

УДК 616.5-002+613.2]-021.3-085+615.874.2

DOI: 10.14427/jipai.2023.4.6

Лечение больных пищевой аллергией, страдающих атопическим дерматитом, с применением разрешительно-элиминационной диеты

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина, К.Е. Ткаченко

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк

Treatment of patients with atopic dermatitis and concomitant food allergy with permissive-elimination diet

A.S. Prilutskiy, Yu.A. Lygina, K.E. Tkachenko

Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

Аннотация

Цель – оценить эффективность и безопасность разрешительно-элиминационной диеты в комплексном лечении и без, динамику уровней интерлейкинов, IgE, эозинофилов у больных пищевой аллергией, страдающих атопическим дерматитом.

Методы. Обследованы 113 пациентов с пищевой аллергией, сочетающейся с атопическим дерматитом. В динамике наблюдения рассчитан индекс SCORAD и другие клинические показатели, уровни IgE, интерлейкинов 4, 5, 13, эозинофилов, СОЭ. Проведён статистический анализ. *Результаты.* Разрешительно-элиминационная диета в составе комплексного лечения улучшает ($p < 0,05-0,01$) SCORAD, дерматологический индекс, увеличивает продолжительность ремиссии, частоту регистрации нормальных индексов массы тела, достоверно снижает использование топических глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, концентрации IgE, интерлейкинов 4, 5, 13, уровни эозинофилов, показатели СОЭ. Изолированное применение разрешительно-элиминационной диеты и эмолентов обеспечивает у 25% пациентов ремиссию болезни. Показан положительный эффект применения глицина и альфа-2b интерферона.

Выводы. Достоверно доказана эффективность и безопасность применения индивидуальной разрешительно-элиминационной диеты, гриппферона и глицина.

Ключевые слова

Пищевая аллергия, атопический дерматит, диета, цитокины, лечение.

Введение

Пищевая аллергия (ПА) и атопический дерматит (АтД) в настоящее время представляют собой важные проблемы мирового здравоохранения. Распространённость их в последние десятилетия

Summary

The aim is to evaluate effectiveness and safety of a permissive-elimination diet alone and combined with standard treatment, the dynamics of interleukin, IgE, eosinophil levels in patients with atopic dermatitis and concomitant food allergy.

Methods. 113 patients with food allergies and atopic dermatitis were examined. During the follow-up period, SCORAD and other clinical indicators, levels of IgE, IL 4, 5, 13, eosinophils, ESR were calculated at various timepoints. A statistical analysis was carried out.

Results. Permissive-elimination diet as part of complex treatment improves ($p < 0.05-0.01$) SCORAD, dermatological index, increases the duration of remission, the frequency of registration of normal body mass indices, allows for a significant reduction in the use of topical glucocorticosteroids, antihistamines, lowers IgE concentrations, interleukins 4, 5, 13, eosinophil levels, ESR indicators. Permissive elimination diet and emollients alone ensure remission of the disease in 25% of patients. The positive effect of the use of glycine and alpha-2b interferon is shown.

Conclusions. The effectiveness and safety of the use of an individual permissive elimination diet, alpha-2b interferon and glycine have been proven.

Keywords

Food allergy, atopic dermatitis, diet, cytokines, treatment.

растёт как среди детского населения, так и среди взрослых [1,2]. Заболевание АтД оказывает значительное влияние не только на здоровье, но и на качество жизни пациентов. Частой причиной возникновения и обострения АтД, в особенности

в детском возрасте, являются различные пищевые аллергены. На современном этапе диета с исключением причинно-значимых продуктов занимает одно из важнейших мест среди методов профилактики и лечения ПА и АтД [2,3,4]. Причинно-значимые аллергены-продукты определяются с помощью использования различных методов [4-6], включающих аллергологический анамнез, специфические IgE, кожные и провокационные пробы. Диагностика значимых для пациента пищевых аллергенов и продуктов проводится также с помощью элиминационной диеты.

Ряд цитокинов, главным образом интерлейкины 4, 5 и 13 (IL-4, IL-5, IL-13), играют важную роль в возникновении аллергических реакций при АтД и сенсибилизации к пищевым аллергенам. Также следует отметить участие в патогенезе ПА и АтД эозинофилов. В настоящее время имеется ряд исследований, посвящённых связи указанных и других биологических маркеров с тяжестью течения АтД и динамике их изменений в процессе лечения заболевания, однако они показывают противоречивые результаты [7-9].

Цель. Оценить эффективность и безопасность индивидуальной разрешительно-элиминационной диеты (РЭД), в том числе в комплексе лечебно-профилактических мер, при пищевой аллергии, сочетающейся с атопическим дерматитом, динамику клинических проявлений, изменения лекарственной терапии, различных цитокинов, общего IgE (tIgE), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), роста и веса у данных пациентов.

