

Пищевая аллергия у детей с врожденным ихтиозом

Д. И. Мустафаева¹, С. Г. Макарова¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, О. В. Курбатова¹, А. А. Пушков¹, К. О. Аветисян¹, М. А. Сновская¹, А. А. Галимова¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Врожденный ихтиоз (ВИ) – группа редких заболеваний кожи, характеризующихся нарушением кератинизации. Все формы ВИ связаны с нарушением барьерной функции кожи, что создает высокий риск транскутанной сенсибилизации к пищевым аллергенам и развития пищевой аллергии (ПА).

Цель: выявить особенности ПА у детей с различными формами ВИ.

Материалы и методы. Проведено амбиспективное исследование, включающее 61 ребенка с ВИ. Пациенты были разделены на 4 группы: I группа – 18 человек с синдромом Нетертона; II группа – 19 детей с аутосомно-рецессивной формой ВИ; III группа – 14 пациентов с кератинопатической формой ВИ; IV группа – 20 детей с вульгарным ихтиозом. Во всех группах проводилась оценка аллергологического анамнеза, уровня общего иммуноглобулина E, уровней специфических иммуноглобулинов E к 5 аллергенам, при необходимости – диагностическая диета и открытая провокационная проба.

Результаты. При анализе уровней sIgE чаще встречалась сенсибилизация к яичному белку, коровьему молоку и треске. Наиболее высокая частота повышенных уровней sIgE выявлялась у детей I, II и IV групп. Пищевая аллергия встречалась во всех группах: в I группе – в 100,0%, во II группе – в 68,42%, в III группе – в 42,86%, в IV группе – в 90,0% случаев. Кожно-гастроинтестинальные симптомы ПА преобладали у детей I, II, III групп, для детей IV группы были более характерны кожные проявления ПА. Наиболее частыми клинически-значимыми пищевыми аллергенами были куриное яйцо, коровье молоко, глютенсодержащие продукты, рыба, орехи.

Выводы. Полученные данные позволили оценить частоту развития и особенности коморбидной ПА у детей с различными формами ВИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный ихтиоз, пищевая аллергия, транскутанная сенсибилизация, дети.

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

Прозрачность финансовой деятельности. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Food allergies in children with congenital ichthyosis

D. I. Mustafaeva¹, S. G. Makarova¹, N. N. Murashkin^{1,2,3}, O. V. Kurbatova¹, A. A. Pushkov¹, K. O. Avetisyan¹, M. A. Snovskaya¹, A. A. Galimova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Congenital ichthyosis (CI) is a group of rare skin diseases characterized by impaired keratinization. All forms of CI are associated with impaired skin barrier function, which creates a high risk of transcutaneous sensitization to food allergens and the development of food allergy (FA). **Aim:** to identify the features of FA in children with various forms of CI.

Materials and methods. An ambispective study was conducted, including 61 children with CI. Patients were divided into 4 groups: Group I – 18 individuals with Netherton syndrome; Group II – 19 children with autosomal recessive CI; Group III – 14 patients with keratinopathic CI; Group IV – 20 children with ichthyosis vulgaris. In all groups, an assessment of allergic history, total immunoglobulin E levels, specific immunoglobulin E levels to 5 allergens was performed, and if necessary, a diagnostic diet and open food challenge were conducted.

Results. Analysis of sIgE levels showed that sensitization to egg white, cow's milk, and cod was most frequently observed. The highest frequency of elevated sIgE levels was found in children in Groups I, II, and IV. Food allergy occurred in all groups: in Group I – 100.0%, in Group II – 68.42%, in Group III – 42.86%, and in Group IV – 90.0% of cases. Cutaneous-gastrointestinal symptoms of FA predominated in children in Groups I, II, and III, while cutaneous manifestations of FA were more characteristic for children in Group IV. The most common clinically significant food allergens were chicken egg, cow's milk, gluten-containing products, fish, and nuts.

Conclusions. The obtained data allowed for the assessment of the frequency and features of comorbid FA in children with various forms of CI.

KEYWORDS: congenital ichthyosis, food allergy, transcutaneous sensitization, children.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Financial transparency. None of the authors have a financial interest in the presented materials or methods.

Funding source. The authors declare no external funding for this study.

Актуальность

Врожденный ихтиоз (ВИ) представляет собой группу редких, тяжелых заболеваний кожи, характеризующихся генетическим нарушением кератинизации с генерализованным шелушением, эритродермией и ксерозом [1, 2]. Известны аллельные варианты более 50 генов, ассоциированных с развитием ВИ [3].

При врожденных дефектах эпидермальной дифференцировки наблюдается нарушение барьерной функции кожи, что способствует повышенной трансэпидермальной потере воды и абсорбции аллергенов через ее поверхность [3]. К данной группе кожных заболеваний относятся различные формы врожденного ихтиоза.

Повреждение кожного барьера при ихтиозе тесно связано с местным воспалением кожи, которое активируется эпидермальными клетками Лангерганса [4]. Патологический процесс при ВИ сопровождается не только нарушением кожного барьера, что способствует проникновению аллергенов, но и высвобождением цитокинов, вырабатываемых в эпителии (TSLP, IL-25, IL-33), которые опосредуют Th2-ответ [5, 6]. Все это приводит к повышению вероятности транскутанной сенсибилизации с последующим развитием пищевой аллергии (ПА) [7, 8].

