

DOI: 10.15690/pf.v16i4.2053

Н.Н. Мурашкин^{1,2,3}, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, Д.В. Федоров¹, Л.А. Опрятин¹, В. Ахмад⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 17.08.2019 г., принята к печати: 26.09.2019 г.

234

В статье представлены наиболее распространенные в практике врачей дерматологов и педиатров генодерматозы, ассоциированные с высоким риском развития аллергических реакций, — ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, синдром Нетертона и другие ихтиозиформные эритродермии, синдромы пилинг-скин и SAM, а также врожденный буллезный эпидермолиз. Описаны патогенетические аспекты транскутанной сенсibilизации, развития пищевой аллергии и вышеперечисленных генодерматозов, приведены клинические случаи из собственной практики.

Ключевые слова: пищевая аллергия, транскутанная сенсibilизация, генодерматозы, ихтиоз, синдром Нетертона, пилинг-скин синдром, SAM-синдром, врожденный буллезный эпидермолиз.

(Для цитирования: 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.v16i4.2053)

Nikolay N. Murashkin^{1,2,3}, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Dmitri V. Fedorov¹, Leonid A. Opryatin¹, Wasel Ahmad⁴

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

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

⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation

Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis

The article analyzes the most significant genodermatoses associated with a high risk of allergic reactions that may occur in the practice of a dermatologist and pediatrician, such as ichthyosis and ichthyosiform dermatoses, Netherton syndrome and other ichthyosiform erythroderma, peeling skin syndrome, SAM syndrome, as well as congenital bullous epidermolysis. The article also describes in detail the pathogenetic aspects of transcutaneous sensitization, the development of food allergies and the listed above genodermatoses, two illustrative clinical cases are given.

Key words: food allergy, transcutaneous sensitization, genodermatosis, ichthyosis, Netherton syndrome, peeling skin syndrome, SAM syndrome, congenital bullous epidermolysis.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (4): 234–240. doi: 10.15690/pf.v16i4.2053)

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Общие сведения

В настоящее время одной из основных проблем общественного здравоохранения является пищевая аллергия (ПА) [1]. Термин ПА подразумевает под собой патологическое состояние, характеризующее повышенной реактивностью иммунного ответа на различные пищевые антигены [1]. Доказано влияние наследственности (отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям), расовой принадлежности, состава кишечного микробиома и факторов внешней среды (от высокого содержания различных сенсибилизирующих средств в окружающей среде до условий проживания, экономического статуса и даже географической широты) на развитие данной патологии [2, 3]. Детская ПА относится к серьезным, зачастую жизнеугрожающим (за счет развития анафилаксии) состояниям, оказывающим колоссальное влияние на качество жизни не только больных, но и членов их семей [4].

Эпидемиология

По данным различных регистров и недавних исследований, наблюдается тенденция к росту распространенности ПА как в развитых странах Запада, так и в активно развивающихся регионах [5]. Показано, что ПА затрагивает приблизительно 6–8% детей младшего возраста [5]. Так, в Канаде в 2010 г. уровень распространенности составлял 7,1%, в Великобритании — 4%, в Норвегии — 6,8%, а в Европе — 5,9% [6–8]. Особенно показательным было исследование NHANES, посвященное репрезентативному национальному опросу населения в США (National Health and Nutrition Examination Survey — Национальное обследование здоровья и питания), которое выявило, что распространенность ПА у детей в период с 2007 по 2010 г. составляла примерно 6,5%, а наиболее частыми аллергенами в рационах выступали молоко (1,9%), арахис (1,6%) и морепродукты (0,8%) [9].

Оценивая многолетнюю динамику эпидемиологических показателей ПА, обращает на себя внимание исследование R. Gupta (2016), в котором показатель распространенности ПА у детей в США достиг уже значения 7,6%, а наиболее значимым аллергеном стал арахис (2,2%) [10]. Похоже закономерности в росте регистрации новых случаев ПА в детской популяции наблюдаются и в других промышленно развитых странах: например, в Австралии распространенность ПА в 2009–2014 гг. увеличилась на 41% — с 0,98 до 1,38% [11]. Неутешительны данные и активно развивающихся государств: так, в Китае в период с 1999 по 2009 г. распространенность ПА у детей увеличилась с 3,5 до 7,7% [12].