Методы

Нами проанкетировано и обследовано 113 пациентов, у которых выявлена ПА в сочетании с АтД (медиана возраста $3,0 \pm 1,08$ года). Большинство из них составили 105 детей (92,9%) в возрасте от 2 месяцев до 13 лет. Медиана возраста составила $2,9 \pm 0,37$ года. В исследование также были включены 8 взрослых лиц, страдающих сочетанием вышеуказанных заболеваний (7,1%). Медиана их возраста равнялась $31,0 \pm 5,07$ лет. Отбор пациентов в исследование производился методом случайной выборки с учётом критериев включения и исключения. Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие ПА; 2) установленный клинический диагноз АтД; 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: 1) тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации; 2) системные инфекционные заболевания; 3) аллергенспецифическая иммунотерапия в анамнезе; 4) несогласие паци-

ента на участие в исследовании. Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (протокол №44/5-1 от 25.06.2020 г.). Диагноз ПА устанавливался комплексом методов, исходя из истории болезни, данных аллергического анамнеза, высокой концентрации общего IgE, наличия аллергических реакций на пищевые аллергены и повышенного уровня специфических IgE антител к пищевым продуктам и /или положительных прик-тестов, в т.ч. со свежими фруктами, овощами [4,10] согласно международным требованиям. Для диагностики ПА также применялась пробная элиминационная диета [4,10].

Диагноз АтД устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1,11]. Определение степени тяжести заболевания осуществлялось с помощью подсчёта индекса SCORAD. Значения его менее 25 баллов расценивались как показатели лёгкой степени тяжести АтД. Средней степени тяжести течения болезни соответствовали 25–50 баллов, а при уровнях SCORAD > 50 баллов диагностировали тяжёлый АтД. По результатам проведённых лабораторных и клинических исследований каждому пациенту в составе комплексной терапии подбиралась индивидуальная РЭД.

Для подбора индивидуальной РЭД применялся комплекс методов, включающий определение максимально возможного перечня разрешённых продуктов для использования в диете. При этом анализировались анамнестические и клинические данные, которые могли помочь в определении данного перечня, на основании отсутствия связи обострений с конкретными продуктами или наличия клинического улучшения течения заболевания на фоне использования их. Кроме того, выяснялись продукты, с которыми пациент и/или его родители связывали появление симптомов заболевания, его рецидивы. Перечень тестируемых продуктов определялся индивидуально, учитывая возрастные ограничения рациона, пищевые предпочтения пациентов. Вероятные разрешённые продукты для диеты определялись, исходя из отсутствия диагностически значимых уровней специфических IgE-антител, и/или кожных тестов (прик-, прик+прик-тестов). В исследованиях ряда зарубежных авторов показана большая прогностическая значимость определения отсутствия аллергии при отсутствии

сенсibilизации, чем определение её исходя из наличия специфических IgE антител и прик-тестов. Для полноценного замещения продуктов и обеспечения широты рациона используемых в диете продуктов исследовались различные сорта их, например, овощей и фруктов, до 8 видов мясных продуктов, рыбы и др. [5,6].

Наблюдение пациентов с их анкетированием включало вопросы о соблюдении/несоблюдении общей гипоаллергенной или индивидуально подобранной нами РЭД, особенностях ухода за кожей с использованием эмоленгов, медикаментозного лечения атопического дерматита, количестве дней ремиссии АтД за определённый период (3 или 6 месяцев). При необходимости индивидуально подбирался гипоаллергенный режим. При оценке медикаментозной антиаллергической терапии определялось количество используемых препаратов: топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и антигистаминных препаратов (АГП). Оценка приёма их проводилась с учётом возрастной дозировки, кратности приёма их в сутки и продолжительности применения за указанный период. Производился расчёт среднемесячных индексов использования ТГКС и АГП, отражающий количество доз препарата, полученных пациентом за 1 месяц. Также рассчитывалась среднемесячная продолжительность ремиссии АтД (количество дней за 1 месяц).

Для оценки гармоничности физического развития и нутритивного статуса у пациентов оценивался индекс массы тела (ИМТ) с процентилями [12,13]. Все обследованные больные были консультированы врачом-диетологом с целью оценки полноценности их рациона питания и соответствия антропометрических показателей возрастной норме в начале и динамике лечения.

У обследованных пациентов был рассчитан дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) [14]. Для детей в возрасте до 4 лет использовался дерматологический индекс качества жизни у младенцев (The Infants' Dermatitis Quality of Life Index, IDQOL) [15], в возрасте с 4 до 16 лет – детский ДИКЖ (The Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) [16].

В соответствии с имеющимися данными о наличии у части больных частых интеркуррентных инфекций нами была выделена подгруппа пациентов (20 человек), которые получали в составе комплексной терапии гриппферон и глицин. Глицин был назначен в связи с полученными нами данными о влиянии на прогрессирование аллергии стресса военной обстановки, наличием тревожности, трудностей засыпания у наших пациентов. В

данной подгруппе лиц были рассчитаны показатели исследованных биомаркеров и эффективность лечения, проведены сравнения с подгруппой лиц, не получавших данные препараты, через 6 месяцев наблюдения. Гриппферон использовался курсами в течение 2 недель ежедневно 2 раза в день, затем через день в течение 2 месяцев. Повторные курсы его далее продолжались раз в 2-3 дня в течение 3 месяцев. В летние месяцы, при отсутствии заболеваемости, контактов с больными респираторными заболеваниями делались перерывы, применялся режим приёма препарата по требованию. В случаях контакта с лицами, заболевшими интеркуррентными инфекциями, применение препарата интенсифицировалось. При начале инфекции применялись лечебные дозы. Глицин у пациентов применяли в возрастных дозировках курсами по 30 дней с перерывом в 1-2 месяца.