Многочисленные исследования подтверждают теорию «двойного воздействия аллергена», согласно которой поступление пищевого аллергена через желудочно-кишечный тракт приводит к индукции оральной толерантности, в то время как воздействие через поврежденный кожный барьер низких доз пищевых аллергенов из окружающей среды способствует развитию сенсибилизации [9–11].

Также в зарубежных и отечественных исследованиях показана высокая частота сенсибилизации с последующим развитием ПА на продукты у детей с различными дерматозами [12–14]. Так, в наблюдениях, проведенных французскими учеными на группе из 27 пятимесячных младенцев с атопическим дерматитом (АтД), показано формирование аллергии на миндаль в результате трансдермального нанесения миндального масла на измененную болезнью кожу. У этих младенцев наблюдался повышенный титр специфических IgE и положительные кожные пробы, несмотря на то что миндаль не был включен в их рацион [15]. Также еще в одном исследовании описан феномен развития аллергической реакции на арахис у младенцев с АтД, в рацион которых арахис не вводился [16]. При этом было отмечено, что некоторые смягчающие средства, в состав которых входило арахисовое масло, использовались для наружной терапии. В другом французском исследовании, проведенном в группе из 302 детей, показано, что применение эмолентов, содержащих белки овса, в 32,5% случаев сопровождалось последующим развитием аллергии на овес [17].

Интересные данные получены в отечественном исследовании у детей с врожденным буллезным эпидермолизом – заболеванием, сопряженным с повреждением кожного барьера. Выявлена сенсибилизация к аллергену киви у детей, которым данный продукт в пищу не вводился. Однако гомологичные белки могли присутствовать в составе латексных повязок, которые используются для ежедневного ухода за ранами у детей с этим заболеванием [18].

Среди различных форм ВИ наиболее хорошо описано развитие ПА при вульгарном ихтиозе и синдроме Нетертона (СН) [19–21].

Синдром Нетертона – заболевание, относящееся к группе синдромальных ихтиозов, для которого характерна клиническая триада: врожденная ихтиозиформная эритродермия, аномалии стержня волоса и предрасположенность к аллергическим заболеваниям с высокими уровнями сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) [22].

Патогенные варианты в гене FLG приводят к развитию вульгарного ихтиоза, а также предрасполагают к развитию АтД и других аллергических заболеваний [23]. Прямая связь между потерей функции филаггрина и развитием IgE-опосредованной ПА на арахис показана в работе S. Brown и соавт. [24].

Однако особенности сенсибилизации и клинических проявлений ПА при других формах ВИ не изучены. Ввиду редкости заболевания практически отсутствуют работы по коморбидности различных форм ВИ и ПА.

ПА представляет собой иммуноопосредованную патологическую реакцию, вызванную приемом пищевого продукта, в основе которой лежат антиген-специфические иммунные механизмы, и в настоящее время является актуальной проблемой среди детского населения и [25].

Механизм развития ПА является многофакторным и связан с взаимодействием генетических и средовых факторов [26]. С точки зрения клинических проявлений ПА остается актуальной классификацией, согласно которой выделяют IgE-опосредованную, не-IgE-опосредованную, или клеточно-опосредованную, а также смешанную форму иммунных реакций [26]. Общепризнанным критерием установления диагноза IgE-опосредованной пищевой аллергии является наличие специфических IgE антител к определенным пищевым аллергенам в сочетании с различными аллергическими проявлениями под воздействием этого аллергена [27]. Для верификации диагноза ПА используется пищевой провокационный тест [27].

Несмотря на развитие методов фармакотерапии и специфической иммунотерапии, основным методом лечения остается соблюдение элиминационной диеты, которая должна сопровождаться мониторингом антропометрических показателей и физического развития ребенка [27, 28].

Цель исследования: выявить особенности пищевой аллергии у детей с различными формами врожденного ихтиоза.

Материалы и методы

Проведено амбиспективное исследование на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». В исследование включен 61 ребенок с различными формами ВИ в возрасте от 1 года до 17 лет. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от клинико-генетических форм ВИ.

В первую группу вошли дети с синдромом Нетертона – 18 человек (11 мальчиков и 7 девочек; Ме 6,29 года [4,04; 10,8]). Вторую группу составили 19 детей с аутосомно-рецессивной формой ВИ (5 мальчиков, 14 девочек; Ме 6 лет [4,21; 9,96]). Третья группа – 14 пациентов с кератинопатической формой ВИ (5 мальчиков, 9 девочек; Ме 6,88 года

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика групп

Группа	Форма ВИ	Гены	Число детей	Мал.	Дев.	Возраст
I	Синдром Нетертона	SPINK5	18	11	7	Ме 6,29 года [4,04; 10,8]
II	Аутосомно-рецессивный	ALOX12B ALOXE3 ABCA12 NIPAL4 TGM1 CYP4F22	19	5	14	Ме 6 лет [4,21; 9,96]
III	Кератинопатический	KRT1 KRT10 KRT2 GJB3	14	5	9	Ме 6,88 года [3,33; 12,8]
IV	Вульгарный	FLG	20	10	10	Ме 7,33 года [6,31; 8,79]

[3,33; 12,8]). Четвертая группа – 20 детей с вульгарным ихтиозом (10 мальчиков, 10 девочек; Ме 7,33 года [6,31; 8,79]) (табл. 1).

Для анализа особенностей ПА у детей с ВИ и коморбидной ПА были сформированы подгруппы IA, IIA, IIIA, IVA детей с ВИ и коморбидной ПА.