Патогенез

Как правило, ПА проявляется у детей на первом или втором году жизни, характеризуется вариабельностью клинических симптомов. Иммунные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПА, различны и могут представлять собой как IgE-опосредованные реакции или реакции клеточного иммунитета (не-IgE-опосредованные), так и их сочетание — реакции смешанного типа [13]. ПА включает в себя развитие крапивницы, бронхиальной астмы, аллергического ринита, орального аллергического синдрома, являющихся патогенетически IgE-опосредованными реакциями. К не-IgE-опосредованным реакциям в данном случае относятся целиакия, синдром пищевого протеининдуцированного энтероколита (food protein induced enterocolitis syndrome, FPIES) и пищевого белокиндуцированного аллергического проктоколита

(food protein induced allergic proctocolitis, FPIAP). Как реакция смешанного типа рассматриваются эозинофильная гастроэнтеропатия и атопический дерматит [14].

Пищевая аллергия может сопровождаться развитием анафилактической реакции, анафилактического шока (IgE-опосредованная реакция), иногда со смертельными исходами, при этом первично ПА в редких случаях дебютирует с анафилаксии. Это наблюдение подтверждается данными реестров и отдельными работами [15, 16]. Так, S. Vock и соавт. сформировали базу данных за пятилетний период (с 2001 по 2006 г.), зарегистрировали и описали 31 смертельный случай, связанный с ПА, где преобладающим аллергеном был арахис (в 17 наблюдениях) [15]. В исследовании A. Colver и соавт. приводятся данные о 9 детях с тяжелыми аллергическими реакциями, 3 из которых закончились летальным исходом. При этом из анамнеза стало известно, что у 6 детей до этого были клинические проявления аллергии, они имели установленный диагноз «пищевой аллергии», и только у 1 из 9 детей никогда прежде не было каких-либо признаков аллергических реакций. Интересным фактом является то, что во всех 3 летальных случаях сопутствующим диагнозом была бронхиальная астма [16].

Исходя из анализа клинических наблюдений и научных работ, основным путем сенсибилизации с развитием ПА является прохождение антигена через желудочно-кишечный тракт с нарушением формирования механизма пероральной пищевой толерантности вследствие образования дефектов слизистой оболочки кишечника, избыточного поступления аллергена и нарушения функций местного иммунитета [17–20]. Однако в последние десятилетия стали говорить о дополнительных немаловажных путях развития сенсибилизации — респираторном, трансмукозальном и транскутанном [21–23]. Особый интерес вызывает чрескожный путь проникновения белкового агента и развития ПА, возможный только при нарушенной функции эпидермального барьера. Как известно, эпидермальный барьер состоит из трех наиболее важных компонентов, ответственных за селективный транспорт веществ, поддержание внутреннего гомеостаза, формирование целостности кожи и антимикробную защиту: роговой слой, TJs-барьер (tight junction barrier, плотные контакты) и иммунологический барьер (клеточная сеть Лангерганса) [24]. Любые структурные или обменные нарушения на одном из этих уровней, наблюдаемые при механическом повреждении кожного покрова или различных воспалительных кожных патологических процессах, в том числе и при генодерматозах, приводят к дисфункции эпидермального барьера и значительно повышают риск развития сенсибилизации и ПА [25, 26].

Характеристика наиболее значимых генодерматозов

Рассматривая различные генодерматозы и возникающие при них нарушения эпидермального барьера, стоит отметить, что основой патогенеза транскутанной сенсибилизации с развитием наиболее частых IgE-опосредованных аллергических реакций является проникновение аллергена через эпидермальный барьер и его воздействие на кератиноциты эпидермиса. Кератиноциты, в свою очередь, экспрессируют в ответ ряд провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL6, IL33, OX40L) с последующей индукцией врожденного иммунного ответа, а также тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [27]. Вышеперечисленные цитокины ответственны за стимуляцию созревания дендритных клеток, усиление

синтеза специфических для аллергических процессов провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL4, IL5, IL13, TNF α , CCL17, CXCR), активацию и поддержание дифференцировки Т-клеток по пути Th2-иммунного ответа [27, 28]. Первыми в эпидермисе антиген встречаются клетки Лангерганса, происходит его захват, процессинг и презентация, в ходе которых клетки Лангерганса превращаются в дендритные клетки и мигрируют через дерму в региональные лимфатические узлы, где происходит формирование приобретенного иммунного ответа за счет праймирования наивных Th0-лимфоцитов. Это приводит к инициации пролиферации Т-клеток преимущественно в сторону Th2-фенотипа и индукции специфических цитокинов (IL4, IL5, IL10, IL13), которые стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки [29, 30]. После этого аллерген-специфические IgE попадают в циркуляторное русло и фиксируются на высокоаффинных Fc ϵ -рецепторах I типа (Fc ϵ R1) тучных клеток и базофилов [31]. Проявления ПА возникают после связывания аллергена с IgE и дегрануляции эффекторных клеток с высвобождением биологически активных медиаторов из цитоплазматических гранул [31]. Важное значение также имеют формирующиеся в процессе сенсибилизации Т-клетки памяти, поддерживающие и вызывающие усиленный иммунный ответ на повторный контакт с антигеном [32, 33].

С нашей точки зрения, наиболее значимыми генодерматозами, ассоциированными с высоким риском развития аллергических реакций, которые могут встретиться в практике врача-дерматолога и педиатра, являются ихтиоз и ихтиозиформные дерматозы, синдром Нетертона и другие ихтиозиформные эритродермии, пилинг-скин синдром, SAM-синдром (systolic anterior motion), а также врожденный буллезный эпидермолиз.

Ихтиозы — гетерогенная группа наследственных заболеваний кожи, основой патогенеза которой являются нарушения эпидермальной дифференцировки (компенсаторная гиперпролиферация кератиноцитов) и барьерной функции [34]. Проявляются ихтиозы, как правило, генерализованной, стихающей с возрастом эритродермией, распространенным шелушением, образованием толстых грязно-серых чешуйко-корок, трещинами и повышенным риском развития вторичной инфекции [34]. Известны мутации более 50 генов, влияющие на различные функциональные уровни эпидермального барьера: сообщается о нарушении репарации ДНК, биосинтеза липидов, межклеточной адгезии, а также процессов десквамации [35]. Крайне важным структурным белком эпидермиса является филаггрин, необходимый для правильного формирования ороговевшей оболочки («рогового конверта») за счет связывания кератиновых филаментов на границе зернистого и рогового слоя, а также удержания межклеточных липидных и белковых структур [37]. В верхней части рогового слоя филаггрин разлагается до свободных аминокислот и превращается в уроганиновую (urocaninic acid, UCA) и пирролидинкарбоновую (pyrrolidine carboxylic acid, PCA) кислоты, которые поддерживают гидратацию рогового слоя за счет формирования натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), защищают от ультрафиолетового излучения и участвуют в поддержании кислотного рН кожи [36]. Особый интерес представляет факт того, что мутация гена *FLG* приводит к развитию не только вульгарного ихтиоза, но еще и атопического дерматита [38]. Ввиду этого показательна работа S. Brown и соавт., где была выявлена прямая связь между потерей функции филаггрина и развитием IgE-опосредованной ПА на

арахис [20]. Также стоит упомянуть про ламеллярный ихтиоз из группы редких аутосомно-рецессивных врожденных ихтиозов, вызванных мутациями таких генов, как трансглутаминаза-1 (*TGM-1*), эпидермальная липоксигеназа-3 (*ALOXE3*) и 12R-липоксигеназа (*12R-LOX*). Фермент трансглутаминаза-1 необходим для образования «рогового конверта» путем сшивания структурных эпидермальных белков друг с другом (лорикрина, инволюкрина, филаггрина и др.), также данный фермент играет роль в образовании «липидного конверта» за счет объединения внеклеточных керамидов с инволюкрином [37]. Тогда как эпидермальная липоксигеназа-3 и 12R-липоксигеназа принимают непосредственное участие в окислительной трансформации линолевой кислоты в гепоксиллин и триоксиллин с высвобождением ω -гидроксиацилцерамида, необходимого для формирования «липидного конверта» [39].