Исследование уровня общего IgE, sIgE (МЕ/мл), IL-4, IL-5, IL-13 (пг/мл) в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментных тест-систем (Донецк, ООО «Укрмед-Дон», ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»), характеризующихся высокой аналитической чувствительностью [17], с использованием иммуноферментного анализатора LabLine-022 Awareness Technology (США). Подсчёт лейкоцитарной формулы и абсолютного количества эозинофилов осуществлялся с использованием гематологического анализатора Swelab Alfa (Швеция). Референсные значения возрастных уровней общего IgE, sIgE, IL-4, IL-5, IL-13, удельного веса (1-5%) и абсолютного количества эозинофилов в периферической крови определялись исходя из данных литературных источников, в том числе и наших исследований [17,18].

Повторная оценка индексов SCORAD, ДИКЖ (113 пациентов), уровней общего IgE, IL-4, IL-5 (46 пациентов), IL-13 (45 пациентов), СОЭ, абсолютного количества и удельного веса эозинофилов (57 пациентов) проводилась через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Также проводился повторный расчёт среднемесячных индексов использования пациентами ТГКС и АГП, оценивалась среднемесячная продолжительность ремиссии заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ «MedStat» [19]. Расчёт размера выборки показал, что количество отобранных в исследование пациентов достаточно для статистических исследований. Непараметрический анализ исследуемых показателей включал расчёт

медианы (Me), её ошибки ($\pm m$), левого и правого 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для парных сравнений связанных выборок использован Т-критерий Вилкоксона. Для множественных сравнений показателей применялись ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса и критерий Данна. Сравнение частоты показателя для подгрупп осуществлялось при помощи углового преобразования Фишера с учётом поправки Йейтса. Для парных сравнений независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. На основании различий данных, установленных при первом обращении и через 3 и 6 месяцев наблюдения, рассчитаны показатели дельта (Δ) SCORAD, Δ IL-4, Δ IL-5, Δ IL-13. Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла (τ). Сила корреляционных связей оценивалась согласно критериям шкалы Чеддока. Учитывались значения $\tau \geq 0,3$, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведённый клинический осмотр и анкетирование при первом обращении исследуемой группы пациентов с ПА и АтД установило у 52 больных лёгкое течение АтД. У 52 человек (46,0 \pm 9,18%) наблюдалось среднетяжёлое, а у 9 (8,0 \pm 4,97%) пациентов – тяжёлое течение болезни. На момент обследования 91 больной (80,5 \pm 7,31%) соблюдал общую гипоаллергенную диету с исключением облигатных аллергенов (молоко, орехи, цитрусовые, яйца, рыба и др.), которая была назначена их лечащими врачами или определялась самими пациентами или их родителями. Кроме того, пациенты не употребляли продукты, с которыми связывали обострения АтД, возникновение аллергических реакций немедленного типа.

Сравнение данных до назначенного нами лечения и результатов через 3 и 6 месяцев наблюдения позволило установить стабильное снижение ($p < 0,01$) тяжести АтД, выраженное количественно через индекс SCORAD (табл. 1). Следует отметить, что при назначении обследуемым вначале пробной РЭД и коррекции лечения клинически улучшение, как правило, наблюдалось в течение 10-14 дней. В дальнейшем назначенная РЭД продолжалась. Не было зарегистрировано ни одного случая ухудшения состояния обследуемых. Анализ показал, что через 3 месяца наблюдения с назначением индивидуальной РЭД в составе комплексного лечения, а у части лиц и без него, значение SCORAD снизилось с 24,9 до 6,5 баллов (в 3,8 раза). Дальнейшее улучшение клинического состояния пациентов было отмечено также

($p < 0,01$) при сравнении результатов SCORAD через 6 месяцев лечения с вышеупомянутым предыдущим периодом (через 3 месяца терапии). Кроме того, у наблюдаемых пациентов на фоне использования вышеуказанных индивидуально назначаемых методов лечения было определено стойкое увеличение продолжительности ремиссии АтД. Статистически значимые различия ($p < 0,01$) количества дней ремиссии по сравнению с первым обращением были зарегистрированы как через 3, так и через 6 месяцев от начала лечения.

Исследование динамики дерматологического индекса качества жизни пациентов также показало достоверное ($p < 0,01$) снижение значений этого показателя в процессе лечения при наблюдении через 3 и 6 месяцев после обращения, с улучшением клинического состояния в 6 месяцев ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущим периодом наблюдения.

Необходимо отметить, что длительная и стойкая ремиссия АтД у части пациентов была достигнута применением ими только индивидуальной РЭД, назначенной на основании комплекса результатов, в том числе лабораторного обследования, и средств для ухода за кожей (эмолентов). Так, через 3 месяца от начала лечения стойкая ремиссия была зарегистрирована у 23 пациентов (20,4%), которые придерживались РЭД без использования ТГКС или АГП. При этом до начала индивидуальной РЭД у 15 человек отмечалась лёгкая степень тяжести течения АтД, у 8 – среднетяжёлая. Через 6 месяцев наблюдения число пациентов, использующих только РЭД и средства ухода за кожей, возросло до 29 человек (25,7%), при этом 16 пациентов при первом обращении имели лёгкую степень тяжести АтД, 12 – среднетяжёлую, и 1 – тяжёлую форму заболевания.