Критерии включения: наличие ВИ, подтвержденного молекулярно-генетическим методом, проведенное аллергообследование с определением sIgE к пищевым аллергенам, подписанное законными представителями пациента информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие других серьезных хронических заболеваний (кроме аллергической патологии): тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты, онкологические заболевания в любой стадии развития, тяжелые психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Диагноз ВИ был верифицирован методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформах NextSeq и Miseq (Illumina, США). Исследовали таргетные области генома, содержащие патогенные варианты, описанные у пациентов с наследственными болезнями кожи и ВИ. Библиотеки для секвенирования были приготовлены при помощи набора KAPA HyperPlus Kit (Roche, США) согласно рекомендациям фирмы производителя. Геномную ДНК выделяли с помощью набора реактивов «DNA Blood Mini Kit» (Qiagen, Германия) на автоматической станции «QiaCube» (Qiagen). Оценку патогенности вариантов проводили при помощи *in silico* анализа в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) со встроенными биоинформатическими программными модулями SIFT, PolyPhen HDIV, PolyPhen HVAR, Mutation Taster, FATHMM, CADD13, DANN, MCAP, REVEL, а также согласно российскому руководству по интерпретации данных ДНК человека.

Во всех группах пациентам проводились оценка аллергологического анамнеза, оценка уровня общего и специфических IgE (sIgE) к 5 аллергенам (белок куриного яйца, коровье молоко, пшеница, соя, треска). Определение общего IgE проводилось методом электрохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария). Определение sIgE в сыворотке крови проводилось методом иммунофлюоресценции на автоматическом анализа-

торе ImmunoCAP 250 (Thermo Fisher Scientific, США). Порог чувствительности анализатора составляет 0,01 кЕ/л. Подробная интерпретация результатов sIgE по классам сенсibilизации: 0 класс (недетектируемый) – <0,34 кUA/l; I класс (низкий) – 0,35–0,7 кUA/l; II класс (средний) – 0,7–3,5 кUA/l; III класс (умеренно высокий) – 3,5–17,5 кUA/l; VI класс (высокий) – 17,5–50 кUA/l; V класс (очень высокий) – 50–100 кUA/l; VI класс (предельно высокий) – >100 кUA/l.

Диагноз ПА устанавливался на основании эффективности диагностической элиминационной диеты и диагностического введения продукта, при необходимости проводилась открытая провокационная проба.

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ проведен с помощью ПО IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0) (США) и программы Microsoft Office Excel (США). Минимальное число пациентов в выборке, необходимое для достоверной статистической обработки данных, рассчитывалось с помощью формулы для расчета объема выборки при проведении описательного исследования (погрешность 10%, уровень достоверности 95%). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка. Для выборок с ненормальным распределением рассчитывались медиана (Ме), а также значения 25-го и 75-го перцентилей. Различия между независимыми группами определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Связь между признаками в условиях ненормального распределения оценивалась с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных данных применяли метод хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Результаты

Анализ анамнестических и клинических данных детей с различными формами врожденного ихтиоза показал высокую частоту встречаемости сопутствующих аллергических заболеваний – 91,30% случаев, которые отмечались у детей во всех группах: в I и IV – в 100% случаев, во II группе – в 92,31%, в III группе – в 50,0% случаев.

В I группе наиболее часто встречался аллергический ринит – в 88,89% случаев, поллиноз – в 72,22%, ангиоотеки – в 66,67%, атопический дерматит – в 61,11%, реже бронхиальная астма – в 11,11% случаев (рис. 1). Во II группе также чаще обнаруживался аллергический ринит – в 76,92% случаев, реже атопический дерматит – в 69,23%, поллиноз – в 53,85%, острая аллергическая реакция в виде ангиоотеков – у 23,08% пациентов. Аллергический ринит был наиболее часто встречаемым сопутствующим аллергическим заболеванием и в III группе – у 100,0%

пациентов, реже поллиноз – в 66,67% случаев, у 33,33% детей отмечалась бронхиальная астма. В отличие от пациентов I–III групп у детей IV группы преобладал атопический дерматит, который встречался в 88,89% случаев. У 66,67% детей отмечались аллергический ринит и ангионевротические отеки. Бронхиальная астма встречалась у 55,56% пациентов в IV группе, реже всего встречался поллиноз – в 44,44% случаев. Также у одного ребенка с вульгарным ихтиозом подтвердился диагноз «эозинофильный эзофагит».

Сравнение частоты сенсибилизации к часто встречаемым аллергенам (белок куриного яйца, коровье молоко, пшеница, соя, треска) проводилось во всех четырех группах (табл. 2).

Анализ уровней sIgE к различным пищевым белкам показал, что в целом по группе чаще всего встречалась сенсибилизация к яичному белку, коровьему молоку и треске. При этом наиболее высокая частота повышенных уровней sIgE выявлялась у детей I, II и IV групп. В III группе сенсибилизация к пищевым аллергенам встречалась реже, при этом к пшенице и сое повышенные уровни sIgE отсутствовали. Примечательно, что к аллергену рыбы отмечалась высокая частота сенсибилизации во всех четырех группах. Проведена оценка sIgE к пищевым аллергенам у детей с ВИ в зависимости от возраста. Анализ проводился в общей когорте пациентов с ВИ, поскольку при делении на возрастные подгруппы в рамках выделенных форм ВИ формировались маленькие выборки, недостаточные для статистического анализа. Показано, что дети всех возрастных групп были сенсибилизированы хотя бы к одному из пяти пищевых аллергенов. К коровьему молоку дети в возрасте 4–6 лет были сенсибилизированы чаще, чем дети в возрасте до 3 лет ($p=0,01$) и 12–17 лет ($p<0,001$). Остальные различия не достигали статистической значимости (рис. 2).

