: 100179. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2020.100179>
- Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Опрятин Л.А., Ахмад В. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами. *Педиатрическая фармакология.* 2019; 16 (4): 234–240. DOI: 10.15690/pf.v16i4.205
- Murashkin N.N., Ivanov R.A., Savelova A.A., Fedorov D.V., Opryatin L.A., Ahmad W. Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2019; 16 (4): 234–240. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v16i4.2053
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2018; 73 (1): 49–58. DOI: 10.15690/vramn847
- Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Murashkin NN, Epishev RV, Chumbadze TR, Kogevnikova OV, Snovskaya MA, Vishneva EA, Ereshko OA, Balabekova FG, Yasakov DS. Food Allergy in Children with Inherited Epidermolysis Bullosa. The Results of the Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018; 73 (1): 49–58. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn847
- Grunwald MH, Amichai B, Avinoach I. et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum Ig E. *Pediatr Dermatol.* 1999; 16 (1): 16–18. DOI: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x
- Vandenplas Y, Brough HA, Flocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S, Thapar N, Venter C, Vieira MC, Meyer R. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J. Asthma Allergy.* 2021 Oct 21; 14: 1243–1256. DOI: 10.2147/JAA.S276992
- Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Ахмад В., Епишев Р.В., Сновская М.А., Чумбадзе Т.Р., Еreshko O.A., Ясakov D.S., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Иванов Р.А., Федоров Д.В. Аллергия к белкам коровьего молока у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Фарматека.* 2019; 26 (8): 22–27. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.22-26>
- Makarova S.G., Murashkin NN, Akhmad V, Epishev R.V., Snovskaya M.A., Chumbadze T.R., Ereshko O.A., Yasakov D.S., Opryatin L.A., Savelova A.A., Ivanov R.A., Fedorov D.V. Cow's milk protein allergy in children with epidermolysis bullosa. *Pharmateca.* 2019; 26 (8): 22–27. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.8.22-26>
- Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Новик Г.А. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии. *Лечащий Врач.* 2023; 6 (26): 20–28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.003
- Makarova S.G., Lavrova T.E., Novik G.A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. *Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy.* *Lechaschi Vrach.* 2023; (6): 20–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.003>
- Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort. *Allergy.* 2015; 70 (8): 963–972. DOI: 10.1111/all.12630
- Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П., Еreshko O.A., Зубкова И.В., Сновская М.А., Чумбадзе Т.Р., Ясakov D.S., Гордеева И.Г., Кожевникова О.В. Маркеры персистирующей аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 88–95. S.G. Makarova, A.A. Galimova, A.P. Fisenko, O.A. Ereshko, I.V. Zubkova, M.A. Snovskaya, T.R. Chumbadze, D.S. Yasakov, I.G. Gordeeva, O.V. Kozhevnikova. Markers of cow's milk allergy persistence: results of a 5-year follow-up. *Pediatr n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (2): 88–95. (In Russ.)
- Sorensen K, Meyer R, Grimshaw KE, Cawood AL, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The clinical burden of cow's milk allergy in early childhood: A retrospective cohort study. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Mar; 10 (3): e572. DOI: 10.1002/iid3.572

Статья поступила / Received 31.10.23
Получена после рецензирования / Revised 03.11.23
Принята в печать / Accepted 08.11.23

Сведения об авторе

Галимова Альбина Альбертовна, м.н.с. отдела профилактической педиатрии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий. ORCID: 0000-0002-6701-3872

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

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

About author

Galimova Albina A., junior researcher at Dept of Preventive Pediatrics1. MD of the Department of inpatient replacement technologies. ORCID: 0000-0002-6701-3872

National Medical Research Center for Children's Health, Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia

For correspondence: Galimova Albina A. E-mail: albina86@yandex.ru

Для цитирования: Галимова А.А. Аллергия к белкам коровьего молока как модель пищевой аллергии у детей с врожденным буллезным эпидермолизом. *Медицинский алфавит.* 2023; (29): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-15-18>.

For citation: Galimova A.A. Cow's milk protein allergy as a model of food allergy in children. *Medical alphabet.* 2023; (29): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-29-15-18>.