Параллельно со снижением степени тяжести АтД при сравнении среднемесячных индексов использования ТГКС было выявлено достоверное ($p < 0,01$) снижение потребности больных в применении этих препаратов через 3 месяца от начала лечения, включающего индивидуальную РЭД (табл. 2). Статистически значимое ($p < 0,01$) снижение потребности в ТГКС сохранялось и через 6 месяцев наблюдения, при наличии достоверного уменьшения потребности в данных препаратах в сравнении с аналогичными показателями через 3 месяца терапии. При исследовании потребности в АГП было установлено, что через 3 месяца достоверного снижения индекса использования их в сравнении с началом наблюдения зарегистрировано не было. Однако через 6 месяцев наблюдения у пациентов установлено статистически значимое ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) сниже-

ние потребности и в АГП в зависимости от срока сравнения (соответственно с показателем до начала РЭД и через 3 месяца её использования).

При исследовании ИМТ у наблюдаемых пациентов при первом обращении, через 3 и 6 месяцев лечения установлено, что частота отклонений от нормы этого показателя в начале наблюдения у них составила 30,1% (34 человека). При этом 14 человек имели недостаток массы тела, у 10 зарегистрирован избыточный вес и ещё у 10 – ожирение. Через 3 месяца отклонения от нормы отмечались у 16 человек (14,2%), а через 6 месяцев – у 9 (8,0%). Установлено достоверное ($p < 0,001$) снижение частоты отклонений ИМТ от нормы в ходе лечения. Необходимо отметить, что все наблюдаемые пациенты через 6 месяцев лечения были обследованы врачом-диетологом. Получено заключение, что у 92,1% больных нутритивный статус и рацион питания, а также антропометрические показатели соответствуют возрастным нормам.

Следует отметить, что при назначении индивидуальной РЭД мы достоверно расширяли рацион питания больных (количество разрешённых для употребления продуктов). Так, среднее количество ($Me \pm m$) употребляемых продуктов питания до начала лечения составляло $31,0 \pm 1,51$, а после назначения диеты – $51,0 \pm 2,55$ ($p < 0,001$). При этом у некоторых пациентов перечень употребляемых продуктов вначале был очень ограниченным, так как они придерживались диеты с исключением облигатных аллергенов, назначенной в том числе самостоятельно. При этом пациенты или их родители часто не могли клинически установить ни один из причинных пищевых продуктов, в том числе в связи с постоянным, упорным течением АтД. Так, у 9 человек с тяжёлым течением АтД количество употребляемых продуктов питания при соблюдении эмпирической гипоаллергенной диеты до начала лечения составляло от 5 до 11, а после назначения индивидуальной РЭД количество разрешённых для употребления продуктов выросло до 24–32.

В динамике наблюдения пациентов с ПА, страдающих АтД, нами было установлено (табл. 3) достоверное снижение уровня IgE, IL-4, 5, СОЭ ($p < 0,05$) и IL-13, эозинофилов ($p < 0,01$) через 3 месяца лечения. Через 6 месяцев терапии показатели оставались сниженными: IgE ($p < 0,05$); IL-4, 5, 13, эозинофилы, СОЭ ($p < 0,01$). Концентрация IL-13 снижалась ($p < 0,01$) при этом в сравнении с аналогичным показателем через 3 месяца наблюдения более чем в 2 раза.

Важно указать, что при исследовании корреляционных зависимостей тяжести течения АтД и

биомаркеров аллергии у обследованных пациентов в динамике терапии было установлено наличие корреляции индекса SCORAD до начала лечения с уровнями IL-4 ($\tau = 0,302$, $p < 0,05$), IL-5 ($\tau = 0,308$, $p < 0,05$) и IL-13 ($\tau = 0,432$, $p < 0,05$) в сыворотке крови. Следует отметить, что связь индекса SCORAD и концентрации IL-5 выявлялась и через 6 месяцев наблюдения ($\tau = 0,323$, $p < 0,05$). При этом также регистрировались ассоциации Δ SCORAD с первого обращения до 3 месяцев наблюдения с Δ IL-4 за аналогичный период ($\tau = 0,303$, $p < 0,05$). Также необходимо отметить достоверные связи Δ SCORAD с первого обращения до 6 месяцев наблюдения с Δ IL-5 за указанный период ($\tau = 0,384$, $p < 0,05$). Выявлены корреляционные связи Δ SCORAD с Δ IL-13 с первого обращения до 3 месяцев наблюдения ($\tau = 0,385$, $p < 0,05$), с 3 до 6 месяцев ($\tau = 0,313$, $p < 0,05$), с первого обращения до 6 месяцев ($\tau = 0,534$, $p < 0,05$).

В ходе исследования была выделена подгруппа из 20 человек, в комплекс лечения которых были включены гриппферон и глицин. Установлено наличие статистически значимых различий между отдельными показателями при первом обращении и через 6 месяцев от начала наблюдения (табл. 4). Так, в динамике наблюдения было зарегистрировано увеличение продолжительности ремиссии ($p < 0,05$) при применении гриппферона и глицина по сравнению с подгруппой пациентов, не принимавших их. Выявлены также статистически значимые более низкие концентрации общего IgE ($p < 0,05$), IL-4 ($p < 0,05$), IL-5 ($p < 0,05$), IL-13 ($p < 0,01$) у больных, использовавших гриппферон и глицин в составе комплексной терапии.