Важно отметить, что наличие сенсибилизации к пищевым аллергенам не всегда сопровождается наличием клинических реакций на пищу и подтвержденной ПА.

Клинически значимая пищевая аллергия встречалась во всех четырех группах с разной частотой, чаще в I группе – 100,0%, чем во II – 68,42% ($p=0,01$) и III группе – 42,86% ($p<0,001$), и значимо не отличалась от частоты ПА в IV группе – 90,0% ($p=0,17$). При этом IgE-опосредованная форма ПА отме-

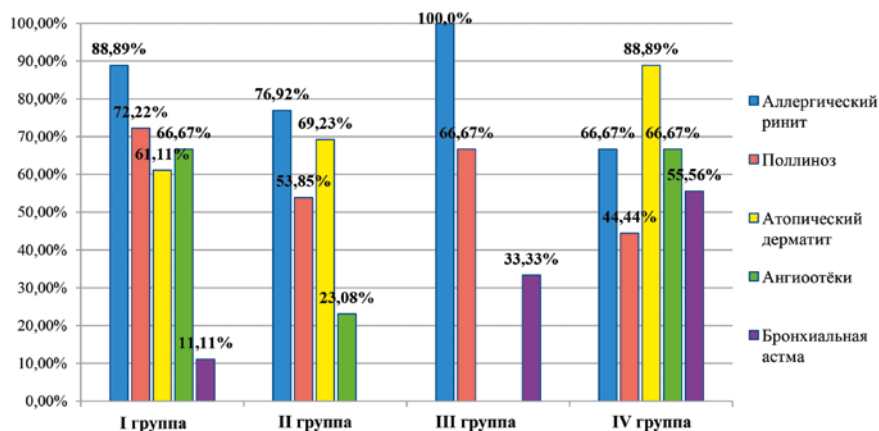


Рисунок 1. Сопутствующие аллергические заболевания у детей с различными формами ВИ

Таблица 2
Сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с различными формами ВИ

Группа	Яичный белок	Белки коровьего молока	Пшеница	Соя	Треска
I группа (n=18)	83,33%	50,00%	55,56%	50,00%	61,11%
II группа (n=19)	47,37%	36,87%	15,79%	5,26%	47,37%
III группа (n=14)	7,14%	14,29%	0%	0%	57,14%
IV группа (n=20)	70,00%	80,00%	70,00%	30,0%	60,00%

чалась у детей I и IV группы в 100% случаев, во II группе – в 84,62%, в III группе – в 66,67% случаев (рис. 3).

Дебют ПА на первом году жизни отмечался у 83,33% детей с синдромом Нетертона и кератинопатической формой ВИ, у 61,54% – с аутосомно-рецессивной формой, у 66,76% пациентов – с вульгарным ихтиозом.

Анализ особенностей клинических проявлений ПА у детей показал, что в I группе детей с синдромом Нетертона преобладали кожно-гастроинтестинальные симптомы ПА, которые составили 72,22% случаев, что значимо чаще, чем изолированные гастроинтестинальные, – 5,56% ($p<0,001$)

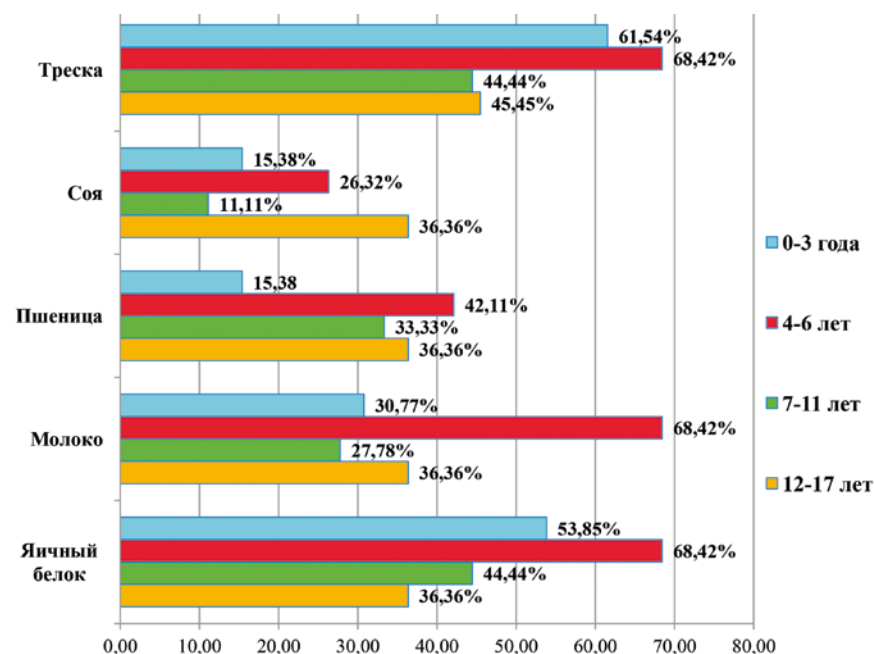


Рисунок 2. Особенности сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с различными формами ВИ в зависимости от возраста

