

Возрастная динамика специфической сенсibilизации у больных атопическим дерматитом

Н.Г. Ильина¹, И.Г. Сергеева¹, Ю.М. Криницына^{1,2}, М.Ю. Денисов¹

¹ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ)

² ФГБУ НИИ Региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Россия

Age dynamic of specific sensitization in patients with atopic dermatitis

N.G. Ilina, I.G. Sergeeva, Yu.M. Krinitsyna, M.Yu. Denisov

¹ Novosibirsk National Research University

² Siberian RAMS Institute of regional pathology and pathomorphology, Novosibirsk

Аннотация

Специфическая сенсibilизация характеризуется повышением уровня иммуноглобулина IgE к различным группам аллергенов (пищевым, пылевым, бытовым и контактным). С возрастом наблюдается изменение характера пищевой, пылевой, бытовой сенсibilизации. Спектр специфической сенсibilизации обусловлен влиянием факторов окружающей среды, условиями проживания, особенностями быта. Целью работы было изучение характера специфической сенсibilизации у пациентов с атопическим дерматитом.

Ключевые слова

Атопический дерматит, специфическая сенсibilизация, общий иммуноглобулин E, специфические иммуноглобулины E.

Summary

Specific sensitization characterizes increased serum level of IgE to different groups of allergens (food, dust, domestic and contact). Patterns of specific sensitization change with age of the patient. Spectrum of specific sensitization in our study determined environmental factors and the conditions of habitation. The aim of the study was to research character of specific sensitization in patients with atopic dermatitis.

Keywords

Atopic dermatitis, specific sensitization, immunoglobulin E, specific immunoglobulin E

По современным представлениям существует две основных патогенетических формы атопического дерматита – истинная или аллергическая и атопиформная или неаллергическая. Аллергическая (extrinsic) форма обусловлена сенсibilизацией к пищевым и/или другим аллергенам и повышением уровня IgE у больных, наблюдается у 70-80% пациентов. Неаллергическая (intrinsic) характеризуется нормальным уровнем IgE, наблюдается у 20-30% пациентов [1, 2, 3].

Специфическая сенсibilизация характеризуется повышением уровня иммуноглобулина E к различным группам аллергенов (пищевым, пылевым, бытовым и контактным) [4]. С возрастом на-

блюдается изменение характера пищевой, пылевой, бытовой сенсibilизации. Спектр специфической сенсibilизации обусловлен влиянием факторов окружающей среды, условиями проживания, особенностями быта. Так, показано, что посещение бассейна с хлорированной водой в возрасте до 3 лет увеличивает риск развития специфической сенсibilизации к клещам домашней пыли [5].

Внедрение лабораторных методов, таких как определение уровня общего иммуноглобулина E, уровней специфических иммуноглобулинов E в практику позволяет оценить течение заболевания, определить тактику ведения пациента [6, 7, 8, 9].

Целью работы являлось определения характера специфической сенсibilизации у пациентов с атопическим дерматитом в возрастной динамике.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 108 пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 0 до 63 лет. В зависимости от возраста пациенты были разделены на группы: 1-я группа - 31 человек (17 мальчиков, 14 девочек) в возрасте от 0 до 3 лет, 2-я группа - 30 пациентов (13 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 4 до 13 лет, 3-я группа - 47 пациентов (16 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 16 до 63 лет. Во всех случаях диагноз атопического дерматита был выставлен дерматологом, на момент обращения все пациенты имели клинические проявления, соответствующие критериям атопического дерматита. Все пациенты получали лечение в амбулаторных условиях в зависимости от характера течения и тяжести заболевания. Для формирования контрольной группы методом случайной выборки было отобрано 25 пациентов с другими заболеваниями кожи (акне, розацеа, псориаз, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит), не имеющих диагноза «атопический дерматит» на момент осмотра и в анамнезе, (4 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 16 до 64 лет.

У всех пациентов оценивали личный и семейный аллергологический анамнез, клинические проявления аллергии на разные группы аллергенов (пищевые, лекарственные, пылевые, контактные).

Распространенность сенсibilизации оценивали по уровню общего иммуноглобулина IgE согласно возрастным нормам.

Для определения характера специфической сенсibilизации использовали стандартизированный набор для проведения иммуноблота RIDA® AllergyScreen A2442 Панель №4 (педиатрическая), включающий 20 основных аллергенов: пищевые - аллергены коровьего молока (α -лактальбумин, β -лактальбумин, казеин, бычий сывороточный альбумин), аллергены яичного белка и желтка, соя, морковь, картофель, пшеничная мука, фундук, арахис, клещи домашней пыли - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, бытовые аллергены - шерсть кошки, шерсть собаки, аллергены плесневых грибов - *Alternaria alternata*, пыльцевые аллергены - береза, смесь трав. Критерием положительной специфической сенсibilизации считали повышение уровня специфического иммуноглобулина IgE при уровне выше порогового,

более 0,35IU/мл согласно инструкции производителя. (неплохо ссылку на 1-2 работы авторов из РФ, уже использовавших метод)

Статистическую обработку данных проводили с помощью критерия Стьюдента для качественных признаков.

Результаты

По данным личного аллергологического анамнеза у пациентов с атопическим дерматитом наблюдали увеличение частоты случаев бронхиальной астмы с возрастом с 3,3% среди детей младенческого возраста до 10,6% среди пациентов старшего возраста; аллергического ринита с 3,2% среди детей до 14,9% среди взрослых (Табл.1). Среди пациентов контрольной группы не было случаев бронхиальной астмы и аллергического ринита.

Семейный анамнез по аллергологическим заболеваниям считали отягощенным в том случае, если пациент указывал случаи бронхиальной астмы, аллергического ринита, отека Квинке, крапивницы, аллергических реакций на пищевые продукты, лекарства у родственников первой и второй линий родства. Семейный анамнез по аллергологическим заболеваниям был отягощен в 43,3%, 38,7%, 36,2%, 20,0% ($p < 0.05$) случаев пациентов 1,2,3,4 групп (Табл.1).

Здесь и далее заголовки предшествуют таблице, в сетку не входят.

Среди всех случаев пищевой аллергии наиболее частой причиной были цитрусовые в 36,7% случаев, в 26,7% - шоколад, в 16,7% - молоко. Со слов родителей, пациенты первой группы имели аллергию на молочные смеси, овощной прикорм, цитрусовые, морковь, второй группы - молочные смеси, в единичных случаях на томаты, киви, рыбу. Пациенты третьей группы в единичных случаях отмечали реакции на молоко, виноград, клубнику, облепиху, персики, киви, черешню, арбуз, томаты, пищевые добавки, мед. Пациенты контрольной группы имели аллергические реакции на кока-колу, куриное яйцо.

Пациенты третьей группы чаще указывали непереносимость лекарственных средств по сравнению с пациентами первой и второй групп ($p < 0,005$) (Табл.1). Среди всех аллергических реакций на лекарственные средства в 20% пациенты отмечали непереносимость препаратов пенициллинового ряда. Кроме этого, у пациентов первой группы были реакции при применении нифуроксазид, бактериофага, ибупрофен, у пациентов третьей группы - азитромицина, фторхинолонов, гексетидин глицина, никотиновой кислота, фи-

Таблица 1. Клиническая характеристика аллергического статуса у обследованных пациентов, %

	Группа 1 n=31	Группа 2 n=30	Группа 3 n=47	Группа 4 n=25
Личный аллергологический анамнез				
Бронхиальная астма	3,3	6,5	10,6	-
Аллергический ринит	-	3,2	14,9	-
Отек Квинке	-	3,2	6,4	4,0
Крапивница	-	-	4,3	8,0
Пищевая аллергия	10,0	32,3	27,7	16,0
Лекарственная непереносимость	6,6	3,2	25,5	20,0
Семейный аллергологический анамнез				
Атопический дерматит у членов семьи	26,7	19,4	14,9	-
Другие аллергические заболевания у членов семьи	36,7	22,6	25,5	20,0

топрепаратов. У пациентов контрольной группы была аллергия на гентамицин, димедрол (изменить либо на генерические названия, либо давайте в кавычках согласно торговым наименованиям).

Полученные данные аллергологического анамнеза у пациентов являются субъективными, полученные со слов пациентов или родителей. Для объективной оценки аллергологического статуса больных использовали уровень общего и специфического иммуноглобулинов Е.

Повышение уровня общего иммуноглобулина среди пациентов с атопическим дерматитом наблюдали в 55,5%, 64,3%, 52,4% случаев в 1,2,3 группах, достоверно чаще по сравнению с пациентами контрольной группы – 17,3% ($p < 0,01$).

Уровень общего иммуноглобулина IgE у пациентов с атопическим дерматитом соответствовал возрастным нормам примерно в половине случаев среди пациентов первой группы и примерно в трети случаев среди пациентов второй и третьей групп. В контрольной группе у 82,7% пациентов уровень общего иммуноглобулина соответствующего нормальным значениям (Табл. 2) В половине случаев среди пациентов с атопическим дерматитом наблюдали повышение уровня IgE в 5 раз и более – в 44,4%, 50,0%, 52,4%, что было значительно чаще, чем в контрольной группе – 4,3% ($p < 0,01$). Умеренное повышение общего иммуноглобулина до 5 раз наблюдали в единичных случаях – 11,1%, 14,3%, 9,5%, 13,0% пациентов 1,2,3,4 групп.

Повышение уровней IgE - антител наблюдали у 60,0%, 57,1%, 50,0% и 35,3% пациентов 1,2,3 и контрольной групп. Только у 4,5% пациентов с атопическим дерматитом, которые имели значительное повышение уровня общего иммуноглобулина (429 МЕ/мл), наблюдали отсутствие повышения уровня специфических иммуноглобулинов.

Среди пациентов первой группы наиболее значимыми были повышение уровней к эпителию и шерсти домашних животных – 60,0%, к молоку – 50,0%, бета-лактоглобулину, казеину и яичному белку – 30,0%. Среди пациентов второй группы в 37,5% определялись повышенные уровни антител класса Е, специфичных к альфа-лактоглобулину и молоку, и в 28,6% случаев – к казеину. У пациентов третьей группы в 27,8% случаев наблюдали повышение частоты обнаружения иммуноглобулина Е к шерсти и эпителию собаки, в 16,7% к казеину. Среди пациентов 3 группы в 11,1% случаев наблюдали специфическую сенсибилизацию к молоку, которая соответствовала данному показателю в контрольной группе. К остальным пылевым и пищевым аллергенам у пациентов старшего возраста наблюдали сенсибилизацию в единичных случаях. У пациентов контрольной группы наблюдали повышение уровня специфических иммуноглобулинов в единичных случаях, преимущественных аллергенов выявлено не было (Табл.3).

В третьей группе частота специфической сенсибилизации к пищевым продуктам не отличалась от данных, полученных в контрольной группе.

Обсуждение

Распространенность пищевой аллергии у пациентов с атопическим дерматитом составляет от 40 до 90% по данным разных авторов, среди пациентов с детской формой – 8,3% [10, 11]. По полученным нами данным – пищевая аллергия была у 10,0%, 32,3%, 27,7% пациентов младенческого, детского и старшего возраста.

Важно учитывать, что среди всех больных атопическим дерматитом с проявлениями пищевой аллергии только 30-40% имеют специфическую сенсибилизацию, подтвержденную иммунофер-

Таблица 2. Характер повышения уровня общего иммуноглобулина IgE у обследованных пациентов, %

Группа	Норма	Повышение до 5 раз	Повышение в 5 раз и более
Группа 1, n=31	44,4	11,1	44,4
Группа 2, n=30	35,7	14,3	50,0
Группа 3, n=47	38,1	9,5	52,4
Группа 4, n=25	82,7	13,0	4,3

Таблица 3. Частота выявления специфической сенсibilизации у обследованных пациентов, %

Аллерген	Группа 1 n=31	Группа 2 n=30	Группа 3 n=47	Группа 4 n=25
Аэроаллергены				
Клещи домашней пыли	-	7,1	16,6	23,6
Береза - пыльца	10,0	7,1	5,6	5,9
Смесь трав - пыльца	-	-	11,1	11,8
Грибок <i>Alternaria alternata</i>	-	7,1	11,1	11,8
Бытовые аллергены				
Эпителий и шерсть домашних животных (кошка, собака)	60,0	14,2	27,8	5,9
Пищевые аллергены				
Молоко и молочные продукты				
Молоко	50,0	35,7	11,1	11,8
А-лактоглобулин	10,0	35,7	11,1	5,9
В-лактоглобулин	30,0	7,1	-	-
Казеин	30,0	28,6	16,7	11,8
Яйцо-белок	30,0	-	5,6	11,8
Яйцо-желток	-	-	-	5,9
Альбумин бычьей сыворотки	10,0	-	-	-
Овощи				
Морковь	20,0	-	-	5,9
Картофель	10,0	-	-	5,9
Соя - бобы	-	-	-	-
Орехи и злаковые				
Пшеница - мука	20,0	7,1	5,6	11,8
Фундук	20,0	-	-	11,8
Арахис	10,0	-	-	-

ментным анализом, пищевой провокацией в условиях двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования [12]. Указываемые пациентами пищевые аллергены субъективны. При проведении иммуноферментного анализа в большинстве случаев не наблюдают специфической сенсibilизации к указываемым пациентами аллергенами. В то же время, выявляемые лабораторным способом аллергены указывают на существующую скрытую специфическую сенсibilизацию.

Наиболее частой причиной пищевой аллергии у пациентов с атопическим дерматитом является

молоко и молочные продукты. Коровье молоко является наиболее аллергенным пищевым продуктом. Повышение жирности молока и увеличение содержания белка усиливает его аллергенные свойства. По разным данным частота сенсibilизации составляет от 8,4 до 41,2% [13,14]. Среди больных атопическим дерматитом младенческого и детского возраста сенсibilизацию к молоку наблюдали в 50,0%, 35,7% случаев. Отмечали сохранение сенсibilизации к молоку у взрослых в 11,1%, но эти результаты были сопоставимы по частоте с пациентами контрольной группы – 11,8%. По результатам других работ сенсibil-

лизация к белкам коровьего молока и казеину у младенцев с тяжелым течением атопического дерматита составляет до 92,3% [15].

Однако наиболее аллергенными свойствами обладают белковые фракции. В коровьем молоке содержится от 2,8 до 4,1г белка на 100 мл. Бета-лактоглобулин коровьего молока считается наиболее аллергенным, особенно для детей, так как он отсутствует в женском молоке. Частота аллергических реакций на бета-лактоглобулин составляет 60-70% [16]. По полученным нами данным – сенсibilизацию к бета-лактоглобулину наблюдали у 30,0% пациентов младенческого возраста, реже, по сравнению с пациентами детского возраста – 7,1%. Среди пациентов детского возраста, чаще наблюдали сенсibilизацию к альфа-лактоглобулину – 35,7%.

По результатам нашего исследования 60,0% больных атопическим дерматитом младенческого возраста имели сенсibilизацию к эпителию и шерсти кошки и собаки. Вопрос о необходимости соблюдения гипоаллергенного быта является обсуждаемым. Так, влияние пренатального контакта матери с фермерскими животными достоверно снижает в половину риск возникновения атопического дерматита у детей [17]. Согласно европейским рекомендациям, экспозиция аэроаллергенов должна быть минимальной [18]. Сенсibilизация к эпителию и шерсти животных в контрольной группе была ниже (5,9%), при сравнении с больными атопическим дерматитом старшего возраста (27,8%) ($p < 0,01$).

Сенсibilизация к яйцу и аэроаллергенам, выявляемая в раннем возрасте у детей с атопическим дерматитом, является убедительным фактором риска развития бронхиальной астмы. При аллергии на белок куриного яйца иногда выявляется одновременно непереносимость куриного мяса и повышенная чувствительность к перу подушки. Белок ветеллин, содержащийся в желтке яйца, характеризуется менее выраженными аллергенными свойствами. Иногда наблюдается избирательная непереносимость белка или желтка яиц [16]. По нашим данным сенсibilизацию к куриному белку имели 30,0% у пациентов

младенческого возраста. Сенсibilизации к яичному желтку не выявили ни в одном случае среди пациентов с атопическим дерматитом, только в 5,9% пациентов контрольной группы.

Сенсibilизация к аэроаллергенам больше характерна для пациентов с подростковой и взрослой формами атопического дерматита [19]. По данным литературы самым частым аэроаллергеном среди больных атопическим дерматитом в возрасте от 3 до 6 лет является клещ домашней пыли *Derm.farinae* [20]. По полученным данным сенсibilизацию к клещам домашней пыли наблюдали чаще у пациентов с детской и взрослой формами – 7,10% и 16,6% соответственно, сенсibilизацию к пыльце березы наблюдали в 10,0%, 7,1%, 5,6% случаев у пациентов всех трех групп.

Среди пищевых продуктов значимыми аллергенами были морковь, картофель, пшеница, одни из продуктов, вводимых в качестве прикорма детям младенческого возраста.

У 30,0% больных атопическим дерматитом младенческого возраста наблюдали сенсibilизацию к орехам – фундуку и арахису. Орехи не являются основным продуктом питания среди детей или вводимым продуктом для прикорма, но возможно добавление орехов в пищевые продукты в качестве ароматизаторов или добавок.

Распределение аллергических и неаллергических форм атопического дерматита по уровню общего иммуноглобулина соответствовало данным, полученными в других исследованиях [3]. В 44,4%, 35,73%, 38,1% случаев уровень общего иммуноглобулина был в пределах возрастной нормы, что соответствовало неаллергической форме атопического дерматита. Выраженное повышение уровня общего иммуноглобулина (в 5 раз и более) наблюдали в 44,4%, 50,0%, 52,4% среди пациентов с атопическим дерматитом, значительно реже, чем у пациентов контрольной группы.

Таким образом, специфическая сенсibilизация при атопическом дерматите изменяется с возрастом и у пациентов старше 16 лет не отличается от сенсibilизации у пациентов с неаллергическими дерматозами.

Литература

1. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 3: 61-73.
2. Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М. Типы течения атопического дерматита у детей. Взаимосвязь клинических проявлений и лабораторных иммунологических

параметров. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003; 3:71-74

3. Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., De Guzman Strong C. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):361-370.

4. Zheng, T., Yu J., Oh M.H., Zhu, Z. The atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma (review). *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2011; 3(2):67-73.
5. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: современная диагностика и лечение. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001; 4: 39-63.
6. Voisin C., Sardella A., Bernard A. Risks of new-onset allergic sensitization and airway inflammation after early age swimming in chlorinated pools. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2014; 217(1):38-45.
7. Manam S., Tsakok T., Till S., Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):423-429. doi: 10.1097/ACI.0000000000000095.
8. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Денисова С.Н., Ворожко И.В., Моносова О.Ю., Кириллова О.О., Тимофеева А.М. Маркеры апоптоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом и оценка эффективности диетотерапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2013; 2:32-37.
9. Just J., Deslandes-Boutmy E., Amat F., Desseaux K., Nemni A., Bourrat E. et al. Natural history of allergic sensitization in infants with early-onset atopic dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 doi: 10.1111/pai.12287.
10. Lee C.H., Kim H.O., Cho S.I., Kim J.H., Chung B.Y., Cho H.J. et al. Food Hypersensitivity in patients with childhood atopic dermatitis in Korea. *Ann Dermatol* 2013; 25(2):196-202.
11. Kwon J., Kim J., Cho S., Noh G., Lee S.S. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutrition Research and Practice*. 2013;7(2):115-121.
12. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2013; 3:36-46.
13. Белицкая М.Ю., Конь И.Я., Короткова Т.Н. Иммунологические показатели грудного молока у кормящих женщин, имеющих детей с атопическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (4): 45-49.
14. Bergmann M.M., Caubet J.C., Boguniewicz M., Eigenmann P.A. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):22-28. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.005.
15. Маланичева Т.Г., Бареева Л.А. Особенности диетотерапии при тяжелых формах атопического дерматита у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (6) 79-82.
16. Асирян Е.Г., Корреляционные связи между специфическими антителами к пищевым аллергенам у детей с атопическим дерматитом. *Вестник ВГМУ*. 2010; 9 (1): 1-6.
17. Roduit C., Wohlgensinger J., Frei R., Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127(1) :179-185.
18. Schneider L., Tilles S., Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013:295-299.
19. Liu F.T., Goodarzi H., Chen H.Y. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):298-310.
20. Kim E.J., Kwon J.W., Lim Y.M., Yoon D., Seo J.H., Chang W.S., et al. Assessment of total/specific IgE levels against 7 inhalant allergens in children aged 3 to 6 years in Seoul, Korea. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(3):162-169.

Сведения об авторах:

- Н.Г. Ильина – ординатор 2-го года обучения Медицинского факультета НГУ. контактный адрес электронной почты - miss.natalia-makarova@ya.ru, +79529256610
- И.Г. Сергеева – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Медицинского факультета НГУ, директор Центра постдипломного медицинского образования.
- Ю.М. Криницына – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Медицинского факультета НГУ.
- М.Ю. Денисов – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Медицинского факультета НГУ.

Поступила 23.10.2014 г.