Элиминационные диеты, основанные на различных стратегиях исключения – эмпирические и целевые (с исключением причинно-значимых аллергенов), показали достаточно высокую эффективность в терапии ПА и АтД [2,20]. Однако данные об эффективности элиминационных диет в лечении АтД являются противоречивыми. Так, метаанализ влияния элиминационных диет на течение АтД, проведённый P. Ouykman et al. (2022) на основании 10 рандомизированных контролируемых исследований, показал незначительное снижение индекса SCORAD, интенсивности зуда и нарушения сна у детей. Не было выявлено достоверных различий в подгруппах, основанных на различных (эмпирическая или контролируемая тестированием диета с учётом специфической пищевой сенсibilизации) стратегиях исключения [9]. Вместе с тем работа K.V. Barros et al. (2017) демонстрирует, что при исключении из рациона причинно-значимого аллергена

Таблица 1. Показатели SCORAD, дерматологического индекса качества жизни и продолжительность ремиссии у пациентов с пищевой аллергией и atopическим дерматитом в динамике лечения, включающего индивидуальную разрешительно-элиминационную диету

| Сроки наблюдения | N | SCORAD (баллы) | Длительность ремиссии (дней в месяц) | ДИКЖ (баллы) |
|------------------|-----|---|---|--|
| | | Me±m (95% ДИ) | Me±m (95% ДИ) | Me±m (95% ДИ) |
| Первое обращение | 113 | 24,9±1,73 ^{**} (21,4; 27,0) | 14,0±1,15 ^{**} (10,0; 15,0) | 5,0±0,62 ^{**} (3,0; 6,0) |
| Через 3 месяца | 113 | 6,5±0,96 ^{***} (3,7; 7,4) | 25,3±0,82 (25,0; 26,7) | 1,0±0,29 ^{****} (0,0; 2,0) |
| Через 6 месяцев | 113 | 0,0±0,64 (0,0; 3,5) | 27,6±0,46 (26,5; 28,3) | 0,0±0,21 (0,0; 1,0) |

Примечание: N – количество обследованных, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни; * – p<0,01 при сравнении данных первого обращения и результатов через 3 месяца; ** – p<0,01 при сравнении данных первого обращения и результатов через 6 месяцев; *** – p<0,01 при сравнении результатов обследования через 3 и 6 месяцев; **** – p<0,05 при сравнении результатов обследования через 3 и 6 месяцев.

Таблица 2. Потребность в топических глюкокортикостероидах и антигистаминных препаратах у пациентов с пищевой аллергией, сочетающейся с atopическим дерматитом

| Сроки наблюдения | Топические глюкокортикостероиды (доз в месяц) | | Антигистаминные препараты (доз в месяц) | |
|------------------|---|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| | N | Me±m (95% ДИ) | N | Me±m (95% ДИ) |
| первое обращение | 54 | 4,8±1,19 (4,5; 7,0) ^{***} | 90 | 11,0±3,61 (7,0; 15,0) ^{**} |
| через 3 месяца | 54 | 3,0±0,99 (2,3; 4,5) ^{***} | 90 | 10,0±3,79 (7,0; 14,0) ^{****} |
| через 6 месяцев | 54 | 0,0±0,44 (0,0; 1,7) | 90 | 5,0±2,19 (3,5; 10,0) |

Примечание: N – количество обследованных; * – p<0,01 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 3 мес.; ** – p<0,01 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 6 мес.; *** – p<0,01 при сравнении результатов через 3 и 6 месяцев; **** – p<0,05 при сравнении результатов через 3 и 6 месяцев.

Таблица 3. Значения исследованных биомаркеров в динамике лечения пациентов, страдающих пищевой аллергией и atopическим дерматитом

| Исследованные показатели | N | Уровни исследованных биомаркеров – Me±m (95% ДИ) | | |
|---------------------------------|----|--|---|------------------------------|
| | | первое обращение | через 3 месяца | через 6 месяцев |
| Общий IgE (МЕ/мл) | 46 | 161,3±21,4 ^{****} (146,3; 193,2) | 131,3±17,9 (115,9; 149,7) | 128,7±14,4 (114,5; 146,7) |
| IL-4 (пг/мл) | 46 | 26,4±1,74 ^{****} (24,1; 28,8) | 23,2±1,40 (19,7; 24,4) | 21,7±1,40 (17,7; 23,6) |
| IL-5 (пг/мл) | 46 | 16,2±1,75 ^{****} (13,2; 18,4) | 12,7±1,01 (11,4; 14,1) | 11,8±1,07 (9,4; 12,8) |
| IL-13 (пг/мл) | 45 | 26,7±0,94 ^{****} (25,3; 28,1) | 15,0±0,55 ^{****} (14,2; 16,7) | 7,1±0,46 (6,4; 8,8) |
| Эозинофилы (10 ⁹ /л) | 57 | 0,352±0,04 ^{****} (0,306; 0,406) | 0,134±0,03 (0,106; 0,177) | 0,106±0,02 (0,096; 0,149) |
| Эозинофилы (%) | 57 | 5,0±0,41 ^{****} (4,0; 6,0) | 3,0±0,25 (2,0; 4,0) | 3,0±0,23 (2,0; 4,0) |
| СОЭ (мм/ч) | 57 | 10,0±1,17 ^{****} (7,0; 11,0) | 6,0±0,81 (5,0; 8,0) | 5,0±0,70 (4,0; 7,0) |

Примечание: N – количество обследованных; * – p<0,05 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 3 мес.; ** – p<0,01 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 3 мес.; *** – p<0,05 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 6 месяцев; **** – p<0,01 при сравнении данных при первом обращении с результатами через 6 месяцев; ***** – p<0,01 при сравнении данных через 3 и 6 месяцев.