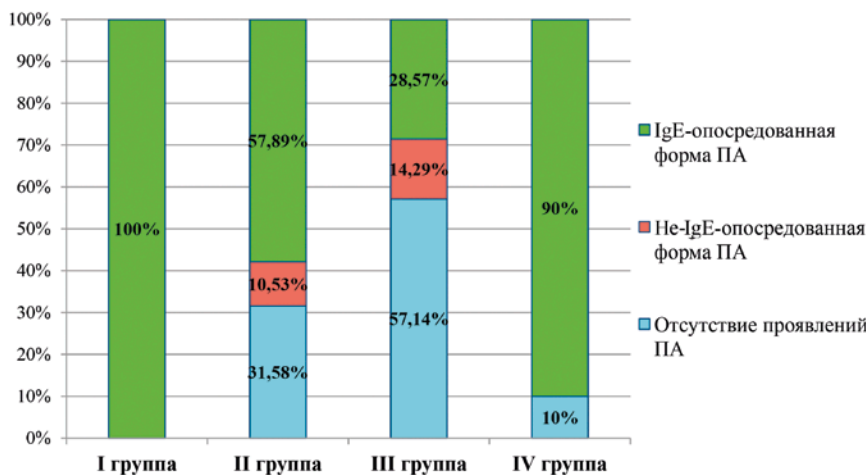


Рисунок 3. Частота ПА у детей с различными формами ВИ

и кожные – 22,22% ($p=0,02$) симптомы. Во II группе детей с аутосомно-рецессивной формой ВИ также преобладали кожно-гастроинтестинальные симптомы ПА, которые составили 61,54% случаев – статистически значимо чаще, чем гастроинтестинальные проявления, – 7,69% ($p<0,001$), и значимо не отличались от частоты кожных симптомов – 30,77% ($p=0,12$). В III группе пациентов с кератинопатической формой ВИ смешанные проявления ПА составили 50,0% случаев, что значимо не отличалось от частоты гастроинтестинальных, которые составили 33,33% ($p=0,56$), и кожных, составивших 16,67% случаев ($p=0,22$).

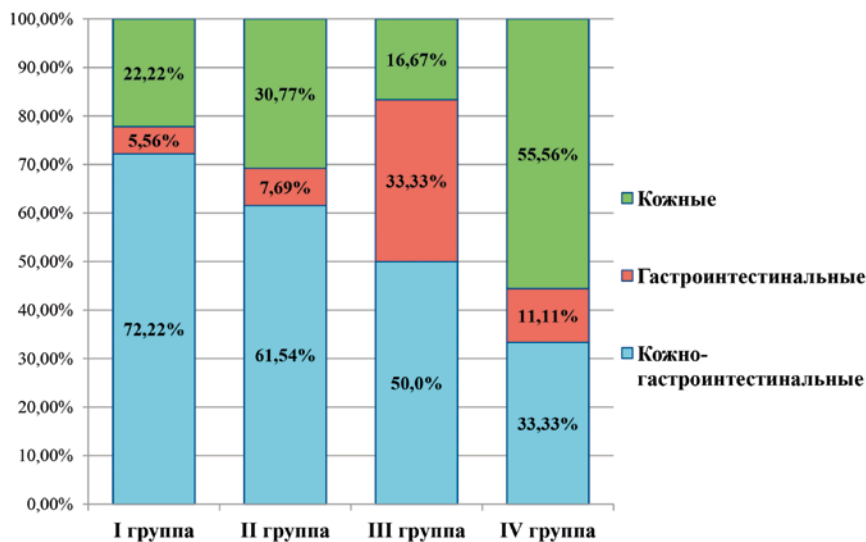


Рисунок 4. Проявления ПА у детей с разными формами ВИ

В отличие от пациентов I–III групп для детей IV группы с вульгарным ихтиозом были более характерны изолированные кожные проявления ПА – в 55,56% случаев, по сравнению с гастроинтестинальными – 11,11% ($p=0,05$) и кожно-гастроинтестинальными симптомами – 33,33% ($p=0,34$) (рис. 4).

В целом по группе детей с различными формами ВИ наиболее частыми клинически-значимыми пищевыми аллергенами были куриное яйцо, коровье молоко, глютенсодержащие продукты, рыба, орехи. Реакция на другие продукты встречалась с частотой менее 10%. В таблице 3 представлены наиболее часто встречающиеся причинно-значимые пищевые аллергены с различными формами ВИ.

Явные клинические реакции на куриное яйцо отмечались во всех подгруппах: с синдромом Нетертона – у 83,33%, с аутосомно-рецессивной формой – у 36,84%, с кератинопатической – у 66,67%, с вульгарным ихтиозом – у 77,78% пациентов. Частота клинических реакций на продукты, содержащие белки коровьего молока, также составляла от 47,37% в подгруппе детей с аутосомно-рецессивной формой ВИ (IIA) до 72,22% – в подгруппе детей с СН (IA). Глютенсодержащие продукты являлись причинно-значимым аллергеном реже – от 16,67% у детей с кератинопатической формой ВИ (IIIА) до 55,56% у детей с СН (IA). Также с высокой частотой встречались клинические реакции на рыбу, орехи (за исключением пациентов IIIА подгруппы). Несколько реже встречались реакции на яблоко и банан, еще реже – на другие продукты: индейка, курица, говядина, гречиха, рис, киви. Реакции на эти продукты встречались менее чем у 10% пациентов во всех группах.

Кожные проявления ПА во всех группах характеризовались усилением зуда, гиперемией кожных покровов, появлением сыпи, нетипичной для ихтиоза. Гастроинтестинальные симптомы отмечались в виде тошноты, срыгиваний/рвоты, изменением характера стула и болью в животе после приема определенных продуктов.