Синдром Нетертона клинически проявляется врожденной ихтиозиформной эритродермией, «бамбуковой» дистрофией волос и ассоциирован с различными аллергическими заболеваниями. В основе синдрома лежит нарушение механизма десквамации кератиноцитов рогового слоя в результате мутации гена лимфоцитоплазматического ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 5 (*SPINK5*), который кодирует белок LEKTI, ингибирующий сериновые протеазы эпидермиса [40]. Недостаточность функции LEKTI ведет к гиперактивности калликреиновых протеаз (KLK-5, KLK-7, KLK-14), деградации десмосомных белков десмоглеина-1 и десмоплакина и преждевременному протеолизу корнеодесмосина, что выражается ускоренным отторжением корнеоцитов [41]. Вследствие этого нарушается целостность рогового слоя кожи, что приводит к потере ее барьерной функции [41]. Оказывается, что неконтролируемая активность KLK-5 также связана с усилением аллергических реакций путем индукции активируемого протеазой рецептора-2 (PAR-2) и передачей регуляторных сигналов посредством транскрипционного фактора NF- κ B в ядро кератиноцитов [42]. Это, в свою очередь, приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов IL1 β , IL8, TNF α , TSLP и девиации иммунного ответа в сторону Th2-типа с развитием аллергических реакций [41, 42].

Другой похожей на синдром Нетертона патологией является **синдром отслаивающейся кожи**, а точнее, генерализованная форма пилинг-скин синдрома типа В. Заболевание характеризуется наличием гомозиготной нонсенс-мутации в гене *CDSN*, ответственном за экспрессию белка корнеодесмосина — основного компонента десмосом корнеоцитов, поддерживающего клеточную адгезию и обеспечивающего тем самым прочность эпидермиса [43]. Клинически синдром, как правило, проявляется генерализованным шелушением кожного покрова в совокупности с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит, ПА) [43, 44].

Одним из редких и крайне опасных для жизни наследственных заболеваний является **синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения**, или SAM-синдром (severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome). Причинами являются гомозиготная биаллельная мутация гена десмоглеина-1 (*DSG-1*) или гетерозиготная миссенс-мутация гена десмоплакина (*DSP*), которые так же, как и в пилинг-скин синдроме, влияют на функцию корнеодесмосом, являясь их составной частью [45, 46]. Отсутствие экспрессии *DSG-1* или *DSP* приводит к аномальной клеточной адгезии и неправильно сфор-

мированным десмосомам в верхних слоях эпидермиса, что влечет нарушение барьерной функции, вследствие чего иммунная система подвергается ненормальной стимуляции с развитием множественных аллергических реакций [45, 46]. Также нельзя исключать тот факт, что дефицитные по DSG-1 кератиноциты в результате нарушения межклеточных связей могут экспрессировать ряд аллергоспецифических провоспалительных цитокинов (IL5, TNF α , TSLP), ответственных за развитие иммунного ответа преимущественно по Th2-типу [45].

Отдельного внимания заслуживает одно из самых обсуждаемых в последнее время наследственных заболеваний — **врожденный буллезный эпидермолиз** (ВБЭ). Заболевание проявляется как спонтанным возникновением пузырей на коже и слизистых оболочках, так и их появлением при минимальных механических воздействиях в результате нарушения межклеточных связей на уровне эпидермиса или дермо-эпидермального соединения [47]. Одной из наиболее тяжелых форм заболевания является дистрофический буллезный эпидермолиз, характеризующийся разрешением пузырей и эрозий с образованием рубцовой ткани и милиумов [47]. Также данная форма часто сопровождается дистрофией ногтей пластин вплоть до полного их отсутствия и различными сопутствующими заболеваниями (кариес, стриктуры пищевода, формирование контрактур, псевдосиндактилий и др.) [47, 48]. Для дистрофического ВБЭ характерен молекулярный дефект на уровне синтеза коллагена VII типа, вызванный мутациями в гене *COL7A1*. Функция коллагена VII типа заключается в обеспечении стабильности дермо-эпидермального сочленения [48]. При нарушении синтеза коллагена VII типа происходит образование субэпидермального пузыря под плотной (темной) пластинкой базальной мембраны, который затем — при повторной травматизации или спонтанно — вскрывается с образованием эрозивной поверхности, вследствие чего повышается риск транскутанной сенсибилизации с развитием аллергических реакций [48, 49].

Представляем вашему вниманию клинические случаи, демонстрирующие развитие сенсибилизации при различных генодерматозах.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический пример № 1

Пациент М., 1 год 3 мес. Жалобы на интенсивный зуд, шелушение, образование корок, отсутствие эффекта от проводимого лечения.

Из анамнеза известно, что ребенок родился с проявлениями эритродермии. По месту жительства был поставлен диагноз десквамативной эритродермии Лейнера–Муссу. Лечение включало использование системных и топических глюкокортикостероидов, десенсибилизирующих препаратов; был проведен курс антибиотикотерапии с незначительным положительным эффектом. В возрасте 5 мес выполнено патоморфологическое исследование биоптата кожи: в препарате умеренно выраженный акантоз эпидермиса, умеренный кератоз с очаговым паракератозом. Зернистый слой дифференцирован, местами несколько утолщен. Очаговый экзцитоз единичных гистиоцитов в шиповатом слое эпидермиса. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы скудные скопления гистиоцитов и лимфоцитов. Коллагеновые волокна дермы без признаков структурных изменений. Данные изменения соответствовали картине ихтиозиформной эритродермии. По месту жительства было проведено лечение с использованием десенсибилизирующих препаратов, топических средств, содержащих

Рис. 1. Пациент М., 1 год 3 мес: субтотальная эритродермия, в области лица выраженное крупнопластинчатое шелушение, в области щек незначительное мокнутие, инфильтрация в периоральной области. На коже волосистой части головы наложения корок, обильное мелкопластинчатое шелушение, волосы истончены, редкие

Fig. 1. Patient M., 1 year 3 months: subtotal erythroderma, significant macrolaminar desquamation on the face, slight weeping on cheeks, infiltration in peri-oral area. There are crusts, heavy fine desquamation on the skin of the hairy part of the head, hair is thinning and sparse



салициловую кислоту, и эмолентов — с незначительной положительной динамикой.

Осмотр при поступлении: ребенок умеренно отстает в физическом развитии (нанизм смешанного генеза); кожный патологический процесс распространенный — поражено более 60% кожного покрова, представлен субтотальной эритродермией, корками, глубокими, болезненными трещинами, эрозиями с явлением мокнутия; отмечается генерализованное крупно- и среднепластинчатое шелушение (рис. 1).

В связи с длительным волнообразным течением кожного патологического процесса, торпидностью к различным методам лечения было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявлен нуклеотидный вариант g.147498015dup в гомозиготном состоянии в гене *SPINK5*; поставлен диагноз: «Синдром Нетертона».

Для определения дальнейшей тактики ведения ребенка был консультирован также педиатром, аллергологом и диетологом. По решению специалистов проведен комплексный тест с определением аллергенспецифических IgE ImmunoCAP: выявлено повышение концентрации sIgE к следующим аллергенам (kUA/l): к коровьему молоку — 25,2, очень высокий уровень (IV); к пшенице — 12,6, умеренно высокий (III); гречихе — 1,7, средний (II); яичному

желтку — 1,66, средний (II). По результатам консультаций и лабораторных обследований установлен окончательный диагноз: «Синдром Нетертона. Пищевая аллергия. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». Проведена коррекция терапии и режима питания. На фоне проводимой терапии и коррекции диеты отмечалась выраженная положительная динамика: уменьшение эритемы, инфильтрации, шелушения, наблюдалось отторжение корок, эпителизация эрозий. Значительно уменьшилось чувство зуда.

Клинический пример № 2

Пациент С., 3 года 6 мес. Жалобы на сильный зуд и болезненные ощущения в области высыпаний.

Анамнез болезни. Ребенок имеет установленный диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма». С возраста 2 лет у ребенка на фоне основного заболевания появились первые признаки атопии: усилился зуд, появились эритематозно-папулезные высыпания, отмечалось мокнутие, мелкопластинчатое шелушение, что привело к утяжелению основного заболевания в виде возникновения новых пузырей, эрозий, усиления болезненных ощущений.

При осмотре: умеренное отставание в физическом развитии, обусловленное основным заболеванием; кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер с вовлечением кожного покрова туловища и конечностей, представлен пятнами, пузырями с прозрачным и геморрагическим содержимым, папулами, эрозиями (некоторые из них с признаками мокнутия), корками смешанного характера, чешуйками; отмечаются лихенификация сгибов верхних и нижних конечностей, рубцовые изменения в области бывших высыпаний и отсутствие ногтей (рис. 2).

При проведении клинико-лабораторных исследований в крови был обнаружен высокий уровень общего IgE (> 2500 Ед/мл). В связи с отставанием в росте, низкими показателями массы тела ребенок был проконсультирован у аллерголога и диетолога: рекомендовано провести исследование *ImmunoCAP* с определением аллергенспецифичных IgE с целью подбора правильного режима питания и нутритивной поддержки. Методом ImmunoCAP было выявлено повышение концентрации sIgE к следующим аллегенам (кUA/l): к пшенице — 34,6, очень высокий уровень (IV); коровьему молоку — 23,1, очень высокий (IV); казеину — 10,4, умеренно высокий (III); клейковине — 11,7, умеренно высокий (III); картофелю — 2,3, средний (II); овсу — 2,2, средний (II). По результату анализа проведена повторная консультация специалистов. Окончательный диагноз: «Врожденный буллезный эпидермолиз, дистрофическая форма. Атопический дерматит, детская стадия, распространенная форма, среднетяжелое течение, неполная ремиссия. Пищевая аллергия. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». Даны рекомендации по терапии, режиму питания, назначена необходимая нутритивная поддержка. После коррекции терапии и режима питания наблюдалась выраженная положительная динамика в виде регресса высыпаний (уменьшение эритематозного компонента, эпителизация эрозий, отсутствие новых экскориаций, отторжение корок) уменьшения чувства зуда и болезненности. Отмечалась прибавка массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение распространенности аллергических болезней и их осложнений является настоящей пан-

Рис. 2. Пациент С., 3 года 6 мес: в области сгибов верхних конечностей высыпания представлены лихенификацией и единичными пузырями с прозрачным содержимым, часть из которых вскрылась с образованием эрозий, некоторые покрыты геморрагическими корками, эритематозными пятнами, склонными к слиянию

Fig. 2. Patient S., 3 years 6 months: there is rash in the bends of upper limbs, it is presented with lichenification and single vesicles with clear fluid, some of these vesicles have been lanced forming erosions, some others are covered with haemorrhagic crusts, erythematous patches which are usually consolidating



демией XXI века. Проявления аллергии могут утяжелять течение или изменять клиническую картину кожных болезней, а иногда приводить к летальному исходу. Аллергические болезни зачастую ассоциированы с различными генодерматозами и являются следствием дисфункции эпидермального барьера с последующим развитием транскутанной сенсibilизации.

Рассматриваемая в данной статье пищевая аллергия не только осложняет течение кожного патологического процесса, но и приводит к ухудшению общего статуса больных, задержке развития и отставанию массо-ростовых показателей за счет нутритивной недостаточности, дефицита микроэлементов. Именно поэтому так важен мультидисциплинарный, индивидуальный подход к каждому пациенту и понимание картины заболевания в целом, что поможет в постановке окончательного диагноза и выработке правильной тактики лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

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».

Д.В. Фёдоров, Р.А. Иванов, А.А. Савёлова, Л.А. Опрятин, В. Ахмад 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.

Dmitrii V. Fedorov, Roman A. Ivanov, Alena A. Savelova, Leonid A. Opryatin, W. Ahmad confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sicherer SH, Allen K, Lack G, et al. Critical issues in food allergy: A National Academies Consensus Report. *Pediatrics*. 2017;140(2). pii: e20170194. doi: 10.1542/peds.2017-0194.
2. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, et al. Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: a review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5781–5806. doi: 10.3390/ijerph10115781.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291–307; quiz 308. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
4. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1168–1176. doi: 10.1056/NEJMc1611971.
5. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594–602. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.044.
6. Soller L, Ben-Shoshan M, Harrington DW, et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):986–988. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.029.
7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62–75. doi: 10.1111/all.12305.
8. Loh W, Tang ML. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). pii: E2043. doi: 10.3390/ijerph15092043.
9. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1216–1219.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.018.
10. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6). pii: e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235.
11. Loke P, Koplin J, Beck C, et al. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline autoinjector activation in Victorian government schools, Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):529–535. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.014.
12. Hu Y, Chen J, Li H. Comparison of food allergy prevalence among Chinese infants in Chongqing, 2009 versus 1999. *Pediatr Int*. 2010;52(5):820–824. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03166.x.
13. Yu W, Freeland DM, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751–765. doi: 10.1038/nri.2016.111.
14. Mansoor DK, Sharma HP. Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):315–326. ix. doi: 10.1016/j.pcl.2011.02.008.
15. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016–1018. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.622.
16. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

2000. *Acta Paediatr*. 2007;94(6):689–695. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01966.x.
17. Berin MC, Shreffler WG. Mechanisms underlying induction of tolerance to foods. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):87–102. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.002.
18. Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med*. 2006;203(3):519–527. doi: 10.1084/jem.20052016.
19. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, et al. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):11–19. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.005.
20. 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(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
21. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России, 2018. [*Pishchevaya allergiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ).] Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa2018.pdf. Ссылка активна на 12.04.2019.
22. Posthumus J, James HR, Lane CJ, et al. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):923–925. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.665.
23. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):164–170. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.007.
24. Amagai, Masayuki. The three musketeers of the epidermal barrier and atopic diseases. *Cornea*, 2014, November. 2014;33:S9. doi: 10.1097/ICO.0000000000000231.
25. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S258–263.
26. Bertelsen RJ, Faeste CK, Granum B, et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes — a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):142–149. doi: 10.1111/cea.12231.
27. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382.
28. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416.
29. 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.
30. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120–1131.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.006.

31. Lexmond WS, Goettel JA, Sallis BF, et al. Spontaneous food allergy in Was-/- mice occurs independent of FcεRI-mediated mast cell activation. *Allergy*. 2017;72(12):1916–1924. doi: 10.1111/all.13219.
32. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*. 2006;176(7):4431–4439. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4431.
33. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev*. 2002;82(1):97–130. doi: 10.1152/physrev.00023.2001.
34. Craiglow BG. Ichthyosis in the newborn. *Semin Perinatol*. 2013;37(1):26–31. doi: 10.1053/j.semperi.2012.11.001.
35. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
36. Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control*. 2006;34(10, Suppl):S98–S110. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.295.
37. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
38. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):472–477. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x.
39. Takeichi T, Okuno Y, Saito C, et al. Congenital ichthyosis and recurrent eczema associated with a novel ALOXE3 mutation. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):532–533. doi: 10.2340/00015555-2549.
40. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *J Invest Dermatol*. 2002;118(2):352–361. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01603.x.
41. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*. 2007;18(9):3607–3619. doi: 10.1091/mbc.e07-02-0124.
42. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med*. 2009;206(5):1135–1147. doi: 10.1084/jem.20082242.
43. Oji V, Eckl KM, Aufenvenne K, et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):274–281. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.
44. Israeli S, Zamir H, Sarig O, et al. Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in CDSN encoding corneodesmosin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):779–781. doi: 10.1038/jid.2010.363.
45. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739.
46. McAleer MA, Pohler E, Smith FJ, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plakin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1268–1276. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.002.
47. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):931–950. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004.
48. Shinkuma S. Dystrophic epidermolysis bullosa: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:275–284. doi: 10.2147/CCID.S54681.
49. 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. — Т.73. — №1. — С. 49–58. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. 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.