Таблица 4. Длительность ремиссии и уровни биомаркеров у пациентов с пищевой аллергией и atopическим дерматитом при дополнительном использовании гриппферона и глицина

| Показатель (через 6 месяцев терапии) | Группы пациентов | | | | p |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------------|------------|-------|
| | Принимали гриппферон и глицин | | Не принимали гриппферон и глицин | | |
| | N | Me±m | N | Me±m | |
| Длительность ремиссии (дней в месяц) | 20 | 29,2±1,01 | 93 | 26,8±0,53 | <0,05 |
| Общий IgE (МЕ/мл) | 16 | 112,4±14,8 | 30 | 137,4±18,3 | <0,05 |
| IL-4 (пг/мл) | 16 | 18,3±1,52 | 30 | 22,7±2,04 | <0,05 |
| IL-5 (пг/мл) | 16 | 7,1±1,26 | 30 | 11,9±1,46 | <0,05 |
| IL-13 (пг/мл) | 16 | 5,7±0,52 | 29 | 8,2±0,49 | <0,01 |

Примечание: N – количество обследованных; p – уровень статистической значимости.

у детей с аллергией к белку коровьего молока через 4 месяца целевой элиминационной диеты отмечалось достоверное снижение уровней IL-4 ($p=0,001$) и IL-13 ($p=0,001$) в сыворотке крови и уменьшение тяжести АтД [7]. Необходимо отметить, что в исследовании S. Kondo et al. (2001) установлено статистически значимое снижение концентраций сывороточного IL-5 при уменьшении тяжести клинических проявлений АтД в ходе лечения [8]. Исследование B. Niggemann et al. (2001), проведенное среди 73 детей до 1 года с ПА к коровьему молоку и АтД, выявило значительное снижение индекса SCORAD – со среднего значения 24,6 баллов до 10,7 баллов ($p<0,001$) в течение 6 месяцев соблюдения диеты с исключением белка коровьего молока (и использованием высокогидролизированных или аминокислотных смесей) [21]. Исследование R. Lever et al. (1998) эффективности элиминационной диеты, исключаящей куриные яйца, у 55 детей раннего возраста с ПА и АтД также позволило установить, что в подгруппе лиц, соблюдавших диету, тяжесть АтД снизилась с 33,9 до 24,0 баллов (достоверно ниже ($p=0,04$), чем в контрольной подгруппе) [22].

Таким образом, полученные нами результаты об улучшении клинического течения ПА, сочетающейся с АтД, в основном согласуются с данными целого ряда исследований, показывающих важность обоснованных аллергологически диетических мер. Нами также показано, что применяемая РЭД обеспечивает существенное снижение индексов применения как ТГКС, так и АГП (через 6 месяцев).

Следует отметить, что в настоящее время растёт беспокойство влиянием элиминационных диет на состояние развития детей, имеющих ПА. Показано, что данные диеты могут влиять на развитие детей, вызывая задержку роста, недостаточность веса или ожирение [20,23,24]. Следует отметить также имеющиеся результаты, показывающие важность разнообразия диет, полноценного замещения продуктов, исключаемых из употребления [20]. Значение имеет также использование достаточного числа продуктов, обеспечивающих сбалансированное, достаточное употребление белков, жиров, углеводов, витаминов и минералов. Считаем немаловажным, что использованная в нашем исследовании РЭД помогает обеспечить это, так как сочетает в себе подходы элиминационных диет с подбором и разрешением употребления широкого перечня продуктов питания и исключением причинно-значимых аллергенов [2,5]. Одним из преимуществ РЭД, основанной на исследовании спектра

специфической IgE-сенсibilизации к пищевым аллергенам, с выделением тех, к которым пациент сенсibilизации не имеет, является расширение перечня разрешённых больному продуктов питания. В исследовании показано существенное расширение перечня продуктов, употребляемых в диете. Кроме того, важным является обоснованное замещение неподходящих аллергологически продуктов их близкими видами (например, выбор для использования подходящих сортов яблок, видов мясных, большого количества рыбных продуктов, растительных масел и др.). Назначение РЭД как изолированно, так и при необходимости в комплексе с коррекцией схем лечения и ухода за кожей осуществлялось пробно, вначале на короткий срок в течение 2-3 недель. Наличие улучшения состояния пациента в эти сроки в комплексе с расширением перечня используемых продуктов, обеспечение сбалансированности и энергетической достаточности питания с консультацией врача-диетолога позволяло нам продолжить проведение индивидуальной РЭД, лечения и профилактики обострений ПА, проявляющихся АтД и др. Вышеизложенное в комплексе дало возможность нам составлять более оптимальный рацион питания, который обеспечивал полноценное поступление необходимых питательных веществ и микроэлементов, что особенно важно в детском возрасте. Положительное влияние диетотерапии было показано динамикой улучшения показателей ИМТ, достоверным снижением количества лиц, имеющих его отклонения от нормы.

Применение в комплексной терапии, на фоне РЭД, генно-инженерного интерферона, альфа-2b человеческого рекомбинантного в комплексе с полимерными соединениями (поливинилпирролидоном и полиэтиленоксидом), составляющими водорастворимую вспомогательную часть препарата (гриппферона) [25,26], совместно с глицином обусловило существенное увеличение длительности ремиссий и достоверное снижение интерлейкинов 4, 5, 13, понижение уровня общего IgE. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, показавших, что интерферон альфа оказывает существенное влияние на уровни цитокинов, способствуя развитию иммунного ответа по 1 типу [27,28,29]. Неудивительно, что применение его в комплексной антиаллергической терапии показывает дополнительный эффект снижения цитокинов, индуцирующих Т-хелпер-2 аллергические реакции: IL-4, 5, 13. С этим связано также и снижение уровня общего иммуноглобулина Е. С нашими данными согласуются также результаты успешного комби-

нированного топического использования АГП и гриппферона для лечения и профилактики респираторных инфекций, в том числе у больных аллергическим ринитом [30,31]. Кроме того, в исследованиях отмечено, что в группе пациентов, не получавшей гриппферон, у большинства детей на фоне острой респираторной вирусной инфекции в сыворотке крови отмечалось повышение концентрации общего IgE, в то время как у лиц, принимавших данный препарат, этого не наблюдалось, а у части лиц даже отмечалось снижение tIgE [26]. В связи с высоким уровнем стресса, обусловленного военным временем, в выявленные нами изменения несомненно вносил вклад и используемый параллельно глицин. Установлено, что данная аминокислота имеет комплексное действие. Влияя на нервные процессы, глицин уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность, оказывает нейропротекторное, антистрессовое, седативное действие, улучшает метаболические процессы в тканях мозга. При этом данная аминокислота обеспечивает также противовоспалительное, иммунокорректирующее, цитопротекторное действие [32]. Показано, что влияние глицина не ограничивается вышеуказанными механизмами, что само по себе может оказывать положительное влияние на уменьшение процессов воспаления, но и действуя через ряд клеток, имеющих специфические рецепторы, глицин может уменьшать острые и системные аллергические реакции. Хотя точный механизм этого действия до сих пор неизвестен, глицин может оказывать действие на ключевые эффекторные клетки, обеспечивающие развитие аллергических заболеваний, такие как базофилы и тучные клетки [33,34]. Следует отметить, что наши данные о снижении в динамике лечения общего IgE также согласуются с результатами вышеупомянутых исследований действия глицина, показавших аналогичную динамику. Кроме того, проведённые исследования показали, что приём глицина поддерживает барьерную функцию желудочно-кишечного тракта и, обеспечивая цитопротекторный эффект, снижает не только секрецию провоспалительных цитокинов, но и выделение IL-4, 13 [33,34].

Литература

1. Атопический дерматит: клинические рекомендации. 2021, 49 с.
2. Прилуцкий А.С. Разрешительно-элиминационная диета. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 69(2): 44-46. DOI:10.53529/2500-1175-2022-2-44-46
3. Mohajeri S, Newman SA. Review of evidence for dietary influences on atopic dermatitis. *Skin Therapy Lett.* 2014;19(4):5-7.

Заключение

При соблюдении пациентами индивидуально подобранной РЭД (в том числе в составе комплексного лечения), основанной на изучении спектра продуктов с отсутствием и наличием сенсibilизации (sIgE-антител и результатов прик-тестов), клинических показателей, характеризующих наличие или отсутствие аллергических реакций, и выбора для питания продуктов, к которым пациент сенсibilизации и аллергических реакций не имеет, установлено достоверное ($p < 0,05-0,01$) уменьшение индекса SCORAD, дерматологического индекса качества жизни, понижение уровня общего IgE, IL-4, IL-5, IL-13, СОЭ, эозинофилов, через 3 и 6 месяцев от начала наблюдения, с достоверным увеличением количества дней ремиссии заболевания. Индивидуально назначенная РЭД, в том числе совместно с комплексным лечением, позволяет достоверно снизить количество употребляемых ТГКС, АГП. Индивидуальная РЭД даёт возможность отказаться в ряде случаев от медикаментозной терапии и достичь стойкой ремиссии ПА и АтД, используя только диету и средства ухода за кожей (эмоленты) более чем у 25% из пациентов. Наряду с увеличением количества разрешённых в диете пищевых продуктов ($p < 0,001$) при использовании РЭД выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение у наблюдаемых больных частоты отклонений ИМТ от возрастной нормы через 3 и 6 месяцев. Установлено, что при включении в комплексную терапию пациентов с ПА и АтД дополнительно гриппферона и глицина отмечается увеличение продолжительности ремиссии, снижение концентраций общего IgE, IL-4, IL-5 ($p < 0,05$), IL-13 ($p < 0,01$) в сыворотке крови.

Таким образом, в нашем исследовании достоверно доказана эффективность и безопасность применения РЭД, сочетающейся с использованием медикаментозных средств и без них, индивидуально назначенной у больных с ПА и АтД по результатам отсутствия специфической сенсibilизации, аллергии, определённой с помощью комплекса методов (клинических и лабораторных).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

4. Muraro A, de Silva D, Halken S, et al. GA2LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA2LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687. DOI:10.1016/j.waojou.2022.100687
5. Прилуцкий А.С. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24 (4): 469-477.

6. Прилуцкий А.С. Элиминация пищевых продуктов. Разрешительно-элиминационная диета – новый подход к диетотерапии пищевой аллергии. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2021; 30(1): 87-97.
7. Barros KV, Flor Silveira VL, Laranjeira MS, et al. Evidence for Involvement of IL-9 and IL-22 in Cows' Milk Allergy in Infants. *Nutrients*. 2017;9(10):1048. DOI:10.3390/nu9101048
8. Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2001;28(5):237-43. DOI:10.1111/j.1346-8138.2001.tb00124.x.
9. Oykhan P, Dookie J, Al-Rammahy H, et al. Dietary elimination for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2657-2666.e8. DOI:10.1016/j.jaip.2022.06.044
10. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. DOI:10.1016/j.jaci.2017.11.003
11. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316-1321. DOI:10.1111/bjd.15641
12. Sung WH, Yeh KW, Huang JL, et al. Longitudinal changes in body mass index Z-scores during infancy and risk of childhood allergies. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(5):956-964. DOI:10.1016/j.jmii.2021.10.001
13. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, et al. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respir Med*. 2006;100(9):1518-25. DOI:10.1016/j.rmed.2006.01.011
14. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. DOI:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
15. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):104-10. DOI:10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x
16. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):942-949. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x
17. Прилуцкий А.С. Разработка и использование инновационных методов диагностики и лечения иммунной патологии. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020;25(2):127-132.
18. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019, 1000 с.
19. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Д.: Папакица Е.К., 2006, 214 с.
20. Kotchetkoff ECA, de Oliveira LCL, Sarni ROS. Elimination diet in food allergy: friend or foe? *J Pediatr (Rio J)*. 2023;S0021-7557(23):00130-134. DOI:10.1016/j.jpmed.2023.09.012
21. Niggemann B, Binder C, Dupont C, et al. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):78-82. DOI:10.1034/j.1399-3038.2001.012002078.x
22. Lever R, MacDonald C, Waugh P, et al. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(1):13-9. DOI:10.1111/j.1399-3038.1998.tb00294.x
23. Piekala A, Kaila M, Virtanen S, et al. The effect of elimination diet on the growth of a child with milk allergy - a systematic review. *Duodecim*. 2016;132(24):2335-2341.
24. Taveira GR, Fernandes CDR, Silva YFR, et al. Evolution of nutritional status and associated factors among formula-fed infants with cow's milk protein allergy in a government program. *Arch Public Health*. 2023;81(1):90. DOI:10.1186/s13690-023-01094-3
25. Попов ВФ, Гапонюк ПЯ, Варданян ИВ и др. Гриппферон – новое средство в лечении и профилактике гриппа. Тезисы докладов научной конференции «Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней». СПб. 1999, с. 241-242.
26. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ. Поликлиника. 2008;(5):22-26.
27. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В. и др. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции. 2021; 20(4): 6-12. DOI:10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
28. Pujantell M, Altfeld M. Consequences of sex differences in Type I IFN responses for the regulation of antiviral immunity. *Front Immunol*. 2022;13:986840. DOI:10.3389/fimmu.2022.986840
29. Jung KI, McKenna S, Vijayamahantesh V, et al. Protective versus Pathogenic Type I Interferon Responses during Virus Infections. *Viruses*. 2023;15(9):1916. DOI:10.3390/v15091916
30. Ушакова С., Талаев А., Чумиков О. и др. Оценка эффективности и безопасности препарата Гриппферон® с лоратадином в профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Врач. 2015; (11): 72-76.
31. Багишева Н.В., Трухан Д.И., Мордык А.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата интерферона альфа-2б с лоратадином в комплексной терапии у пациентов с острым бронхитом. Инфекционные болезни. 2017;15(3):41-47. DOI:10.20953/1729-9225-2017-3-41-47
32. Zhong Z, Wheeler MD, Li X, et al. L-Glycine: A novel anti-inflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2003;6:229-240. DOI:10.1097/00075197-200303000-00013
33. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, et al. Acute allergic skin reactions and intestinal contractility changes in mice orally sensitized against casein or whey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(2):125-134. DOI:10.1159/000135699
34. Van Bergenhenegouwen J, Braber S, Loonstra R, et al. Oral exposure to the free amino acid glycine inhibits the acute allergic response in a model of cow's milk allergy in mice. *Nutr. Res*. 2018;58:95-105. DOI:10.1016/j.nutres.2018.07.005

Сведения об авторах

Прилуцкий Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ. 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 14, к. 13. E-mail: aspr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1409-504X, SPIN-код: 3914-7807, Author ID: 202064.

Лыгина Юлия Андреевна – ассистент кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ. E-mail: lygina.yuliya@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-2909-0682, SPIN-код: 6957-5817, Author ID: 913977.

Ткаченко Ксения Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ. E-mail: t.xeniya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0816-5339, SPIN-код: 9232-6963, Author ID: 960135.

Поступила 16.11.2023.