Таблица 3

Наиболее часто встречающиеся причинно-значимые пищевые аллергены у детей с различными формами ВИ и коморбидной ПА

Подгруппы детей с ВИ и коморбидной ПА	Яйцо куриное	Молоко коровье	Глютенсодержащие продукты	Рыба	Орехи	Яблоко	Банан
IA (n=18)	83,33%	72,22%	55,56%	44,44%	61,11%	38,89%	22,22%
IIA (n=13)	36,84%	47,37%	21,05%	21,05%	21,05%	15,38%	15,38%
IIIА (n=6)	66,67%	66,67%	16,67%	16,67%	0%	33,33%	33,33%
IVA (n=18)	77,78%	66,67%	33,33%	55,6%	11,11%	33,33%	11,11%

Обсуждение

Врожденный ихтиоз сопровождается врожденным дефектом эпидермальной дифференцировки с нарушением барьерной функции кожи, что создает условия для развития транскутанной сенсибилизации аллергенами [3, 7, 8].

В настоящее время накоплены доказательства теории «двойного воздействия аллергена», согласно которой поступление пищевого аллергена через желудочно-кишечный тракт приводит к индукции оральной толерантности, в то время как воздействие через поврежденный кожный барьер низких доз пищевых аллергенов из окружающей среды способствует развитию сенсибилизации [9–11].

В настоящем исследовании мы изучили особенности пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у детей с тяжелым орфанным заболеванием – врожденный ихтиоз. Важно отметить, что коморбидная ПА оказалась характерна не только для пациентов с СН и вульгарным ихтиозом, связанным с дефектом гена FLG, но и для больных с другими формами ихтиоза. По всей вероятности, это отражает вклад дефекта эпидермального барьера, который имеет место при любой форме ВИ и способствует повышенному риску транскутанной сенсибилизации.

Интересной находкой является более редкое выявление пищевой сенсибилизации и ПА у детей с кератинопатической формой ихтиоза, который связан с патологическими вариантами в генах KRT1, KRT2, KRT10, GJB3 и др. по сравнению не только с СН и вульгарным ихтиозом, но и с аутосомно-рецессивным ВИ, который связан с патологическими вариантами в генах ALOX12B, ALOXE3, ABCA12, NIPAL4, TGM1, CYP4F22 и др.

Основными причинно-значимыми аллергенами у детей с различными формами ВИ являлись коровье молоко и куриное яйцо. Также обращает на себя внимание высокая частота сенсибилизации к аллергену рыбы, которая в большинстве случаев сопровождалась клинической реакцией. При этом анализ возрастных особенностей сенсибилизации показал снижение частоты сенсибилизации к аллергенам куриного яйца, коровьего молока, пшеницы и сои в возрастных подгруппах старше 7 лет, чего не отмечалось в отношении аллергена рыбы.

Аллерген рыбы сам по себе относится к «большой восьмерке» самых распространенных пищевых аллергенов в мире [25, 26]. Важно отметить, что главные аллергены рыбы не разрушаются при термической обработке, что делает их устойчивыми триггерами аллергических реакций. Кроме того, аллергены рыбы (например, парвальбумин) являются очень летучими и стойкими, легко распространяются в воздухе и надолго оседают на поверхностях, посуде, одежде, в пыли [26]. В обследованной группе пациентов аллергия на рыбу часто была ассоциирована с тяжелыми и системными реакциями (крапивница, отек Квинке, анафилаксия), поэтому ее выявление критически важно. При этом известно, что в отличие от аллергии на молоко или яйцо, к которым у детей при правильной диетологической тактике постепенно формируется толерантность, аллергия на рыбу и морепродукты обычно сохраняется на всю жизнь [25, 26].

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует высокую частоту пищевой сенсибилизации и ПА у детей не только с теми формами ВИ, при которых коморбидная ПА описана в литературе (СН и вульгарный ихтиоз), но характерна и для других форм ВИ (аутосомно-рецессивная и керати-

нопатическая). Своевременное выявление ПА позволяет врачу максимально эффективно выстроить диетологическое сопровождение этой сложной группы пациентов.

Также важным аспектом профилактики развития и безопасного управления ПА у пациентов с ВИ является терапия, направленная на восстановление кожного барьера, особенно с учетом вклада механизмов транскутанной сенсибилизации.

Список литературы / References

1. Murashkin N.N., Avelisyan K.O., Ivanov R.A., Makarova S.G. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. *Current Pediatrics*. 2022;21 (5): 362–377. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>
2. Vahlquist A., Törnå H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100 (7): adv00097. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>
3. Sun Q., Burgren N.M., Cheraghlou S., Paller A.S., Larralde M., Bercovitch L., Levinsohn J., et al. The Genomic and Phenotypic Landscape of Ichthyosis: An Analysis of 1000 Kindreds. *JAMA Dermatol*. 2022 Jan 1; 158 (1): 16–25. DOI: [10.1001/jamadermatol.2021.4242](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4242)
4. Egawa G. Pathomechanism of 'skin-originated' allergic diseases. *Immunological Medicine*. 2018; 41 (4): 170–176. <https://doi.org/10.1080/25785826.2018.1540257>
5. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (2): 336–349. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.010) EDN: XYENB
6. Zhu TH., Zhu TR., Tran KA., et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br. J. Dermatol*. 2018; 179 (3): 570–581. DOI: [10.1111/bjd.16734](https://doi.org/10.1111/bjd.16734)
7. Brough HA., Lanser BJ., Sindher SB., et al. Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy*. 2022; 77 (2): 416–441. DOI: [10.1111/all.15006](https://doi.org/10.1111/all.15006) EDN: QKTTVK
8. Leung DYM., Berdyshev E., Goleva E., Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases. *J. Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (6): 1485–1497. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.02.021](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.021) EDN: RRRBXL
9. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (6): 1331–1336. DOI: [10.1016/j.jaci.2008.04.032](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.032)
10. Pearson R.M., Casey L.M., Hughes K.R., Miller S.D., Shea L.D. In vivo reprogramming of immune cells: Technologies for induction of antigen-specific tolerance. *Adv. Drug. Deliver Rev*. 2017; 114: 240–255. DOI: [10.1016/j.addr.2017.04.005](https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.005)
11. Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S. Epicutaneous sensitization. What do we know? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 180–192. (In Russ.). <https://doi.org/10.2053/81682-0363-2021-4-180-192>
12. Yamamoto-Hanada K., Kobayashi T., Mikami M., Williams HC., Saito H., Saito-Abe M., Sato M., Irahara M., Miyaji Y., Ishikawa F., Tsuchiya K., Tamagawa-Mineoka R., Takaoka Y., Takemura Y., Sato S., Wakiguchi H., Hoshi M., Natsume O., Yamaide F., Seike M., Ohya Y. PACI Study Collaborators. Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2023 Jul; 152 (1): 126–135. DOI: [10.1016/j.jaci.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.008). Epub 2023 Mar 22.
13. Kelleher MM., Dunn-Galvin A., Gray C., et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J. Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (4): 1111–1116.e8. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.12.1312](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1312)
14. 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. *Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 234–240. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pt.v16i4.2053>
15. Guillet G., Guillet MH. Percutaneous sensitization to almond oil in infancy and study of ointments in 27 children with food allergy. *Allergy Immunol (Paris)*. 2000; 32: 309–11.
16. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl. J. Med*. 2003 Mar 13; 348 (11): 977–85. DOI: [10.1056/NEJMoa033536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa033536). Epub 2003 Mar 10. PMID: 12637607.
17. Boussault P., Leaute-Labreze C., Saubusse E., et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007; 62: 1251–6. DOI: [10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x)
18. Galimova A. A. Food Allergy in Children with Congenital Epidermolysis Bullosa: Diss. ... Cand. Med. Sci. Moscow, FSBI «National Medical Research Center of Children's Health», 2025.
19. Astolfi A., Cipriani F., Messelodi D., De Luca M., Indio V., Di Chiara C., Giannetti A., Ricci L., Neri I., Patrizi A., Ricci G. Pession A. Filaggrin Loss-of-Function Mutations Are Risk Factors for Severe Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis. *J. Clin Med*. 2021 Jan 11; 10 (2): 233. DOI: [10.3390/jcm10020233](https://doi.org/10.3390/jcm10020233)
20. Stuvell K., Heeringa JJ., Dalm VASH., et al. Comel-Netherton syndrome: a local skin barrier defect in the absence of an underlying systemic immunodeficiency. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1710–1720. DOI: [10.1111/all.14197](https://doi.org/10.1111/all.14197) EDN: PPFVICY
21. Scala E., Condorelli AG., Scala A., et al. IgE sensitization profile in patients with Netherton syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022; 183 (12): 1291–1296. DOI: [10.1159/000526409](https://doi.org/10.1159/000526409) EDN: XHOPUH
22. Barbati F., Giovannini M., Oranges T., et al. Netherton syndrome in children: management and future perspective. *Front Pediatr*. 2021; 9: 645259. DOI: [10.3389/fped.2021.645259](https://doi.org/10.3389/fped.2021.645259) EDN: JCFWUW
23. Kalb B., Marenholz J., Jeanrenaud ACSN., Meixner L., Arnau-Soler A., Rosillo-Salazar OD., Ghauri A., Cibin P., Blümchen K., Schlögl R., Hansen G., Seidenberg J., Keil T., Lau S., Niggemann B., Beyer K., Lee Y.A. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with persistence of egg and milk allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov; 150 (5): 1125–1134. DOI: [10.1016/j.jaci.2022.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.05.018)
24. Brown SJ., Asai Y., Cordell HJ., et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 661–7. DOI: [10.1016/j.jaci.2011.01.031](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.031)
25. Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia, 2010–2011. 668 p.
26. Food Allergy in Children and Adolescents: [Monograph] / S.G. Makarova, I.I. Balabolkin, A.P. Fisenko. Moscow: FSAI «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russia, 2021. 288 p. 27. Clinical Guidelines «Food Allergy» dated 23.12.2026. <https://medpoint.pro/article/pishchevaya-allergiya-2166>
27. Molina-Infante J., Arias Á., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-García A., Modolell I., Gonzalez-Cordero PL., Perez-Martinez I., Martín-Lorente JL., Guamer-Argente C., Masiques ML., Vila-Miravet V., Garcia-Puig R., Savarino E., Sanchez-Vegazo CT., Santander C., Lucciano AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J. Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr; 141 (4): 1365–1372. DOI: [10.1016/j.jaci.2017.08.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038)

Статья поступила / Received 26.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 20.01.2026

Принята в печать / Accepted 03.02.2026

Сведения об авторах

Мустафаева Динара Илгар кызы, аспирант, врач-педиатр приемно-диагностического отделения¹. E-mail: mustafaeva-dinara@mail.ru. eLibrary SPIN: 1767-4054. ORCID: 0009-0007-2418-4069

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, врач-аллерголог-иммунолог¹. E-mail: sm27@yandex.ru. eLibrary SPIN: 2094-2840. ORCID: 0000-0003-4759-3563

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением дерматологии^{1,2,3}. E-mail: m_nn2001@mail.ru. eLibrary SPIN: 5906-9724. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Курбатова Ольга Владимировна, к.м.н., и.о. зав. лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник¹. E-mail: putintseva@mail.ru. eLibrary SPIN: 5227-3102. ORCID: 0000-0002-9213-5281

Пушков Александр Алексеевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики¹. E-mail: pushkovgenetika@gmail.com. eLibrary SPIN: 2928-5764. ORCID: 0000-0001-6648-2063

Аветисян Карине Ониковна, врач-аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста¹. E-mail: avetisyan.karine@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7335-6329

Сновская Марина Андреевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник¹. E-mail: snows@inbox.ru. eLibrary SPIN: 9899-1095. ORCID: 0000-0002-5263-6743

Галимова Альбина Альбертовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач-аллерголог-иммунолог¹. E-mail: albina86@yandex.ru. eLibrary SPIN: 2960-6185. ORCID: 0000-0002-6701-3872

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для переписки: Мустафаева Динара Илгар кызы. E-mail: mustafaeva-dinara@mail.ru

Для цитирования: Мустафаева Д. И., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н., Курбатова О. В., Пушков А. А., Аветисян К. О., Сновская М. А., Галимова А. А. Пищевая аллергия у детей с врожденным ихтиозом. Медицинский алфавит. 2026; (9): 76–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-9-76-82>

About authors

Mustafaeva Dinara I., postgraduate student at Pediatrician of the Admission and Diagnostic Dept¹. E-mail: mustafaeva-dinara@mail.ru. eLibrary SPIN: 1767-4054. ORCID: 0009-0007-2418-4069

Makarova Svetlana G., Dr Med Sci (habil.), deputy director for Research, allergist-immunologist¹. E-mail: sm27@yandex.ru. eLibrary SPIN: 2094-2840. ORCID: 0000-0003-4759-3563

Murashkin Nikolay N., Dr Med Sci (habil.), professor, deputy director for Research, head of Dermatology Dept^{1,2,3}. E-mail: m_nn2001@mail.ru. eLibrary SPIN: 5906-9724. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Kurbatova Olga V., PhD Med Sci, acting head of Laboratory, physician in Clinical Laboratory Diagnostics, leading researcher¹. E-mail: putintseva@mail.ru. eLibrary SPIN: 5227-3102. ORCID: 0000-0002-9213-5281

Pushkov Aleksandr A., PhD Bio Sci, leading researcher at the Laboratory of Medical Genomics¹. E-mail: pushkovgenetika@gmail.com. eLibrary SPIN: 2928-5764. ORCID: 0000-0001-6648-2063

Avetisyan Karine O., allergist-immunologist, junior researcher at the Laboratory for the Development of New Technologies for the Diagnosis and Treatment of Childhood Diseases¹. E-mail: avetisyan.karine@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7335-6329

Snovskaya Marina A., PhD Med Sci, leading researcher¹. E-mail: snows@inbox.ru. eLibrary SPIN: 9899-1095. ORCID: 0000-0002-5263-6743

Galimova Albina A., PhD Med Sci, senior researcher at Laboratory of Clinical Immunology and Nutrition, allergist-immunologist¹. E-mail: albina86@yandex.ru. eLibrary SPIN: 2960-6185. ORCID: 0000-0002-6701-3872

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Mustafaeva Dinara I. E-mail: mustafaeva-dinara@mail.ru

For citation: Mustafaeva D. I., Makarova S. G., Murashkin N. N., Kurbatova O. V., Pushkov A. A., Avetisyan K. O., Snovskaya M. A., Galimova A. A. Food allergies in children with congenital ichthyosis. Medical alphabet. 2026; (9): 76–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-9-76-82>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-9-82-88

Пищевая аллергия и особенности нутритивного статуса как проявление дисфункции эпителиального барьера у детей с врожденным ихтиозом

Д. И. Мустафаева

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Врожденный ихтиоз – группа редких генетических заболеваний, характеризующихся нарушением кератинизации и дисфункцией кожного барьера. Общим патогенетическим звеном для различных форм ихтиоза является структурное повреждение эпидермиса, приводящее к повышенной трансэпидермальной потере воды и снижению его защитной функции, что создает условия для транскутанной сенсibilизации пищевыми алергенами. Особенно хорошо описан данный механизм при синдроме Нетертона, связанном с мутацией гена SPINK5, и вульгарном ихтиозе, ассоциированном с мутациями гена филаггрина. Проникновение пищевых алергенов через нарушенный кожный барьер запускает каскад иммунных реакций, способствующих активации Th2-иммунного ответа и выработке специфического IgE, с высокой частотой, приводя к пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии. Развитие пищевой аллергии на фоне врожденного ихтиоза усугубляет течение основного заболевания и способствует формированию нарушения нутритивного статуса и задержки роста вследствие как ограничительных диет без адекватного диетологического сопровождения, так и дефицита нутриентов и микроэлементов. Настоящий обзор фокусируется на роли дисфункции эпидермального барьера как ключевого связующего звена в развитии коморбидной пищевой аллергии у пациентов с врожденным ихтиозом и подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода для данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный ихтиоз, пищевая аллергия, пищевая сенсibilизация, транскутанная сенсibilизация, нутритивный статус, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Food allergy and features of nutritional status as a manifestation of epithelial barrier dysfunction in children with congenital ichthyosis

D. I. Mustafaeva

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia