

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 1 (60), март 2020 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант Заместитель научного консультанта

Р.Я. Мешкова
С.С. Масальский

Редакционная коллегия

| | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| Э.Б. Белан – Волгоград | Н.В. Малюжинская – Волгоград |
| Р.А. Беловолова – Ростов-на-Дону | Т.П. Маркова – Москва |
| О.В. Борисова – Самара | Н.Б. Мигачёва – Самара |
| Е.А. Бородулина – Самара | Д.Б. Мунблит – Москва, Лондон |
| В.А. Булгакова – Москва | Д.Ю. Овсянников – Москва |
| А.В. Жестков – Самара | А.Н. Пампура – Москва |
| О.В. Зайцева – Москва | Д.В. Печуров – Самара |
| И.Н. Захарова – Москва | В.А. Ревякина – Москва |
| А.В. Караулов – Москва | Г.И. Смирнова – Москва |
| И.В. Кондратенко – Москва | Р.Ф. Хакимова – Казань |
| Н.Г. Короткий – Москва | М.А. Хан – Москва |
| И.М. Корсунская – Москва | А.А. Чебуркин – Москва |
| А.В. Кудрявцева – Москва | Э.В. Чурюкина – Ростов-на-Дону |
| Л.В. Лусс – Москва | М.А. Шевцов – Санкт-Петербург, Мюнхен |
| Т.Г. Маланичева – Казань | М. Шурин – Питтсбург |

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.03.2020 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 60 • Number 1 • March 2020

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant Deputy Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*
Masalskiy Sergey S., *Moscow, Russia*

Editorial Board

| | |
|--|--|
| Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i> | Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> |
| Belovolova Rozaliya A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i> | Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i> |
| Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> | Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> |
| Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i> | Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> |
| Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> | Munblit Daniil B., <i>Moscow, London</i> |
| Chebурkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> | Ovsiyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> |
| Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i> | Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> |
| Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> | Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> |
| Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> | Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> |
| Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> | Shevtsov Maxim A., <i>St. Petersburg, Munich</i> |
| Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> | Shurin Michael, <i>Pittsburgh, USA</i> |
| Korotky Nikolay G., <i>Moscow, Russia</i> | Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> |
| Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> | Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i> |
| Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i> | Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i> |
| Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i> | Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i> |

ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ АДАИР:
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ – ОБНОВЛЕНИЕ 2019
(КРАТКАЯ ВЕРСИЯ)

ЧАСТЬ 1.

*Ю.С. Смолкин, И.И. Балаболкин, И.А. Горланов, Л.С. Круглова, А.В. Кудрявцева,
Р.Я. Мешкова, Н.Б. Мигачева, Р.Ф. Хакимова, А.А. Чебуркин, Е.А. Куропатникова,
Н.А. Лян, А.В. Максимова, С.С. Масальский, О.Ю. Смолкина*

4

ОБЗОР

ПИЩЕВАЯ АНАФИЛАКСИЯ У ДЕТЕЙ

Т.С. Лепешкова, Е.К. Бельтоков, С.А. Царькова

26

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ У ДЕТЕЙ
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.В. Ураксина, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин

44

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

CONSENSUS DOCUMENT APAIR:
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN – UPDATE 2019
(SHORT VERSION)

PART 1.

*Y.S. Smolkin, I.I. Balabolkin, I.A. Gorlanov, L.S. Kruglova, A.V. Kudryavtseva,
R.Y. Meshkova, H.B. Migacheva, R.F. Khakimova, A.A. Cheburkin, E.A. Kuropatnikova,
N.A. Lyan, A.V. Maksimova, S.S. Masalskiy, O.Y. Smolkina*

4

REVIEW

FOOD ANAPHYLAXIS IN CHILDREN

T.S. Lepeshkova, E.K. Belyukov, S.A. Tsarkova

26

ORIGINAL ARTICLE

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE MANTOUX TEST WITH 2 TE
IN CHILDREN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHEN
PRESCRIBING GENETICALLY ENGINEERED DRUGS

M.V. Uraksina, E.A. Amosova, B.E. Borodulin

44

Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия)

Часть 1.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10001

Ю.С. Смолкин^{1,2,11}, И.И. Балаболкин^{1,3}, И.А. Горланов⁴, Л.С. Круглова⁵, А.В. Кудрявцева^{1,6}, Р.Я. Мешкова^{1,7}, Н.Б. Мигачева^{1,8}, Р.Ф. Хакимова^{1,9}, А.А. Чебуркин^{1,10}, Е.А. Куропатникова^{1,11}, Н.А. Лян^{1,6}, А.В. Максимова^{1,11}, С.С. Масальский^{1,11}, О.Ю. Смолкина^{1,11}

¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва;

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва;

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва;

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск;

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов;

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва;

¹¹ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва.

Определение. АД — хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам.

Для установления диагноза АД достаточно клинических параметров заболевания. Обязательным клиническим симптомом является зуд в сочетании с 3 другими критериями: характерная локализация поражения; атопия в анамнезе; распространенная сухость кожи; дебют АД до 2-х лет. Практическое значение для уточнения стадии АД имеют фаза заболевания и тяжесть кожного поражения, причем одновременно могут наблюдаться изменения, характерные для разных фаз. Морфологическая и возрастная классификации АД носят условный характер

Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент АДАИР

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: smolking@df.ru

For correspondence:

Yury S. Smolkin, doctor of medical sciences, professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-president APAIR

Address: 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

E-mail: smolking@df.ru

и мало влияют на терапевтическую стратегию. Клинические варианты АД (аллергический и неаллергический) являются единой нозологической формой, требующей общих подходов к терапии. Распространенность АД наибольшая у детей первого года жизни (до 30%) и значительно снижается в подростковом возрасте.

В патогенезе АД ключевую роль играют точечные и наследуемые мутации в генах, отвечающих за функционирование эпидермального барьера (филаггрин). Иммунные нарушения не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и протекают с участием множества цитокинов (IL-4, IL-5, IL1-3, IL-25, IL-31, TSLP). Бактерии и грибы выступают в качестве инфекционных агентов или суперантигенов для лимфоцитов.

Пищевая аллергия выявляется у 30–40% детей с АД в качестве возможного фактора, провоцирующего обострения болезни. У детей на первом году преобладает сенсибилизация к пищевым аллергенам: молоку, яйцу, злакам, рыбе.

Аллергологическое обследование с помощью кожных прик-тестов и определение специфического IgE является информативным и необходимым, но наличие сенсибилизации должно быть уточнено при помощи элиминационно-провокационной пробы с этим продуктом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, руководство, АДАИР.

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., Мигачева Н.Б., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А., Куропатникова Е.А., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>

Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version)

Part 1.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10001

Y.S. Smolkin^{1,2,11}, I.I. Balabolkin^{1,3}, I.A. Gorlanov⁴, L.S. Kruglova⁵, A.V. Kudryavtseva^{1,6},
R.Y. Meshkova^{1,7}, H.B. Migacheva^{1,8}, R.F. Khakimova^{1,9}, A.A. Cheburkin^{1,10}, E.A. Kuropatnikova^{1,11},
N.A. Lyan^{1,6}, A.V. Maksimova^{1,11}, S.S. Masalskiy^{1,11}, O.Y. Smolkina^{1,11}

¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow;

² Academy postgraduate education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow;

³ National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg;

⁵ Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow;

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk;

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov;

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan;

¹⁰ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

¹¹ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», L.t.d, Moscow.

Atopic eczema (atopic dermatitis, AD) — chronic recurrent inflammation of the skin, arising as a result of a violation of the epidermal barrier and entailing its further dysfunction. Maximum development atopic dermatitis reaches on the background of predisposition to IgE-mediated hypersensitivity, implemented in sensitization to surrounding allergens.

The diagnosis of atopic eczema is clinical. An obligatory clinical symptom is itching in combination with 3 other criteria: typical morphology and distribution; a history of atopy; chronically xerosis; AD debut up to 2 years. The phase of the disease and the severity of skin lesions are of practical importance for clarifying the stage AD. Changes characteristic of different phases can be observed simultaneously. Morphological and age-related classifications of AD are conditional and have

little effect on the therapeutic strategy. Clinical variants of AD (allergic and non-allergic) are a single nosological form that requires common approaches to therapy. The prevalence of AD is greatest in children a 1-st year of life (up to 30%) and significantly decreases in adolescence.

Point and inherited mutations in genes (for example, filaggrin) are a key point in the pathogenesis of AD. Immune disorders are not limited to IgE-dependent reactions and occur with the participation of many cytokines (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, TSLP). Bacteria and fungi act as infectious agents or superantigens for lymphocytes.

Food allergies are detected in 30–40% of children with AD causing aggravation of the disease. The children in the first year dominated by sensitization to food allergens: milk, eggs, cereals, fish. An allergological examination using skin prick tests or specific IgE is informative and necessary, but the presence of sensitization should be clarified using an elimination-provocation test with this product.

Key words: atopic eczema, atopic dermatitis, children, guideline, APAIR.

For citation: Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y., Migacheva H.B., Khakimova R.F., Cheburkin A.A., Kuropatnikova E.A., Lyan N.A., Maksimova A.V., Masalskiy S.S., Smolkina O.Y. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version) part 1. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>

ВСТУПЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – это словосочетание вошло в медицинскую терминологию России в конце 90-х годов и около 20 лет является одной из наиболее обсуждаемых тем. На сегодняшний день диагноз «атопический дерматит» устанавливается не только дерматологами, но и аллергологами, терапевтами и педиатрами, не имеющими специальной дерматологической подготовки. АД – полностью клинический диагноз, не имеющий патогномичных симптомов и маркеров. Известные шкалы тяжести АД (SCORAD, EASI) объединяют ряд объективных и субъективных признаков и требуют существенного времени для вычисления, поэтому в ежедневной работе педиатра практически не используются. Отсутствие инструмента оценки тяжести локального поражения оставляет место для свободной трактовки инструкций по использованию препаратов. Наличие в показаниях терминов «атопический дерматит» или «зудящие дерматиты» позволяет использовать лекарственное средство при любой стадии и степени выраженности

заболевания. На момент написания документа остаются не до конца решенными вопросы диагностической и терапевтической тактики при АД, роли аллергенов и генетических факторов в развитии обострений. В связи с этим в 2006 году группой экспертов был создан первый согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра». Документ был издан с практической целью: в нем четко расставлены акценты на наиболее существенных для педиатра вопросах и дано теоретическое обоснование алгоритма действий врача. За 12 лет со времени издания этого документа накопилась новая информация, пересмотрен патогенез АД и уточнен алгоритм терапии, в связи с чем возникла необходимость коррекции и переиздания Документа. Настоящее руководство является идейным продолжением прошлых рекомендаций, и в настоящей статье мы публикуем ключевые положения Документа (2019), пригодные для практического использования.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ключевые положения:

- Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсбилизацию к окружающим аллергенам.

- Различные клинические варианты атопического дерматита (аллергический и неаллергический) в настоящее время рассматриваются как единая нозологическая форма, требующая общих подходов к терапии и профилактике.
- Частота распространенности атопического дерматита наибольшая у детей первого года жизни (до 30%) и значительно снижается в подростковом возрасте.

В середине 90-х годов основным достижением явилось признание главенствующей роли атопии в генезе нескольких видов дерматита, что выразилось в объединенном диагнозе «атопический дерматит». Вместе с тем патогенез у части пациентов не мог быть объяснен только атопической теорией. В 2001 году Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) был предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита», который подразделялся на аллергический, экзогенный (IgE-ассоциированный и не IgE-ассоциированный) и неаллергический эндогенный варианты [1]. К настоящему времени сформировалась общая концепция, рассматривающая различные варианты АД как одну нозологическую форму, поскольку они имеют типичные клинические проявления, развиваются при наличии генетической предрасположенности под действием одинаковых триггеров, характеризуются рецидивирующим течением и, следовательно, требуют общих подходов к лечению и профилактике [2, 3].

На основании этого логического вывода экспертами АДАИР предложено новое определение атопического дерматита: «АД – хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам».

ВРЕМЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АД является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи у детей. Наиболее часто АД дебютирует в раннем возрасте: у 90% от 3-х до 6 месяцев, у 60% на первом году. Общая распространенность у детей 1 года может достигать 10–30%, в то время как среди взрослого населения его частота существенно ниже (1–3%) [4]. Важной современной тенденцией эпидемиологии АД у детей является регистрируемый повсеместно рост его распространенности, хотя показатели в разных странах и регионах значительно отличаются [5]. По данным масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), в котором были проанализированы информационные карты более чем 1 200 000 пациентов из 106 стран, средняя распространенность симптомов АД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрасте 13–14 лет – 7,3%. Третья (последняя) фаза данного исследования показала, что в странах с наиболее высокими показателями распространенности АД (Великобритания, Новая Зеландия) этот рост, вероятно, достиг своего плато; напротив, в странах с низким социально-экономическим развитием сохраняется явная тенденция к увеличению распространенности аллергических заболеваний [6]. Проведенные в РФ эпидемиологические исследования также подтверждают предположения о достаточной вариабельности данных по распространенности АД у детей раннего и младшего возраста в различных регионах нашей страны (от 4,2% до 20%) [7, 8, 9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые положения:

- В этиопатогенезе АД ключевую роль играют точечные и наследуемые мутации в генах, отвечающих за функционирование эпидермального барьера кожи, например филагрина.

- Иммунные нарушения при АД не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и протекают с участием множества цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, TSLP).
- Возникновение воспаления после повреждения кератиноцитов (ведущее к синтезу TSLP, IL-25, IL-31) способно объяснить «неаллергический» фенотип АД, а также обострения IgE-ассоциированного фенотипа АД в условиях отсутствия контакта с аллергеном.
- Бактериальная и грибковая инфекции выступают в качестве инфекционных агентов, добавляя к аллергическому воспалению воспаление инфекционное, а также в качестве суперантигена (продукция sIgE к стафилококковым токсинам и дрожжеподобным грибам; поликлональная активация Т-клеток и макрофагов).
- Бактерии *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобные грибы *Malassezia furfur* чаще всего обнаруживаются при АД и всегда присутствуют в большем числе колоний на коже больных atopическим дерматитом.
- Сохранение нормального биоценоза кожи является одним из важнейших факторов, препятствующих ее колонизации патогенными микроорганизмами и сапрофитами, способными включаться в патологический процесс при АД.

Многофакторность возникновения и многообразии вариантов поражения кожи по распространенности поражения и по его локализации определяет сложность восприятия АД как единой нозологической формы. В настоящее время ключевыми аспектами в патогенезе считают различные генетически предопределенные дефекты эпидермального барьера и иммунной системы. АД представляет собой заболевание, в основе которого лежит следствие взаимодействия двух групп генов, которые фенотипически реализуют свои свойства при воздействии определенных триггеров внешней среды.

К настоящему времени на основании клинических исследований получен достаточный объем данных о генетической предрасположенности АД. Согласно одному исследованию, частота конкордантности atopического дерматита у монозиготных близнецов составляет 72% в сравнении с 23% у дизиготных. Риск того, что у детей возникнет АД, существенно повышается, если их родители также больны atopическим дерматитом (родители не больны — риск 10%; 1 родитель болен — риск 50%; оба родителя больны — риск 75%) [10]. Этот факт дал основание считать, что нарушение эпидермального барьера при АД происходит в результате появления генетических мутаций в белках, обеспечивающих образование и функционирование обоих компонентов рогово-

го слоя кожи. Повреждающие мутации в генах, критически важных для нормальной барьерной функции кожи, высоко коррелируют с ранними и тяжелыми формами АД, при этом они обычно связаны с увеличением уровня сывороточного IgE. Среди генетических изменений особую роль играют нарушения в генах филаггрина (FLG), десмоглеина-1 (DSG1), корнеодесмозина (CDSN) и ингибитора сериновой протеазы Kazal-type 5 (SPINK5) [11, 12, 13, 14]. В настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене FLG — R501X, 2282de14, R2447X и S3247X, которые встречаются у 20–50% пациентов с АД. По-видимому, именно это является причиной дефектного эпидермального барьера у больных с АД. Мутации в гене FLG выявлены у 10% населения Европы. Спектр генетических нарушений в странах Европы, Азии и Африки различен, что, вероятно, может объяснить различия в степени тяжести и клинических вариантах АД [15]. Несмотря на то что нулевые мутации гена FLG представляют собой самый сильный фактор риска АД, у ≈60% людей, несущих мутацию этого гена, нет симптомов дерматита, и, напротив, значительная часть пациентов с АД не имеют мутации в гене FLG [16]. Кроме того, другие факторы: состояние метилирования ДНК, вариации числа копий FLG, состояние окружающей среды, включаю-

щие раздражение кожи и механические повреждения, а также цитокиновая среда в коже с уменьшением филаггрина в результате воздействия T_H2 -цитокинов, IL-17, IL-22, IL-25 или IL-31, колонизирующие кожу микроорганизмы, местные и системные методы лечения, – способны модулировать экспрессию филаггрина вторично и определять развитие заболевания [17].

Ранее считалось, что АД является преимущественно аллергическим заболеванием. В настоящее время его рассматривают как заболевание с нарушением функции эпидермиса. Это полностью изменяет взгляд на АД и подчеркивает важность нормализации кожного барьера в лечении и профилактике АД [18].

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ И МИКРОБИОТА КОЖИ В АСПЕКТЕ ПАТОГЕНЕЗА

Нарушение кожного барьера, основанное на уменьшенной экспрессии FLG и на других иммунологических механизмах, представляет собой данность, присутствующую у многих пациентов с АД. T_H2 -цитокины (IL-4, IL-13, IL-5) и IL-25, IL-31, а также растворимые факторы роста и таксиса лейкоцитов (TSLP – тимус-стромальный лимфопоэтин, лейкоцитарные хемокины) в большом количестве были обнаружены в коже пациентов с АД. Эти факторы способны модулировать функцию кератиноцитов и целостность кожного барьера [19]. Высокий уровень T_H2 -цитокинов в коже с АД увеличивает содержание сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7), а повышенные уровни сериновых протеаз приводят к дисфункции кожного барьера [20]. Тимический стромальный лимфопоэтин продуцируется кератиноцитами, фибробластами после активации TLR рецепторов, он является мощным ростовым фактором для лимфоцитов, оказывает влияние на врожденные лимфоидные клетки – 2 (ILC-2), после чего они начинают продуцировать IL-5, IL-13. TSLP воздействует на макрофаги и наивные Т-лимфоциты, приводя к дифференцировке последних в $CD4^+T_H2$ -клетки. Синтез TSLP способен запускать иммунную реакцию, провоцировать воспаление без антигена после любого повреждения кератиноцита. Фактор некроза опухолей (TNF) вместе с T_H2 -цитокинами IL-4, IL-13 и IL-31 усиливает секрецию TSLP и разрушает структуру

липидов за счет уменьшения продуцирования длинноцепочечных свободных жирных кислот и керамидов [21].

Хронический зуд, который наблюдается у всех больных АД, особенно при тяжелом его течении, вызывает расстройство сна, повышенную возбудимость и эмоциональный дистресс, что вносит свой вклад в формирование зудо-расчесочного цикла [22]. С развитием нейроиммунологии и появлением представления о роли нейромедиаторов в генезе кожного воспаления специалисты стали учитывать и вклад вегетативного отдела нервной системы, описанного как аксон-рефлекс. Нейропептиды, выделяемые концевыми С-волоконками (периферические окончания вегетативных нервных волокон, которые продуцируют нейропептиды: субстанция P, нейротенины, кальцитонин-ген-подобный пептид и другие), способны не только поддерживать уже имеющееся аллергическое воспаление, но быть его причинными факторами. Активность этой составляющей атопического дерматита зависит от того, в каком состоянии находится нейровегетативная регуляция организма данного больного [23].

Возникновение воспаления после повреждения кератиноцитов способно объяснить «неаллергический» фенотип АД, а также обострения IgE-ассоциированного фенотипа АД в условиях отсутствия контакта с аллергеном. Среди типичных активаторов следует отметить микробные антигены. Кроме профессиональных макрофагов, многие другие клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор $CD1^+$, способны распознавать липиды и липопротеины бактерий в качестве полноценных антигенов и презентировать их $CD3^+$, $CD16^+$ лимфоцитам (натуральные киллеры с Т-рецептором). Суперантигены золотистого стафилококка способны связываться с β -цепью TCR рецептора и молекулой MCH II вне стандартного пептидсвязывающего участка. Учитывая, что V β -цепь присутствует у 10% всех $CD3^+$ лимфоцитов организма, это приводит к активации семейства клонов Т-лимфоцитов, которые обеспечивают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , ФНО- α , IL-1 β , IL-12, в очаге повреждения [24]. Энтеротоксины, имея достаточную молекулярную массу, могут вызывать ранний иммунный ответ без предварительного контакта с антиген-

представляющими дендритными клетками. При АД основную роль в развитии и поддержании воспалительного процесса отводят эндотоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока 1 (TSST-1) [25]. В научных работах была продемонстрирована способность стимулировать продукцию плазматическими клетками sIgE к стафилококковым токсинам. Штаммы золотистого стафилококка способны индуцировать резистентность к кортикостероидам, активируя MAPK-каскад и синтез кортикостероидных рецепторов β [26, 27]. У больных АД стафилококковый энтеротоксин В и TSST-1 провоцируют синтез T_H2 -лимфоцитами IL-31, способного подавлять экспрессию гена филаггрина, усиливать синтез провоспалительных цитокинов, индуцировать активацию базофилов и вызывать мучительный зуд [28, 29]. Вопрос о том, насколько существенны в патогенезе АД IgE-антитела против «необычных» антигенов, остается пока без однозначного ответа.

РОЛЬ MALASSEZIA

Malassezia furfur — липофильный дрожжевой грибок, являющийся частью нормальной микрофлоры и заселяющий кожу всех людей. У больных атопическим дерматитом происходит перераспределение концентрации этого грибка на поверхности кожи и наиболее высокая его концентрация обнаруживается в области шеи, лица, верхней части туловища, при этом исследователи выявили наличие специфических IgE-антител к *Malassezia* у 49% пациентов с АД [30]. У детей старшего возраста и взрослых при хроническом течении дерматита *M. furfur* обнаруживается чаще, чем в раннем возрасте [31]. С помощью радиоаллергосорбентного теста и кожных проб была установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью течения дерматита и уровнем специфических IgE к *M. furfur* [32, 33].

РОЛЬ САПРОФИТНОЙ ФЛОРЫ

Нормальная микрофлора кожи играет иммунорегулирующую роль для макроорганизма и находится в антагонистических отношениях с патогенами, вызывающими заболевание. Микробиота способна продуцировать естественные противомикробные вещества и препятствовать колонизации кожи патогенными микроорганизмами.

С ростом ребенка микробное разнообразие кожи увеличивается и к возрасту 1,5 лет приближается по составу к микрофлоре взрослых, сохраняя при этом свои особенности из-за структурных и функциональных особенностей детской кожи. Есть доказательства того, что изменение микрофлоры, в частности снижение общего микробного разнообразия и увеличение колонизации *S. aureus*, оказывает значительное влияние на развитие кожного воспаления у предрасположенных лиц. Недостаток бактерий-комменсалов на поверхности кожи приводит к сниженной продукции Т-клетками IL-17 и ИИФ- γ и повышенной активности регуляторных Т-клеток, что нарушает способность организма противостоять патогенам [34].

Независимо от возраста, для каждой анатомической области формируется индивидуальный микробный состав, представленный бактериями-комменсалами, находящимися в симбиозе с хозяином [35]. Вследствие лучшей гидратации рогового слоя на коже преобладают и наиболее изучены представители нормальной микрофлоры кожи человека, бактерии вида *Staphylococcus epidermidis* — коагулазонегативный вид стафилококков. *St. epidermidis* способен регулировать иммунный ответ хозяина, способствуя укреплению кожного барьера, препятствуя инвазии патогенными микроорганизмами за счет самостоятельного синтеза сериновых протеаз и фенол-растворимых модулинов, препятствующих формированию биопленки и росту колоний золотистого стафилококка.

При исследовании микробиоты при помощи технологии ДНК-секвенирования было показано, что обострение атопического дерматита характеризуется ростом колонизации кожи золотистым стафилококком и снижением микробного разнообразия в области поражения. Стадия ремиссии характеризуется восстановлением микробного пейзажа за счет тех же штаммов, что были до обострения, и уменьшением количества стафилококка [36].

С современной точки зрения на патогенез ранее предлагавшееся разделение АД на два условных типа (extrinsic и intrinsic) можно объяснить следующим образом: пациенты с extrinsic-типом АД обычно имеют повышенное содержание IgE, мутации в гене FLG с нарушенным эпи-

дермальным барьером, имеют раннее начало заболевания и традиционно — T_H2 -доминантный ответ [37]. С другой стороны, среди пациентов с intrinsic-типом АД имеются другие особенности: они обычно не имеют повышенного содержания IgE и мутации в гене FLG, но определяется активация T_H17 и T_H22 в большей степени, чем у пациентов с extrinsic АД. Основное событие, характеризующее трансформацию воспаления в хроническое, — это переключение с T_H2 на T_H1 -

зависимый процесс. Система регулирующих T_H17 и T_H22 -лимфоцитов, продуцирует специфические цитокины IL-22 и в меньшей степени IL-17, поддерживающих длительный процесс кожного воспаления. При этом поддержание воспаления обеспечивается хемотаксисом эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов в очаг воспаления, в том числе и под влиянием микробных антигенов; образующийся клеточный инфильтрат обуславливает гипертрофию кожи [38].

РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

- Аллергическая сенсibilизация не является единственной и главной причиной атопического дерматита. В случае участия в развитии атопического дерматита аллергической сенсibilизации пищевая аллергия выявляется только у 30–40% детей с этим заболеванием в качестве лишь возможного фактора, провоцирующего обострения болезни.
- Дети первых месяцев жизни наиболее часто контактируют с пищевыми аллергенами, и это определяет преобладание у них пищевой аллергии как одного из «провокаторов» обострений АД.
- Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование. Проведение аллергологического обследования с помощью элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является информативным и необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта.
- Неверным является утверждение о нецелесообразности аллергологического обследования у детей раннего возраста, основанное на ошибочном представлении о «множественности» или «поливалентности» пищевой аллергии, так как подавляющее большинство всех больных АД в сочетании с пищевой аллергией реагируют только на один или два пищевых аллергена.
- Пищевыми аллергенами, наиболее значимыми при атопическом дерматите, считаются белки куриного яйца, молока и рыбы. В возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсibilизации меняется мало, однако несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам.
- Процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, с увеличением возраста постепенно, но значительно уменьшается, а в спектре аллергенов ведущими становятся ингаляционные: аллергены клещей домашней пыли, пыльцевые, грибковые, эпидермальные.
- У части детей пищевая аллергия сохраняется и в старшем возрасте, а иногда продолжает играть существенную роль во взрослом периоде жизни.

Аллергическая сенсibilизация является важной, но не единственной причиной АД. В зависи-

мости от степени тяжести и возраста не менее 30% пациентов имеют IgE-ассоциированное течение

заболевания. Широко распространено ошибочное мнение, что атопический дерматит, особенно у детей раннего возраста, является «проявлением пищевой аллергии». Обострение дерматита может быть связано как с истинными иммунными (в том числе аллергическими) реакциями, так и с неиммунными механизмами — высвобождением медиаторов воспаления при воздействии биологически активных веществ, содержащихся в продуктах. Выявление иммунного или неиммунного механизмов реакции на триггер требуется для обоснования рекомендаций пациентам по устранению причинных факторов.

Спектр аллергенов при атопическом дерматите не ограничивается пищей и может включать в себя аэроаллергены, особенно в старших возрастных группах. Наиболее распространенными аллергенами триггерами при атопическом дерматите являются: пищевые аллергены (молоко, яйцо, орехи, соя, пшеница, ракообразные, рыба); аэроаллергены (пыльца растений, споры плесневых грибов, клещи пыли, антигены животных, насекомых); аллергены микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Malassezia*, *Candida*, *Trichophyton*).

РОЛЬ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ (ПА)

Вопрос о взаимосвязи пищевой аллергии и тяжестью течения АД широко обсуждается в литературе, и большинство исследователей выявляют такую закономерность. При умеренной выраженности симптомов АД или его тяжелом течении отмечен высокий риск пищевой аллергии: у детей с умеренной выраженностью симптомов дерматита ПА выявляется 30%, а при его тяжелом течении — у 50% [39, 40]. В нескольких независимых исследованиях на разных популяциях больных были обнаружены сходные результаты: у детей 3-х месяцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании, более тяжелое течение АД коррелировало с сенсибилизацией к молоку, яйцу, треске, сезаму и арахису; в исследовании LEAP у детей первого полугодия жизни обнаружена ассоциация тяжести дерматита с сенсибилизацией к арахису, сырому и вареному яйцу, молоку [41, 42]. Важно понимать, что у большинства пациентов с пищевой аллергией и АД возникновение дерматита предшествует пищевой аллергии. Нарушение защитных функ-

ций кожи является фактором, способствующим чрескожной сенсибилизации к пищевым и другим аллергенам. Было установлено, что дефект филагрина, структурного белка кожи, обеспечивающего эпителиальный барьер, играет роль в развитии пищевой аллергии у детей [43, 44]. Продукция антител во многом является следствием зуда, являющегося ключевым симптомом АД: повреждение кожного барьера вследствие расчесывания облегчает проникновение пищевых аллергенов, которые трансдермально индуцируют продукцию антител, то есть сенсибилизация происходит при проникновении аллергена через поврежденную кожу. Одновременно необходимо понимать, что повышенный уровень IgE свидетельствует только о наличии сенсибилизации к пище, но не о пищевой аллергии: наличие антител не означает связь с симптомами заболевания [40].

В случае если пищевые аллергены играют значимую роль в развитии обострений дерматита, симптомы ПА зависят от механизма клеточной реакции, преобладающей у пациента [45, 46]. Клинические проявления реакций на пищу у больных АД можно подразделить на 3 варианта в зависимости от вида симптомов и времени их появления после еды:

- Реакции немедленного типа (IgE-опосредованные) появляются в течение от нескольких минут до 2-х часов в виде крапивницы, ангиотека, гиперемии кожи и зуда и не сопровождаются экзематизацией. Этим симптомам могут сопутствовать немедленные аллергические реакции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и анафилаксия [47]. Кроме того, у некоторых детей через 6–10 часов после немедленной реакции может появляться краснухоподобная сыпь, сохраняющаяся в течение нескольких часов, которая расценивается как «поздняя фаза» IgE-опосредованной аллергической реакции [45].
- Реакции замедленного типа обычно возникают в течение от 6 до 48 часов после еды и проявляются обострением экземы в пораженных участках кожи. При этом у 25% от всего числа пациентов реакции возникают через 2 часа и у 10% — спустя по крайней мере 16 часов после еды [46, 48].
- Третий вариант — комбинация первого и второго, встречающийся у 40% больных АД, когда

после немедленной реакции развивается замедленная [49].

НЕАЛЛЕРГЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ ДЕРМАТИТА

Среди триггеров обострения АД нередко трудно выделить ведущие, являющиеся основной причиной болезни, и второстепенные — лишь усиливающие симптомы. Следует отметить, что воздействие триггеров реализуется через патофизиологические механизмы и максимально проявляется именно у пациентов с отсутствием контроля заболевания. Внешнесредовые факторы, не являющиеся аллергенами, часто запускают проявления заболевания, в то время как они не являются первопричиной: климат; экстремальные значения температуры и влажности; химические раздражающие вещества (средства для стирки, мыла, химические вещества для уборки помещений, лосьоны с отдушкой); физические раздражающие факторы (расчесывание, потение, синтетическая одежда); пища, оказывающая раздражающий эффект (острая, кислая); инфекции, психосоциальные стрессоры; хронические заболевания; эмоциональный стресс и нарушение сна.

Повышенная чувствительность к различным неаллергичным триггерам очень индивидуальна, поэтому влияние этих факторов должно оцениваться конкретно у каждого пациента для того, чтобы дать индивидуальные рекомендации по устранению всех возможных триггеров.

В основе действия неаллергичных триггеров лежит воздействие на NOD2, TLR рецепторы неспецифического иммунитета, которые расположены на эпидермисе и иммунных клетках. После активации клеток усиливается синтез интерлейкинов, хемокинов и TSLP, что приводит к клеточной инфильтрации, вазодилатации с межклеточным отеком и зудом, а в конечном итоге к обострению дерматита.

Изменение состава пота, повышенная перспирация способна изменить pH кожи и ее проницаемость для бактериальных агентов, способствуя поддержанию хронического воспаления. Возможно также, что повышенное содержание глюкозы в секрете потовых желез больных АД изменяет гомеостаз кожи и способствует поддержанию воспаления и зуда, так как была выявлена корреляция повышенного уровня глюкозы в поте

и тяжести дерматита. Эти особенности кожи, по мнению большинства клиницистов, являются основой таких важных симптомов атопического дерматита, как сухость и зуд [50, 51].

Одежда

Обеспечение адекватной перспирации кожи и вентиляции является важной частью рекомендаций при дерматите. Определенные виды ткани могут обеспечивать более комфортное состояние кожи, существенно уменьшать зуд. В реальных условиях тканью выбора для больных атопическим дерматитом является хлопок и микрофибра. Одежда из этих тканей обеспечивает максимальный комфорт и менее других провоцирует зуд. Шерстяные ткани, флисовая одежда, применяемая при занятиях спортом, вызывают большее раздражение и их нельзя рекомендовать для ношения больным атопическим дерматитом. Синтетические волокна (нейлон, полиэстер, латекс) часто плохо переносятся больными, потому что их ношение вызывает перегревание кожи и усиливает потоотделение, дополнительно они могут содержать остатки химических веществ, применяющихся при их изготовлении [52, 53, 54].

Гистаминолибераторы

Пища, способная оказать «неспецифическое» раздражающее действие, занимает особое место в рекомендациях аллергологов и педиатров. Слишком часто, еще до получения результатов обследования, происходит исключение из рациона ребенка и кормящей матери «стереотипных аллергенов» и гистаминолибераторов, что приводит к необоснованному снижению их качества жизни. Продукты, усиливающие зуд, целесообразно ограничивать в остром периоде дерматита, но после достижения ремиссии необходимости воздерживаться от их употребления нет. Раздражающее действие триггеров может выражаться не только в физическом воздействии, психогенные факторы играют важную роль в генезе заболевания.

Влияние ЦНС

Как было упомянуто выше, иммунные органы и клетки получают нейрогуморальные сигналы от нервной системы напрямую по аксонам и через систему нейропептидов. Влияние высшей нервной деятельности на течение атопического дерматита

рассматривалось многими авторами: замечено, что стрессовые реакции усиливают зуд кожи, расчесы и могут привести к обострению заболевания. АД довольно часто возникает в очень раннем возрасте, когда психика ребенка еще очень незрела. В этом возрасте ребенок психологически зависим от матери и не способен на самостоятельное психическое функционирование. Ситуацию ранней связи ребенка с матерью в возрастной психологии называют симбиотической, а специфику функционирования психики в этом возрасте образно обозначают «одной психикой на двоих» [55]. Можно предположить, что несамостоятельность психического функционирования ребенка отражается на том, каким образом его психика переживает телесные ощущения и справляется с соматическими импульсами. Большое влияние на развитие АД у ребенка имеет психологическое состояние матери, ее умение справляться со своими тревогами и стрессовыми состояниями, а также ее способность выдерживать и успокаивать тревоги ребенка. Исследования показывают, что тяжелые формы атопического дерматита у ребенка, нередко протекающие без ремиссий, сопровождаются резким повышением тревожности у матери. Беспокойство за жизнь и здоровье пациента может принимать критические формы, что становится серьезной проблемой для развития самостоятельного автономного психического функционирования ребенка. Одновременно тревога со стороны родителей затрудняет коммуникацию с врачом и препятствует достижению ремиссии [56]. Несмотря на то что нейровегетативные расстройства всегда признавались одним из клинических «маркеров» атопических заболеваний, первичность их или вторичность остаются вопросами спорными. Однако до настоящего времени так и неясно, являются ли изменения нервной системы одним из первичных, «запускающих» болезнь факторов, или хроническое течение атопического дерматита приводит к формированию неврологических нарушений. Значение необходимости коррекции этих нарушений при атопическом дерматите признается большинством авторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФОРМУЛИРОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Для унификации отчетности и работы следует использовать терминологию, принятую в МКБ-10:

«L20 – Атопический дерматит», и воздерживаться от применения иных терминов (аллергодерматоз, зудящий дерматоз, катаральный диатез и пр.).

Работы последних лет поставили под сомнение целесообразность термина «атопический марш», строгая последовательность развития аллергических болезней встречается реже, чем это было принято считать ранее. Не отрицая существование сочетания атопических болезней у одного пациента, определенных закономерностей взаимного влияния атопических полиорганных поражений не установлено. Для практической работы нецелесообразно объединять разные нозологические единицы до выяснения и установления этиологии и патогенеза «сосуществующих» атопических заболеваний. Вместо часто выставляемых пациенту «самодеятельных» диагнозов «атопический дермореспираторный синдром», «гастроинтестинодермальный синдром» следует, основываясь на МКБ-10, указывать каждое заболевание в отдельности, например: «Атопический дерматит. Бронхиальная астма. Аллергический ринит», «Атопический дерматит. Эозинофильный гастроэнтерит» и т. д. Подобная рекомендация связана с тем, что каждое из этих заболеваний требует специальной терапевтической стратегии.

Патогенетическая связь неаллергических заболеваний, которые часто встречаются у больных атопическим дерматитом, с поражением кожи также не доказана. Атопическому дерматиту нередко сопутствуют дискинезии желудочно-кишечного тракта, дисметаболическая нефропатия и другие нарушения, относимые к так называемым «функциональным» расстройствам. В подобных случаях при формулировке диагноза следует придерживаться нозологического принципа и проводить лечение атопического дерматита и других заболеваний в соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями.

Упорное «лечение» атопического дерматита путем «коррекции» микрофлоры кишечника, антиоксидантного статуса и применение других невалидизированных методик уводит врача от использования тех способов лечения и профилактики заболевания, эффективность которых доказана (уход за кожей, применение наружных противовоспалительных препаратов, исключение триггеров). В результате теряется время и создаются условия для формирования тяжелых, торпидных к терапии форм дерматита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые положения:

- На сегодняшний день для установления диагноза «атопический дерматит» достаточно клинических параметров заболевания. Обязательным клиническим параметром является зуд (1) и любые 3 других критерия: характерная локализация поражения кожи (2); наличие у ближайших родственников atopического заболевания (3); распространенная сухость кожи (4); появление дерматита в возрасте до 2-х лет (5).
- Практическое значение для уточнения стадии АД имеют фаза заболевания и тяжесть кожного поражения. У пациентов с длительным течением могут наблюдаться изменения, характерные для разных фаз, одновременно.
 - *Острая фаза* (зуд, эритематозные папулы и везикулы, на фоне кожной эритемы, часто сопровождающиеся значительными эксфолиациями и эрозиями, выделением серозного экссудата).
 - *Подострая фаза* (кожная эритема, эксфолиации, шелушение, в том числе — на фоне уплотнения (лихенификации) кожи).
 - *Хроническая фаза* (утолщенные бляшки, лихенификация, фиброзные папулы).
- Морфологическая и возрастная классификации АД носят условный характер и мало влияют на терапевтическую стратегию.
- Для оценки степени тяжести дерматита в практической работе целесообразно придерживаться упрощенных критериев, в научной деятельности рекомендовано использовать объективные индексы SCORAD, EASI.

Критерии atopического дерматита у детей широко известны: характерный вид поражения кожи и определенная локализация, выраженный зуд, связь с аллергенными или неаллергенными триггерами, — позволяют установить диагноз. Ранжирование признаков atopического дерматита по их значимости затруднительно, так как по результатам одних исследований ведущим симптомом является кожный зуд, по другому мнению — характерная локализация поражений, в третьих наблюдениях — конституционально повышенная сухость кожи. Кроме того, проявления atopического дерматита не ограничиваются вышеперечисленными симптомами и признаками.

В 1980 году Hanifin и Rajka предложили диагностические критерии АД, разделив их на 2 группы — обязательные и дополнительные. Для постановки диагноза АД необходимо наличие 3 обязательных и 3 и более дополнительных признаков (таблица).

В практической работе для упрощения возможно использование варианта, предложенного на рабочем совещании по atopическому дерматиту в Великобритании. Эти критерии включают обязательное наличие зуда кожи и трех или более из следующих признаков:

1. наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательных поверхностей конечностей (локтевые и подколенные сгибы, передняя поверхность лодыжек);
2. наличие у ближайших родственников бронхиальной астмы или поллиноза;
3. распространенная сухость кожи;
4. начало дерматита до 2-летнего возраста.

Чувствительность такого набора критериев составляет 85%, а специфичность — 96% [57].

Морфологическое разделение АД довольно условно, так как у одного больного морфологическая характеристика кожного поражения может быть различной: например, на лице — экссудатив-

Таблица. *Обязательные и дополнительные признаки атопического дерматита по J. Hanifin & G. Rajka*

| Обязательные признаки | Дополнительные признаки |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • зуд • типичная морфология и локализация: у детей полиморфная сыпь с мокнутием и преимущественным поражением лица и сгибов; у взрослых лихенизация и расчесы на сгибательных поверхностях • хроническое рецидивирующее течение • атопия в анамнезе или отягощенная по атопии наследственность | <ul style="list-style-type: none"> – ксероз (сухость кожи) – вульгарный ихтиоз – реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами – повышенный уровень сывороточного IgE – начало заболевания в раннем детском возрасте – частые инфекционные поражения в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета – локализация кожного процесса на кистях и стопах – хейлит – экзема сосков – конъюнктивит – складки Денье-Моргана (суборбитальные складки) – кератоконус (коническое выпячивание роговицы) – передние субкапсулярные катаракты – белый дермографизм |

ный тип кожного воспаления, на руках — лихеноидный и сочетание других вариантов.

«Классическое» подразделение атопического дерматита на стадии младенческую, детскую и взрослую также достаточно условно. Эта классификация основана на возрастных особенностях локализации кожного поражения и его морфологических характеристиках. Принято считать, что в младенческой стадии атопического дерматита поражается лицо, туловище, шея, разгибательные поверхности конечностей, в то время как кожа локтевых и коленных сгибов поражается при хронизации дерматита у детей постарше, подростков и взрослых больных. В практической работе часто встречается «взрослая» локализация у детей в первые годы жизни. В то же время часто тяжесть атопического дерматита уменьшается с увеличением возраста по мере созревания ребенка, а у взрослых пациентов сохраняется только склонность к зуду и воспалению при воздействии внешнесредовых раздражителей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИМПТОМОВ ДЕРМАТИТА

В младенческую стадию заболевания высыпания локализуются прежде всего на лице в области щек, при этом носогубный треугольник остается свободным от высыпаний. При прогрессировании

процесса высыпания появляются на разгибательных поверхностях конечностей, а в тяжелых случаях могут поражать все тело. Часто поражается периаурикулярная область, что ведет к появлению трещин в заушных областях. Этой стадии АД свойственны экссудативные изменения на коже: вначале возникает эритема с нечеткими границами, на фоне которой появляются мелкие отечные папулы и микровезикулы (пузырьки размером с булавочную головку), которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат (формируются «серозные колодцы»), образуя участки мокнутия. Клинические проявления младенческой стадии АД характеризуются истинным и эволюционным полиморфизмом. На фоне острых воспалительных явлений появляются экскориации, корочки, чешуйки, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. По мере стихания обострения в очагах поражения появляется шелушение и участки дисхромии. Характерен красный дермографизм. Поражение кожи обычно не распространяется на зону подгузников, так как эта область не подвергается расчесыванию. Часто уже в раннем возрасте можно заметить сухость кожных покровов. У больных развивается лимфоаденопатия как реакция на аллергическое воспаление.

Детская стадия начинается в возрасте 2-х лет и продолжается обычно до 12 лет. Кожный процесс

меняет локализацию. Высыпания локализуются прежде всего в локтевых и коленных сгибах, в зоне лучезапястных и голеностопных суставов, где имеются папулезные высыпания, множественные расчесы, образуются очаги лихенификации. Экссудативных проявлений (мокнущая) практически нет. В этом периоде сухость кожи может усиливаться. У больных выявляется стойкий белый дермографизм.

Подростково-взрослая стадия начинается примерно в период полового созревания. Процесс локализуется преимущественно на лице, шее, груди и в складках кожи, где на фоне застойной эритемы и инфильтрации имеются очаги выраженной лихенификации. Отмечается сухость кожных покровов. У многих пациентов заболевание во взрослом состоянии регрессирует, но остается выраженная сухость кожи.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Острая фаза болезни характеризуется интенсивным зудом, эритематозными папулами и везикулами, располагающимися на эритематозной коже. Они часто сопровождаются выраженными экскориациями и эрозиями, выделением серозного экссудата.

Подострая фаза атопического дерматита сопровождается эритемой, экскориациями и шелушением (в том числе на фоне уплотнения (лихенификации) кожи).

В хроническую фазу наблюдаются утолщенные бляшки на коже, подчеркнутый рисунок кожи (лихенификация) и фиброзные папулы.

У больных с длительно существующим атопическим дерматитом все три типа изменений могут существовать одновременно на разных участках кожного поражения: спонгиоз, периваскулярная инфильтрация клетками, проникающими в окружающую сосуды кожу из сосудистого русла, эритема кожи, т.е. признаки дебюта воспаления, характерны для острой стадии, а признаки атрофии, лихенификации кожи в сочетании с участками гиперкератоза являются следствием длительного воспалительного процесса и характерны именно для хронической фазы или стадии атопического дерматита. Таким образом, подострая фаза наиболее условное понятие, которое может быть как промежуточным состоянием кожи между острой и

хронической фазами, так и следствием нового обострения дерматита на фоне уже сформировавшейся хронической фазы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТЯЖЕСТИ КОЖНОГО ПОРАЖЕНИЯ

Для оценки степени тяжести атопического дерматита наиболее известны шкалы SCORAD, EASI. Данные схемы оценки тяжести дерматита применяются при проведении научных исследований и оценке эффективности новых методов лечения, что позволяет в значительной мере дать объективную оценку тяжести поражения. В реальной практике расчет этих индексов занимает много времени и существенно не влияет на выбор методов лечения и профилактики заболевания. Для оценки степени тяжести АД можно использовать следующие параметры [58]:

Легкое течение: легкая гиперемия, незначительная экссудация, небольшое шелушение, единичные папулы, везикулы, зуд слабый, не нарушающий сон ребенка, увеличение лимфатических узлов незначительное (до размера горошины).

Среднетяжелое течение: множественные очаги поражения кожи с выраженной экссудацией или лихенификацией, множественные расчесы и геморрагические корки. Зуд умеренный или сильный, нарушающий сон ребенка. Лимфатические узлы ощутимо увеличены (до размера фасоли).

Тяжелое течение: множественные, сливающиеся очаги поражения кожи, выраженная экссудация или лихенификация, глубокие трещины, эрозии, множественные геморрагические корки, зуд сильный, мучительный, часто пароксизмальный, серьезно нарушающий сон и самочувствие ребенка. Часто наблюдается инверсия сна (преимущественно дневной сон, так как ночной сон невозможен из-за зуда). Практически все группы лимфатических узлов увеличены до размеров лесного ореха (в очень тяжелых случаях — до размера грецкого ореха).

СПЕЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Основные методы диагностики: сбор анамнеза, провокационные тесты с аллергенами, а также определение специфических IgE-антител к кон-

клеткам аллергенам или кожное тестирование с аллергенами помогают получить дополнительную информацию, подтверждающую наличие у больного гиперчувствительности (атопии), выявить причинно-значимые аллергены, что особенно важно, когда клиницист сталкивается со сложным для трактовки больным.

Значение анамнеза

Анамнез при подозрении на аллергические заболевания является важным этапом выявления провоцирующего фактора, который мог быть неочевиден для пациента. В диагностике пищевой аллергии существенное значение имеют сведения, указывающие на связь обострения с приемом конкретного продукта. Наиболее достоверны симптомы, которые развиваются во временном диапазоне от несколько минут до 4 часов с момента употребления в пищу подозреваемого аллергена. Мнение о том, что реакция может развиться через несколько дней после введения в питание «подозреваемой» пищи, а появлению реакции предшествует период «накопления аллергена в организме», лишено научного обоснования. Развитие симптомов непосредственно после контакта с аллергеном является подтверждением сенсибилизации и избавляет от необходимости проведения провокационного тестирования. При установлении причинных связей обострения АД дополнительно необходимо учитывать возможность бытового контакта с пищевыми аллергенами и влияния ингаляционных аллергенов и неаллергенных триггеров на течение заболевания.

Определение концентрации маркеров аллергического воспаления

Общий IgE, EOS. У больных atopическим дерматитом обычно отмечается повышение уровня общего сывороточного IgE и эозинофилия крови. Эти изменения неспецифичны, и их определение не является необходимым условием постановки диагноза atopического дерматита. Ценность этих исследований при atopическом дерматите очень невысока, так как они не могут помочь в установлении специфических аллергенных триггеров кожного воспаления.

Кожное тестирование. Используются для подтверждения клинических данных наличия у паци-

ента IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительности и проводятся с широким спектром производимых промышленно аллергенов или со свежими нативными продуктами [59, 60]. Кожные пробы являются простым, дешевым и доступным методом аллергологической диагностики с минимальными побочными эффектами. Кожные пробы целесообразно проводить детям любого возраста, они коррелируют с клиникой заболеваний и с результатами определения sIgE. Положительный результат теста указывает только на наличие сенсибилизации, что не означает развития обострения у пациента после контакта с аллергеном. Иными словами, положительный тест подтверждает наличие аллергии, когда имеются клинические и анамнестические данные о появлении симптомов заболевания при воздействии данного рассматриваемого аллергена. Результаты аллергологического обследования не могут быть абсолютным доказательством обязательного исключения пищевого продукта из рациона ребенка [61, 62].

Внутрикожные тесты: проведение с ингаляционными аллергенами возможно с разведением, как правило, 100 PNU/мл (1:100 по сравнению с концентрацией диагностикума для prick-test) в сложных диагностических ситуациях, когда результаты кожных скарификационных или уколочных тестов сомнительны. Внутрикожные тесты с пищевыми аллергенами проводить категорически запрещено из-за их чрезмерной чувствительности и возможности провокации анафилактической реакции!

Аппликационные пробы. У ряда пациентов установлены положительные результаты аппликационных тестов, отражающих иммунопатологическую реакцию по замедленному типу, например с аллергенами клеща домашней пыли [63]. С помощью аппликационных проб определяется повышенная чувствительность замедленного типа к различным аллергенам. Однако пока эти данные не нашли достаточного подтверждения и аппликационные тесты в практике широко не применяются. Вместе с тем этот вид аллерготестирования с различными растворимыми и нерастворимыми веществами целесообразно проводить больным atopическим дерматитом при подозрении на сопутствующий аллергический контактный дерматит [64, 65]. Проведение

аппликационного теста является очень простым и доступным методом: исследуемое вещество наносится на кожу внутренней (сгибательной) поверхности предплечья. У малышей в возрасте до 4–5 лет тест удобнее проводить на коже спины — можно нанести испытуемое вещество под перфорированный лейкопластырь с марлевой подушечкой. Оценка результатов аппликационных тестов должна проводиться как в течение первого часа после нанесения на кожу аллергена (немедленная реакция), так и спустя 24–48 часов (учет замедленной реакции). Оцениваются гиперемия кожи, зуд, отечность, мокнутие в месте нанесения вещества.

генов в виде экстрактов и содержали смесь различных аллергенных и неаллергенных компонентов [66]. Эта проблема в настоящее время во многом решена благодаря созданию новых диагностических систем на основе твердофазного иммунофлуоресцентного исследования специфических IgE к широкому спектру аллергенов. В последние годы появившаяся возможность создания рекомбинантных (произведенных биотехнологически) протеинов позволила одновременно определять наличие специфического IgE к множеству не только «цельных» аллергенов, но и к их отдельным молекулярным компонентам (технология «микрочип»).

Основные принципы кожного тестирования:

- Кожные тесты можно проводить детям любого возраста (необходимость их проведения возникает обычно не раньше 6-месячного возраста).
- Кожные тесты можно проводить практически со всеми аллергенами, выпускаемыми медицинской промышленностью для этих целей (если нет противопоказаний), или с нативными продуктами (сырое яйцо и т.п.) при недоступности диагностикумов.
- Неполная ремиссия дерматита не является противопоказанием к кожному тестированию — тестирование не проводится лишь в период обострения.
- Для исключения возможных анафилактических реакций при проведении кожных проб необходимо тщательно изучить анамнез и не проводить тестирование с теми аллергенами, гиперчувствительность к которым очевидна.
- За 2 недели до проведения кожных тестов необходимо прекратить курсовой прием антигистаминного препарата, а разовый прием в обычной дозировке возможен не позднее 3-х суток (72 часов) до проведения тестирования.
- За 2 недели до тестирования на области кожи, где предполагается проведение проб, нельзя наносить глюкокортикостероиды местного действия.
- Педиатрам следует помнить, что проведение кожного тестирования является одной из основных задач врача аллергологического кабинета.

Определение сенсибилизации in vitro. При невозможности провести кожное тестирование можно отложить или провести исследование *in vitro* для обнаружения sIgE исключительно к подозреваемым аллергенам. Ранее результаты таких исследований интерпретировались с осторожностью, так как они могли быть ложноположительными за счет неспецифического связывания аллергенов, так как были основаны на использовании аллер-

Кожное тестирование и определение sIgE к пищевым аллергенам является одним из наиболее достоверных диагностических способов подтверждения информации об аллергенности того или иного продукта для данного больного, полученной при сборе аллергологического анамнеза, но не самостоятельным диагностическим методом, способным полностью опровергнуть клинические наблюдения врача.

Определение уровня специфических IgG к различным пищевым антигенам следует оценивать как исследовательские, их значение в диагностике пищевой аллергии не доказано и назначение элиминационной диеты на основании определения содержания в крови IgG недопустимо.

Результаты кожных тестов и определения аллергенспецифических антител к пищевым продуктам в составе IgE с исследуемым пищевым продуктом в любых ситуациях интерпретируют критически с учетом анамнеза предшествующих реакций на продукт у пациента. Наиболее часто встречаются 3 ситуации:

- Кожные пробы и sIgE — положительны. В этом случае можно утверждать наличие сенсibilизации к данным продуктам. Для того чтобы выяснить, действительно ли при наличии сенсibilизации к пищевому продукту пациент его не переносит, необходимо проведение элиминационно-провокационной пробы с этим продуктом.
- Результаты кожных тестов и определения аллергенспецифических антител к пищевым продуктам в составе IgE с исследуемым пищевым продуктом — отрицательны. Это позволяет лишь исключить IgE-опосредованную непереносимость продукта питания, но — недостаточно для вывода о переносимости ребенком данного пищевого продукта, так как у пациента может иметь место неатопическая иммунная непереносимость, например клеточно-опосредованного типа, проявляющаяся замедленными реакциями. Провокационный тест необходим.
- И наконец, достаточно часто встречающаяся ситуация — реакция на пищевой продукт действительно имеет место, но она не подтверждается какими-либо исследовательскими тестами, за исключением провокационных, так как не связана с известными иммунными механизмами. При этом все доступные иммунологические тесты дают отрицательный результат. Здесь также необходим именно провокационный тест.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АД

Бактериологические методы. У больных с подозрением на инфицирование кожи целесообразно

проводить соответствующее обследование для выявления вирусов или бактерий в следующих случаях:

- фебрилитет (субфебрилитет) при отсутствии иной, кроме дерматита, причины;
- увеличение периферических лимфатических узлов;
- распространенный или диффузный дерматит с множественными участками мокнутия или с везикулезными элементами;
- распространенная пиодермия;
- очаги микробной экземы; неэффективность сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и кортикостероидов.

Невозможность или отсрочка проведения бактериологического исследования не препятствует проводить необходимую антиинфекционную наружную терапию при явных клинических признаках вторичного инфицирования кожи детей, страдающих atopическим дерматитом.

Биопсия кожи при АД. Вопрос о проведении биопсии кожи для исключения клинически сходных заболеваний (псориазiformный дерматит, кожная Т-клеточная лимфома, периваскулярный дерматит) решается исключительно консультирующим дерматологом. Поскольку для atopического дерматита не существует каких-либо специфических морфологических критериев, то для проведения дифференциального диагноза с другими экзематозными поражениями кожи биопсия не показана.

В настоящее время не доказана польза проведения дополнительных исследований для исключения «сопутствующих проявлений» (заболевания органов пищеварения, нервной системы, ЛОР-органов, протозойно-глистной инвазии и т. д.) на том основании, что наличие сопутствующих заболеваний усугубляет течение atopического дерматита. Необходимый объем диагностических мероприятий при подозрении на наличие фоновой патологии определяется соответствующими протоколами и стандартами и не имеет отношения к диагностике atopического дерматита. Настойчивый поиск другого заболевания как причины atopического дерматита влечет за собой неоправданные материальные расходы и во многих случаях служит «обоснованием» отказа от своевременного и правильного лечения.

Бактериологическое исследование кала (анализ кала на дисбактериоз). Данное исследование не показано в качестве обычного (рутинного) метода обследования больных АД. Значение нарушения микробиоты кишечника в развитии атопического дерматита не установлено. Пациенты с АД, вероятно, имеют особенности состава микробиоты. При проведении кокрейновского мета-анализа не получено доказательств достаточной степени силы, позволяющей установить пользу от применения пробиотиков при АД, что делает нецелесообразным исследование дисбактериоза кишечника в рутинной практике [67]. Это не означает, что не надо обследовать в связи. Дополнительное обследование больного атопическим дерматитом с сопутствующими заболеваниями необходимо проводить в рамках стандартов, если имеются клинические симптомы внутренних болезней, но не для диагностики атопического дерматита.

ЭЛИМИНАЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Клиническими показаниями для проведения провокационных тестов с пищевыми аллергенами являются:

1. Подтверждение или исключение наличия пищевой аллергии при сомнительных результатах рутинного диагностического поиска;
2. Оценка развития толерантности к пищевым продуктам при ранее выявленной аллергии (после продолжительной элиминационной диеты);
3. Оценка возможности расширения диеты у пациентов с непереносимостью нескольких пищевых продуктов [68].

Существует множество различных модификаций, но суть их основного различия сводится к степени информированности пациента (его родителей) и врача о том, какой продукт исследуется.

Открытый пищевой провокационный тест — и пациент (родители пациента), и врач знают о том, какой именно продукт исследуется.

Слепой пищевой провокационный тест — пациент (или его родители) не знают о том, какой именно продукт дают ребенку; информацией обладает врач, проводящий пробу. Если проверяемый продукт питания неизвестен в том числе и врачу, то тест определяется как двойной слепой. «Золотым стандартом» диагностики

пищевой аллергии является двойная слепая плацебо-контролируемая проба, при которой пациенту последовательно вводят в питание как проверяемый продукт в замаскированном виде, так и плацебо, однако такой метод диагностики пищевой непереносимости является достаточно трудоемким и используется с научной целью или в редких случаях, когда открытая пищевая провокация или элиминационно-провокационное тестирование не позволяют установить причину обострений.

У детей старше 3 лет проводятся «слепые» провокационные пробы, заключающиеся в маскировке предполагаемого пищевого аллергена в несвойственной ему форме (например, использование детской молочной смеси при предполагаемой аллергии на белок коровьего молока или включение тестируемого продукта (яичного белка) в состав другого пищевого продукта). Проба с тестируемым продуктом и плацебо, предлагаемым пациенту в одинаковой форме, проводится в разные дни и при отрицательном результате тестирования обязательно заканчивается открытым провокационным тестом. Провокационные пробы обязательно проводятся специально обученным медицинским персоналом в специализированном медицинском учреждении, обеспечивающем возможность оказания пациенту экстренной медицинской помощи в случае развития острой, в том числе системной, аллергической реакции, необходимо учитывать возможность развития отсроченных реакций в течение нескольких дней после тестирования [69].

Результаты провокационной пробы с пищевыми аллергенами не могут быть использованы для прогнозирования тяжести реакции на предполагаемый продукт, но качество жизни пациентов статистически значительно улучшается, независимо от результата тестирования [70]. Несмотря на то, что провокационные тесты подтвердили свою безопасность в большинстве проводимых исследований на территории Российской Федерации они не сертифицированы, поэтому решающая роль в диагностике пищевой аллергии у детей в России отводится методам диетодиагностики — диагностической элиминационной диете и т.н. диагностическому введению продукта [71, 72, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более подробная информация изложена в Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России — «Атопический дерматит у детей: обновление 2019

(на правах руководства)» [73]. Вопросы дифференциального диагноза, общих принципов лечения и профилактики атопического дерматита будут рассмотрены в заключительной части статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flohr C., Johansson S.G.O., Wahlgren C.F., Williams H.C. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 150–158. Roguedas-Contios A.M., Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(3): 233–236.
2. Wollenberg A., Feichtner K. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook. *Allergy*. 2013; 68: 1509–1519.
3. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Елисеева Т. И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 2(49): 12–22.
4. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E. & Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2017; 73: 696–704.
5. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., Mommers M., van Schayck C.P., Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS ONE* 2012; 7: e39803.
6. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41: 73–85.
7. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А. Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2014; 3: 11–14.
8. Шахова Н. В., Камалтынова Е. М., Лобанов Ю. Ф., Ардатова Т.С. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика и факторы риска. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15(1-1): 55–62.
9. Мизачева Н.Б., Жестков А. В. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста г. Самара. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(1): 98–101.
10. Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 719–23, Taylor B., Wadsworth J., Wadsworth M. et al. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1938-45 war. *Lancet*. 1984; 2: 1255–1257.
11. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm. Regen*. 2017; 37(1): 14.
12. Levin J., Friedlander S.F., Del Rosso J.Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum - Part 1: The role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2013; 6(10): 16–22.
13. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 350–358.
14. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2015; 35(1): 161–183.
15. Bager P., Wohlfahrt J., Thyssen J.P., Melbye M. Filaggrin genotype and skin diseases independent of atopic dermatitis in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2016; 27(2): 162–168, Hadson T.J. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006; 38: 399–400.
16. McGrath J.A. Filaggrin and skin barrier defects. *Australasian Journal of Dermatology* (2008) 49, 67–74. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1315–1327.

17. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. *Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease.* *Br J Dermatol.* 2013; 168: 1155–66.
18. Novak N., Simon D. *Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy.* *Allergy* 2011; 66: 830–839.
19. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. *IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis.* *Chem Immunol Allergy.* 2012; 96: 45–49., Howell M.D., Kim B.E., Gao P. et al. *Cytokine modulation of atopic dermatitis laggrin skin expression.* *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: R7–R12.22.
20. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. et al. *T_H2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis.* *J Allergy Clin-Immunol.* 2012; 130: 259–261.
21. Danso M.O., van Drongelen V., Mulder A. et al. *TNF- α and T_H2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents.* *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1941–1950.
22. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T. et al. *Effect of stree on atopic dermatitis: Investigation in patients after the great Hanshin earthquake.* *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 173–176, Lifschitz C. *The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life.* *Ann NutrMetab.* 2015; 66(suppl 1): 34–40.
23. Wallengren J., Hakanson R. *Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediator responses.* *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 143: 267–273.
24. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Нескородова К.А., Титарев С.И. *Продукция энтеротоксинов А, В, С и токсина синдрома токсического шока различными видами стафилококков, выделенных с кожи детей больных атопическим дерматитом.* *Педиатрия.* 2017; 96 (6): 87–91.
25. Leung D.Y., Gately M., Trumble A., Ferguson-Darnell B., Schlievert P.M., Picker L.J. *Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production.* *J. Exp. Med.* 1995, 181: 747–753.
26. Li L.B., Goleva E., Hall C.F., Ou L.S., Leung D.Y. *Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK–ERK) pathway.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 114(5), 1059– 1069 (2004).
27. Li L.B., Leung D.Y., Hall C.F., Goleva E. *Divergent expression and function of glucocorticoid receptor in human monocytes and T cells.* *J. Leukoc. Biol.* 79(4), 818–827 (2006).
28. Kasraie S. *Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins.* *Allergy.* 2010; 65: 712–721.
29. Sugimoto K., Kitukawa Y., Aotsuka A., Wada T., Kubosawa H. et al. *Is Atopic Dermatitis One of the superantigens Diseases?* *J Dermatolog Clin Res.* 2015; 3: 1052–1053.
30. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T. et al. *Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients.* *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 357–369. Sugimoto K. *Staphylococcus-aureus-vs-Atopic-Dermatitis.* *J Pharm Microbiol.* 2016; 2: 8: 1–3.
31. Broberg A., Faergemann J., Johansson S. et al. *Pityrosporumovale and atopic dermatitis in children and young adults.* *Acta DermVenereol.* 1992; 72: 187–192.
32. Nordvall S.L., Lindgren L., Johansson S.G.O. et al. *IgE antibodies to Pityrosporumorbiculare and Staphylococcus aureus in patients with very high serum total IgE.* *Clin Exp Allergy.* 1992; 22: 756–761.
33. Wessels M.W., Doeks G., Van Ieperen-Van Dijk A.G. et al. *IgE antibodies to Pityrosporumovale in atopic dermatitis.* *Br J Dermatol.* 1991; 125: 227–232.
34. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W. et al. *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals.* *Science* (2012) 337: 1115–1119.
35. K.A. Capone, S.E. Dowd, G.N. Stamatias, and J. Nikolovski, “Diversity of the human skin microbiome early in life,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 131, no. 10, pp. 2026–2032, 2011.

36. Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May; 22(5): 850–9.
37. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2010; 58: 1–7., Mori T., Ishida K., Mukumoto S., Yamada Y., Imokawa G., Kabashima K. et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 83–90.
38. Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman S.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: 361–70.
39. Gray C.L., Levin M.E., Zar H.J., Potter P.C., Khumalo N.P., Volkwyn L. et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 572–579.
40. Boyce J.A., Assa'ad A.H., Burks A.W. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(6 Suppl): S1–S58.
41. Flohr C., Perkin M., Logan K., Marrs T., Radulovic S., Campbell L.E. et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 345–350.
42. Toit du G., Roberts G., Sayre P.H., Plaut M., Bahnson H.T., Mitchell H. et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 135–143.
43. Venkataraman D., Soto-Ramirez N., Kurukulaaratchy R.J., Holloway J.W., Karmaus W., Ewart S.L. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 876–882.
44. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009; 41: 602–608.
45. Sampson H.A. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 183–192.
46. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A., Baumann U., Constien A., Tetau D. et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 817–824.
47. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A., James J., Jones S. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov. 134 (5): 1016-1025.
48. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A., Staden U., Nocon M., Beyer K. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 268–273.
49. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A., Niggemann B., Rance F., Turjanmaa K. et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007; 62: 723–728.
50. Ono E., Murota H., Mori Y., Yoshioka Y., Nomura Y., Munetsugu T. et al. Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment. *PLoS ONE* (2018) 13(4): e0195960.
51. Murota H., Yamaga K., Ono E., Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2018, Oct; 67(4): 455–459.
52. Swerev M. What dermatologists should know about textiles. *Textiles and the skin CurrProbl Dermatol.* 2003; 31: 1–23.
53. Hufer D. A Real-Life Based Evaluation of the Effectiveness of Antibacterial Fabrics in Treating Atopic Dermatitis. *Dermatology Research and Practice.* Volume 2018, Article ID 7043438, 8 p.
54. Ricci G., Patrizi A., Bendandi B. et al. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis *Br J Dermatol* 2004; 150: 127–131.

55. Faleide A.O., Galtung V.K., Unger S., Watten R.G. Children at risk of allergic development: the parents' dyadic relationship. *Psychother Psychosom.* 1988, 49(3-4): 223–229.
56. Letourneau N.L., Kozyrskiy A.L., Cosic N., Ntanda H.N., Anis L., Hart M.J., Campbell T.S., Giesbrecht G.F. Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopic dermatitis. APrON Team. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 May; 26: 13–26.
57. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C. et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *BrJ Dermatol.* 1994; 131: 406–416.
58. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту (Р.М. Хаитов и А.А. Кубанова, ред). М., Фармарус Принт, 2002, 58–77.
59. Bernstein I., Li J.T., Bernstein D.I., Hamilton R., Spector S., Tan R. et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter I. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(3 Suppl 3): S1–148.
60. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67: 18–24.
61. Sampson H.A., Albergo R. Comparison of results of prick skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26–33.
62. Cox L., Williams B., Sicherer S., Oppenheimer J., Sher L., Hamilton R. et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101(6): 580–592.
63. Castelain M., Birnbaum J., Castelain P.Y. et al. Patch test reactions to mite antigens: A GERDA multicentre study. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 246–250.
64. Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M., Mortz C.G., Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017 Aug; 177(2): 395–405.
65. Jacob S.E., McGowan M., Silverberg N.B., Pelletier J.L., Fonacier L., Mousdicas N. et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2017. 153: 765–770.
66. Leung D.Y., Hanifin J.M., Charlesworth E.N. et al. Disease management of atopic dermatitis: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 197–211.
67. Probiotics for treating eczema Areti Makrgeorgou, Jo Leonardi-Bee et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 11, 11 2018.
68. Chinthrajah R.S., Tupa D., Prince B.T., Block W.M., Rosa J.S., Singh A.M., Nadeau K. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(6): 1393–1408.
69. Sampson H., Gerthvan Wijk R., Bindslev-Jensen C., Sicherer S., Teuber S.S., Burks A.W., Dubois A.E.J., Beyer K., Eigenmann P.A., Spergel J.M., Werfel T., Chinchilli V.M. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1260–1274.
70. Pettersson M.E., Koppelman G.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J., Dubois A.E.J. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy.* 2018; 73(7): 1532–1540.
71. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. *Children (Basel).* 2018; 5(6): 65.
72. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Союз педиатров России. 2015, 27 с.
73. «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)» Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.

Пищевая анафилаксия у детей

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

Т.С. Лепешкова^{1,2}, Е.К. Бельтюков¹, С.А. Царькова¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия;² МАУ «Городская детская поликлиника № 13», г. Екатеринбург, Россия

Пищевая анафилаксия — тяжелая, жизнеугрожающая реакция, возникающая на продукты питания. В последние годы отмечается рост числа подобных реакций у детей разного возраста. Зачастую умение распознать симптомы пищевой анафилаксии окружающими больного ребенка людьми — залог спасенной жизни. В данной статье на основе современных данных по эпидемиологии, этиологии и патогенезу пищевой анафилаксии рассматриваются проблемы, которые имеются в настоящее время в диагностике и лечении детей с пищевой анафилаксией, предлагаются пути к их решению.

Ключевые слова: пищевая анафилаксия, дети, продукты, жизнеугрожающие реакции, адреналин.

Для цитирования: Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 26-43, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

Food anaphylaxis in children

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

T.S. Lepeshkova^{1,2}, E.K. Beltyukov¹, S.A. Tsarkova¹¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;² «Children's hospital № 13», Ekaterinburg, Russia

Food anaphylaxis is a severe life-threatening reaction to food. In recent years, there has been an increase in the number of such reactions. The ability to recognize the symptoms of food anaphylaxis surrounding a sick person by people is the key to a saved life. This article on the basis of modern data on epidemiology, etiology and pathogenesis of food anaphylaxis discusses the problems that are currently in the diagnosis and treatment of children with food anaphylaxis, suggests ways to solve them.

Key words: food anaphylaxis, children, products, life-threatening reactions, adrenaline.

For citation: Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Tsarkova S.A. Food anaphylaxis in children. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 26-43, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная аллергологическая организация (WAO) и Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) рассматривают анафилаксию как «тяжелую системную реак-

цию гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и кровообращения и обычно, но не всегда, ассоциирована с изменениями на коже и слизистых» [1, 2].

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, МАУ «Городская детская поликлиника № 13»

Адрес: 620100, г. Екатеринбург, ул. Ткачей, 16а

E-mail: levlp@mail.ru

For correspondence:

Tatiana S. Lepeshkova, candidate of medical sciences, doctor allergologist-immunologist

Address: 16a Tkachy str., Ekaterinburg, 620100, Russia

E-mail: levlp@mail.ru

За последние годы опубликовано несколько международных согласительных документов по ведению пациентов с анафилаксией: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis (2011, Update 2012, 2013, 2015) [3, 4, 5, 6].

По рекомендации WAO термином «аллергическая анафилаксия» следует пользоваться, когда в иммунологических реакциях задействованы IgE, IgG или иммунные комплексы. У детей наиболее часто развивается IgE-опосредованная анафилаксия, которая возникает либо на укус насекомых, либо как лекарственная аллергия, либо как реакция на пищевые продукты. Не-IgE-зависимая аллергическая анафилаксия встречается редко и мало изучена. Она развивается с участием антител класса G (иногда IgM или IgA), которые могут образовывать иммунные комплексы с последующей активацией комплемента [7].

В случае если задействованы неиммунологические механизмы, WAO предложила использовать термин «неаллергическая анафилаксия» [1]. От термина «анафилактоидная реакция» в согласительном документе EAACI рекомендуется отказаться [8]. Неаллергическая анафилаксия может быть вызвана неспецифической активацией тучных клеток (опиоиды, рентген-контрастные средства, физическая нагрузка), активацией комплемента (декстраны, средства для рентгена), воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты (нестероидные противовоспалительные средства). С практической точки зрения отличий в терапии анафилаксии в зависимости от патофизиологических механизмов не существует, однако имеются особенности в диагностических подходах и профилактике. Следует также отметить, что в ряде случаев неаллергическая анафилаксия протекает и купируется легче, чем аллергическая [9].

Проявления анафилаксии у детей, так же как и у взрослых, возникают внезапно и могут стать причиной фатального исхода [10]. Показатели летальности зависят от возраста, сопутствующих заболеваний и триггерных факторов [11].

Диагноз анафилаксии основывается на клинических симптомах: возможный летальный исход, быстрота наступления реакции, проявления со стороны дыхательных путей и/или гемодинамики и обычно (но не всегда) сопровождающиеся изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек.

Наличие гипотензии и шока не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии [3, 12].

Системная манифестация клинических симптомов возникает вследствие мощного выброса медиаторов воспаления, вызванная как Не-IgE-зависимой, так и IgE-зависимой активацией тучных клеток и базофилов, инициирующих высвобождение различных провоспалительных и вазоактивных веществ. Наибольшее значение в данном процессе играют: гистамин, триптаза, гепарин, простагландины (ПГD₂, ПГF₂), лейкотриены (ЛТС₄, ЛТD₄, ЛТЕ₄), цитокины (TNF-α) и фактор активации тромбоцитов (PAF). Именно эти биоактивные молекулы обуславливают системность и вовлечение в анафилактическую реакцию кожи, слизистых оболочек, дыхательной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта.

В отечественной литературе проблеме анафилаксии посвящены единичные публикации. В широких медицинских кругах редко обсуждается тема пищевой анафилаксии, у практикующих врачей недостаточно знаний о разнообразии клинических симптомов и наличии степеней тяжести данной нозологии. Родители и воспитатели иногда даже не слышали о возможности развития анафилаксии у детей, а следовательно, не знают, что может вызвать подобную реакцию и как оказывать первую медицинскую помощь в подобных ситуациях [13].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ

Тяжелые и крайне тяжелые генерализованные аллергические реакции на пищевые аллергены регистрируются во многих странах Европы, Азии и Америки и рассматриваются как пищевая анафилаксия [14]. Ведущими экспертами подчеркивается, что за последние годы во многих странах мира наметилась тенденция, связанная с ростом числа пациентов, перенесших анафилактические реакции во всех возрастных группах [14, 15].

Впервые явление анафилаксии (от греч. Ана — обратная и phylaxis — защита) описано в 1902 г. французскими физиологами П. Портье и Ш. Рише. Исследователи выявили, что после повторной иммунизации собаки, ранее хорошо переносившей введение экстракта щупалец актиний, вместо профилактического эффекта развилась шоко-

вая реакция с летальным исходом. В 1913 году П. Портье и Ш. Рише за это открытие была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии [9].

Точная распространенность пищевой анафилаксии у детей не известна [12]. Между тем, показано, что пищевая аллергия может выступать как причина развития острых жизнеугрожающих реакций с первых лет жизни человека [16]. Клиника пищевой анафилаксии регистрируется приблизительно в 5% случаев педиатрической популяции в западных странах [17]. Эти данные совпадают с мнением Rapce F. с соавт., которые диагностировали пищевую анафилаксию у 27 детей (4,9%) из 544 пациентов с подтвержденной пищевой гиперчувствительностью [18]. По некоторым данным, частота анафилаксии в детском и подростковом возрасте находится в диапазоне от 10,5 до 75,1 на 100 000 человек в год [19]. По данным Macdougall C. и соавт., пищевая анафилаксию является причиной смерти в 0,06% случаев на 100 000 детского населения в возрасте 0–15 лет в год [20].

В структуре всех анафилаксий до 70–90% случаев пищевой анафилаксии приходится на детей дошкольного возраста, при этом наиболее тяжелые анафилактические реакции на пищу развиваются у детей первых трех лет жизни [16]. Есть сообщения, что тяжелые проявления аллергии могут наблюдаться и у младенцев [21]. Назначение адреналина является косвенным признаком числа перенесенных анафилактических реакций. Так, имеются данные в литературе, касающиеся провинции Минитоба (Канада), где было показано, что подобные назначения делаются в 0,95% случаев обращения. При этом наибольшее число рекомендаций приходится на мальчиков в возрасте 12–17 месяцев (5,3%) [22]. Важно, что большинство исследований показывают, что прогноз при анафилактической реакции благоприятен и риск умереть составляет менее 1% [19, 23].

ЭТИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АНАФИЛАКСИИ

Провоцирующим фактором анафилактической реакции может стать практически любой пищевой продукт. По мнению европейских экспертов, наиболее распространенными пищевыми (IgE-опосредованными) аллергенами в настоящее время в

мире являются коровье молоко, пшеница, яйцо, арахис, соя, рыба, морепродукты, орехи [12]. По данным некоторых авторов, на арахис, орехи деревьев и коровье молоко приходится более чем 75% случаев, требующих введения адреналина [24].

В последние десятилетия была получена информация о пространственной конфигурации большого числа пищевых молекул, о структурных и функциональных свойствах этих аллергенов, о сходстве аминокислотных последовательностей у части пищевых аллергенов с ингаляционными аллергенами (например, с пыльцевыми или эпидермальными) [25], составлена номенклатура аллергенов [26].

Пищевые аллергены — как правило, это гликопротеины молекулярной массой 10–70 кДа, содержащиеся в пищевых продуктах, реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Эти гликопротеины, имеющие трехмерную структуру, хорошо растворимы в воде, устойчивы к воздействию протеолитических ферментов и имеют в своем составе термостабильные молекулы. Аллергенность пищевых белков зависит от множества эпитопов, а также от пространственной конфигурации молекул. Эпитопы — части белковой молекулы (антигены), которые связываются со специфическими антителами и определяют состояние иммунореактивности [27].

IgE-опосредованные аллергические реакции описаны в отношении более 170 пищевых аллергенов [26]. Теоретически любой пищевой продукт может вызвать аллергическую реакцию.

В настоящее время выделяют несколько классов пищевых аллергенов, способных вызывать анафилактические реакции.

Один из классов включает в себя продукты «большой восьмерки»: арахис, орехи (кешью, бразильский орех, фундук, грецкий орех), рыбу, моллюски, коровье молоко, куриные яйца, пшеницу, сою. Эти продукты являются первичными сенсибилизаторами, т.е. вызывают сенсибилизацию через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). На них могут развиваться тяжелые и даже фатальные аллергические реакции, а в некоторых случаях системная реакция может возникать даже при минимальном «следовом» количестве аллергена, например при вдыхании запаха арахиса или рыбы или поступлении его с грудным молоком [28].

В одном из исследований в половине случаев причиной фатальных реакций было названо коровье молоко [20]. Сейчас уже известно более 200 протеинов коровьего молока. Его различные белки (α -лактальбумин, β -лактоглобулин, казеин, бычий сывороточный альбумин, лактоферрин, иммуноглобулины и другие) могут являться причиной развития аллергических и анафилактических реакций у детей [29]. Именно от того, к каким белкам возникает сенсибилизация, зависит выраженность, а зачастую и тяжесть реакции на молочные протеины [30]. Следует заметить, что часть молочных протеинов термолабильна (сывороточные белки — Bos d 4 (α -лактальбумин), Bos d 5 (β -лактоглобулин), Bos d 6 (бычий сывороточный альбумин) и др.), поэтому нагревание коровьего молока имеет тенденцию к снижению аллергенности [31].

Между тем казеиновая фракция молочных белков (Bos d 8, Bos d 9, Bos d 10, Bos d 11, Bos d 12) — термостабильна, устойчива к гидролизной и ферментативной обработке, поэтому даже длительная тепловая обработка коровьего молока и молочных продуктов полностью не устраняет аллергенные свойства молочных протеинов [32]. Дети с аллергией на коровье молоко, которые имеют высокий уровень IgE к казеину, имеют меньше шансов сформировать толерантность к белкам коровьего молока в раннем возрасте, а более склонны к длительной персистирующей аллергии к молочным протеинам [29, 33].

Домашние куры являются самым значимым классом домашней птицы и выращиваются главным образом для получения мяса и яиц. Главные аллергены куриного яйца — овомукоид Gal d 1, овальбумин Gal d 2, овотрансферрин Gal d 3, лизоцим Gal d 4 и сывороточный альбумин (альфа-ливетин) Gal d 5, имеющие молекулярную массу от 28 до 76 кДа. Овомукоид Gal d 1 составляет 10% от всех протеинов яйца, стабилен к термической и ферментативной обработкам и ответственен за большинство тяжелых реакций на куриные яйца [34]. Известно, что дети с высоким уровнем IgE к Gal d 1 (выше, чем 1,46 кUA/l) имеют риск развития анафилаксии к яйцам и продуктам, их содержащим, в 11 раз выше, чем дети с отсутствием антител к овомукоиду [35].

Парвальбумин признан мажорным аллергеном рыбы. Аллергены рыб способны вызывать аллер-

гические симптомы, включая оральный аллергический синдром, генерализованную крапивницу, ангионевротический отек и анафилаксию, как при приеме внутрь, так и при вдыхании паров во время ее приготовления [14, 17]. Известно, что у чрезвычайно чувствительных пациентов развивался анафилактический шок после приема пищи, приготовленной в растительном масле, которое повторно использовалось после предыдущей жарки рыбы, или когда был контакт продуктов с посудой или контейнерами, где ранее готовилась или хранилась рыба [36]. Из-за высокой степени перекрестной реактивности между парвальбуминами из разных видов рыб в настоящее время обнаружение повышения антител к парвальбумину трески Gad с 1 рекомендовано в целях диагностики пациентов с аллергией на рыбу [26].

Широкое распространение азиатской кухни по всему миру привело к возникновению сенсибилизации и аллергии к сое в Северной и Центральной Европе, Америке [12, 14]. Уже описаны аллергены сои Gly m 5 и Gly m 6, относящиеся к «белкам хранения», как возможные триггеры анафилаксии у детей и взрослых [37].

Известны случаи, когда существующая гиперчувствительность к пище не проявляется, пока пищевой продукт не употребляется до или после физической нагрузки (зависимая от пищи анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой) [38]. Показано, что молекула пшеницы Tri a 19 (омега-5 глиадин) вызывает сенсибилизацию у приблизительно 66–92% пациентов с аллергией на пшеницу. Сообщается, что она является мажорным аллергеном у детей с реакцией гиперчувствительности немедленного типа при употреблении пшеницы и связана с симптомами пшенице-зависимой анафилаксии/астмы, вызванной физической нагрузкой (WDEIA) [38]. Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, была описана у трехлетнего ребенка в одном из литературных источников [39].

Есть сообщения об анафилаксии у детей на семена кунжута Ses i 1 и горчицу [40]. Были описаны случаи анафилаксии на редкие виды мяса (карибу, кита) [41]. Описан случай пищевой анафилаксии у ребенка после употребления им мяса крокодила. Оказалось, что α -парвальбумин мяса крокодила имеет высокую степень гомологии с α -парвальбумином цыпленка [42].

Существует еще класс пищевых аллергенов, который отвечает за формирование перекрестной реактивности. В большинстве случаев это белки растительного происхождения, гомологичные пыльцевым аллергенам. Как правило, эти протеины термолабильные, разрушаемые при переваривании в ЖКТ [43]. Для возникновения перекрестной реактивности обычно достаточно 40–70% идентичности аминокислотной последовательности в белках пищевого протеина с пыльцевым аллергеном. При формировании перекрестной реактивности уже после первого употребления пищи, содержащей кросс-реактивные аллергены, могут наблюдаться как местные легкие (оральный аллергический синдром), так и тяжелые системные реакции анафилаксии [44].

Пациенты в Центральной и Северной Европе, так же как в России, часто страдают аллергией на пыльцу березы, и основные аллергические реакции на овощи и фрукты возникают на гомологи Bet v 1 и/или профилины [44, 45, 46].

Присутствие в пыльце березы мажорного аллергенного белка Bet v 1 вызывает повышение аллерген-специфических IgE у более чем 95% пациентов, сенсibilизированных к аллергену березы [47]. Данная молекула была классифицирована как белок PR-10. Было показано, что молекула Bet v 1 продемонстрировала значительную гомологию последовательностей с группой растительных белков, связанных с патогенезом пищевой аллергии [48]. Наиболее часто в клинической практике у пациентов, сенсibilизированных к березе, возникает оральный аллергический синдром (ОАС), связанный с истинной сенсibilизацией к пыльцевому аллергену. Появление симптомов ОАС у пациентов с сенсibilизацией к березе чаще происходит во время употребления «косточковых» фруктов семейства Rosaceae: персиков, яблок, вишни, черешни, груш, абрикосов, и овощей [44, 47, 48]. Известно, что белки PR-10 производятся внутриклеточно тканезависимым образом во время развития растений и их экспрессия регулируется также внешними факторами, как неблагоприятные условия окружающей среды или атака патогенных агентов [48].

Как правило, основными проявлениями ОАС являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, обусловленные ангиоотечком губ, языка, мягкого нёба, глотки, зачастую

сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах [44]. Данные симптомы у основного числа детей возникают в течение нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно недлительны. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают большинство пациентов спустя 10–30 мин. Перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными и редко вызывают генерализованные проявления. Между тем у части пациентов (до 5%) могут развиваться системные реакции вплоть до среднетяжелых и тяжелых проявлений анафилаксии (тошнота, рвота, абдоминальные боли, обструкция верхних дыхательных путей, коллапс, падение артериального давления) [44, 49].

Следует сказать, что в последние годы становится все труднее дифференцировать орофарингеальные симптомы с системными проявлениями при перекрестной аллергии от анафилаксии на первичные сенсibilизаторы. Имеется описание случая острой крапивницы и анафилаксии у 4-месячного ребенка после употребления персика [50].

Персик был описан как основная причина пищевой анафилаксии в ряде стран [51], в отличие от России, где он чаще всего выступает как перекрестный аллерген. Связь между персиковой аллергией и аллергией на пыльцу березы в России и Северной Европе [52] может быть объяснена обнаружением белка, связанного с Bet v 1 в персике, тогда как в Южной Европе и других странах Средиземноморья перекрестная реактивность, связанная с персиком, более вероятно, будет связана с другими фруктами и овощами, содержащими LTP [53].

Белки-переносчики липидов (LTP, lipid transfer protein) — еще одна группа протеинов, обнаруживаемая в семенах, орехах, фруктах, способных инициировать симптомы анафилаксии. Это небольшие молекулы протеинов в диапазоне 9–10 кДа, которые стабильны и высоко устойчивы к перевариванию и термической обработке [45, 54]. Они известны как аллергены, вызывающие первичную сенсibilизацию, то есть не имеющие перекрестной реактивности с основными компонентами пыльцевых аллергенных экстрактов. Чаще ассоциированы с аллергическими реакциями на фрукты и овощи, особенно в регионах Южной Европы и Средиземноморья [53]. Среди пациентов с

аллергией на персик, перенесших системные реакции, до 100% сенсibilизированы к ЛТР [45].

Высокая устойчивость ЛТР к термической обработке и протеолитическому расщеплению при пищеварении, вероятно, позволяет аллергенам проникать в кишечный тракт почти в неизменной форме. Считается, что с этим связана способность этих аллергенов вызывать тяжелые симптомы у многих пациентов [55].

Профилины являются перекрестно-реактивными аллергенами и обладают высокой степенью гомологии не только к пыльце неродственных растений (деревья, травы, сорняки), но и к белкам других продуктов растительного происхождения (фруктам, овощам, орехам, специям и латексу). Данные протеины распадаются при нагревании и гидролизе, редко связаны с клиническими симптомами на пищу, однако в единичных случаях могут вызывать местные и даже тяжелые реакции у некоторых пациентов [46].

Было показано, что 1,3-бета-глюканаза, выделенная из пыльцы оливкового дерева (Ole e 10) и определенная как мажорный аллерген у пациентов с аллергией на оливковое дерево, представляет собой паналлерген с перекрестной реактивностью по ряду пыльцы, а также фруктам и овощам, таким как томат, киви, картофель. Этот аллерген был предложен в качестве сильного кандидата для участия в пыльца-латекс-фруктовом синдроме [56], впоследствии была доказана перекрестная реактивность с латексом [57].

Новыми триггерами анафилаксии были названы низкомолекулярные галактоолигосахариды в составе молочной смеси в качестве пребиотика [58].

ПАТОГЕНЕЗ АНАФИЛАКСИИ

Патогенез анафилаксии достаточно сложен и до конца не изучен. В настоящее время большинство работ выполнено на экспериментальной модели животных в момент и после эпизода анафилаксии, что крайне затрудняет использование полученных результатов в клинической практике. Между тем единичные работы помогают понять всю сложность и драматичность ситуации, возникающую во время эпизода анафилаксии у детей [59].

Ключевую роль в развитии пищевой анафилаксии играют тучные клетки и базофилы [60]. При

их дегрануляции по IgE-зависимым механизмам (соединение IgE-антител с высокоаффинными F_cRI-рецепторами клеток) выделяются различные медиаторы (гистамин, гепарин, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А3, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин D₂, лейкотриен C₄, интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13), хемокины (MIP-1α, MIP-1β, MCP-1) и другие, которые приводят к спазму гладких мышц в респираторном и желудочно-кишечном тракте, вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции чувствительных нервных окончаний [61]. Активация гистамина через H1–H4-рецепторы ведет к коронарной вазоконстрикции и сердечной недостаточности (H1-рецепторы), системной вазодилатации и тахикардии (H2-рецепторы), торможению высвобождения норадреналина (H3-рецепторы), хемотаксису и высвобождению медиаторов воспаления (H4-рецепторы). Гепарин и, возможно, триптаза способствуют активации брадикинина, процессов фибринолиза и системы комплемента [62].

Хотя повышение гистамина приводит к аллергическим симптомам, но именно фактор активации тромбоцитов (PAF) связан с тяжестью анафилаксии, что было показано в исследованиях и на мышах, и на людях [63, 64].

По данным последних исследований, доказана ключевая роль в патогенезе анафилаксии тромбоцит-активирующего фактора (PAF) и ацетилгидролазы-фактора активации тромбоцитов (PAF-AH), поскольку их концентрация коррелирует с тяжестью анафилактических реакций. PAF снижает коронарный кровоток и сократительную способность миокарда, усиливает активацию нейтрофилов и эозинофилов, вызывает локальную и системную агрегацию тромбоцитов, а также периферическую вазодилатацию и тяжелую гипотензию, возможно, через индукцию NO [65].

Было показано, что вне анафилактической реакции у ребенка снижение или отсутствие экспрессии гена PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов-ацетилгидролазы) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) является биомаркером перенесенной среднетяжелой/тяжелой пищевой анафилаксии и может быть предиктором возникновения тяжелых анафилактических реакций у детей группы риска [59].

Работы за рубежом и у нас в стране по генетике при пищевой аллергии по определению особенностей экспрессии генов, в частности PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов-ацетилгидролазы), гена TGFB1 (ген трансформирующего ростового фактора, бета-1) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) позволяют устанавливать детей группы риска по пищевой анафилаксии и, возможно, могут быть в недалеком будущем внедрены в работу практикующего врача [59, 66, 67].

PAF выделяется не только тучными клетками и базофилами, но также другими типами клеток: макрофаги или нейтрофилы, которые вносят существенный вклад в альтернативные пути индукции анафилаксии. Маркеры активации нейтрофилов (миелопероксидаза) также были идентифицированы в периферической крови пациентов, которые находились в отделении неотложной помощи с анафилаксией от различных триггеров, включая продукты питания [68]. Доказательства активации были отмечены и в дендритных клетках [69]. Эти данные указывают на новую роль миелоидных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, в развитии острой аллергической реакции на пищевые продукты.

В дополнение к активации миелоидных клеток обнаружено взаимодействие базофилов с тромбоцитами после стимуляции арахисом у аллергичных пациентов на арахис, но не у здоровых людей [70]. Таким образом, выявленная перекрестная связь между базофилами и тромбоцитами может быть еще одним новым механизмом, с помощью которого PAF может способствовать тяжести анафилаксии.

В последние годы некоторые авторы отмечают существенную роль в патогенезе пищевой аллергии регуляторной субстанции Т-клеток [70, 71], маркерным цитокином которой является трансформирующий фактор роста бета [71].

На сегодняшний день есть небольшое количество работ, посвященных изучению роли ангиотензинпревращающего фермента (ACE) в развитии симптомов и тяжести анафилаксии. Известно, что во время анафилаксии активируются компенсаторные механизмы, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Вследствие развития анафилаксии повышается секреция норадреналина из локальных симпатических нервных

окончаний, что может привести к аритмии и другим сердечно-сосудистым катастрофам [14].

Безусловно, практическую значимость и актуальность приобретут новые исследования по изучению глубоких механизмов патогенеза анафилаксии (роли Т-клеток, TLR, различных посредников: интерлейкинов, нейропептидов, гормонов в патологическом процессе), на результатах которых впоследствии будут строиться и разрабатываться новые терапевтические подходы по ведению пациентов с пищевой анафилаксией [72, 73, 74].

КЛИНИКА

Безусловно, ряд обстоятельств (возникновение реакции впервые, скрытый аллерген, неустановленный ранее аллерген) затрудняет постановку диагноза пищевой анафилаксии при первом эпизоде анафилактической реакции у детей раннего возраста [22]. Ребенок в силу возраста, как правило, не может описать жалобы и ощущения, выраженность проявлений. Кроме того, срыгивания, жидкий стул, кашель могут возникать и у практически здоровых детей, и их трудно соотнести с патологической реакцией при возникновении на аллерген впервые. Достаточно сложно заподозрить и задокументировать гипотензию у детей. А широкое распространение в домашних аптечках населения антигистаминных препаратов 1-го поколения у части детей может маскировать симптомы анафилаксии (вялость, сонливость, чрезмерное возбуждение) и не вызывать беспокойство родителей состоянием здоровья ребенка в силу уменьшения симптомов анафилаксии и стертости клинических проявлений (уменьшение зуда, выраженности высыпаний) [75].

Диагностика анафилаксии в значительной степени определяется знаниями врача о клинических проявлениях заболевания и наличием соответствующей настороженности. Необходимо заметить, что время от употребления пищевого продукта, содержащего аллерген, до клинической манифестации симптомов может сильно различаться у разных пациентов или широко варьировать у одного и того же пациента при повторных эпизодах анафилаксии [6, 12].

Учет возможности возникновения повторных эпизодов анафилаксии у пациента и реальность

фатальной/почти фатальной реакции при повторном эпизоде, принципиально важны для всей популяции, а тем более для каждого конкретного случая в детской практике. Так, дети с аллергией к арахису в раннем детстве с легкими и умеренными симптомами с возрастом страдают тяжелыми фатальными реакциями [76].

Анафилаксия представляет собой острую аллергическую реакцию, возникающую в течение секунд-минут (как правило, не позднее двух часов) после контакта с аллергеном. Бывает и молниеносное развитие анафилаксии. Причем чем раньше по времени возникают симптомы анафилаксии, тем больше вероятность ее тяжелого течения. При этом симптомы анафилаксии уменьшаются постепенно, зачастую проходя несколько волн ухудшения (через 1–72 часа) после начала реакции и следуя одна за другой в течение нескольких дней (редко недель). Такое повторное появление симптомов анафилаксии после их исчезновения носит название «двухфазная» или «бифазная анафилаксия» [77].

По мнению исследователей, занимающихся изучением анафилаксии, частота подобных бифазных реакций составляет 1–25% [78]. Риск развития бифазной анафилаксии у пациента выше, если во время начальной фазы ему потребовались высокие дозы адреналина, либо адреналин был введен поздно. Вероятность возникновения бифазной анафилаксии у детей может достигать 6% [79].

Анафилаксия может носить характер «продленной анафилаксии». Данное понятие введено для тех случаев, когда симптомы анафилаксии не угасают в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких суток или даже недель). Распространенность продленной анафилаксии неизвестна. Есть единичные данные, что она регистрируется у четверти больных [80].

В настоящее время введено понятие «кофакторная анафилаксия». В данном случае развитие симптомов анафилаксии зависит от нескольких факторов и их обязательного сочетания. Так, описаны случаи возникновения анафилаксии после употребления продуктов (например, рыбы или пшеницы) и последующей сильной физической нагрузкой [14, 38].

Точные данные о бифазной, продленной и кофакторной анафилаксии зачастую трудно полу-

чить в силу определенных сложностей сбора анамнеза и жалоб у маленького пациента.

Симптомы анафилаксии хорошо известны и затрагивают сразу несколько систем организма: отек гортани, крапивница, ангиоотек, обильная ринорея, стридор, бронхообструкция, одышка, рвота, абдоминальные боли, загрудинные боли, гипотензия, сердечная аритмия, коллапс и другие [76, 80].

В литературных источниках есть данные, что респираторные симптомы при пищевой анафилаксии отмечаются у 86% детей, кожные — у 96%, желудочно-кишечные — у 37%, сердечно-сосудистые — у 36% [59]. Тогда как в случае анафилактических реакций, не связанных с пищевыми аллергенами (лекарственная и инсектная аллергии), респираторные симптомы были отмечены в 78% случаев, кожные — в 80%, желудочно-кишечные — в 4,8%, сердечно-сосудистые — в 34% [14].

Первыми клиническими проявлениями пищевой анафилаксии у детей часто называются симптомы, возникающие в полости рта и глотке: металлический привкус, возникновение ощущения покалывания слизистой оболочки сходной с чувством выпитой минеральной воды с газом, зуд и отек губ, слизистой полости рта, зуд нёба и глотки. Дети первых лет жизни могут чесать язык, небо, переднюю поверхность шеи, наружный слуховой канал, прищелкивать языком, издавая необычные звуки [22].

Схожие симптомы возникают у пациентов с оральным аллергическим синдромом при поллинозе после употребления свежих овощей и фруктов, имеющих перекрестно-реагирующие компоненты с пыльцевыми аллергенами. Необходимо заметить, что если наряду с оральными симптомами появляются клинические проявления со стороны других органов и систем, то данный эпизод должен интерпретироваться как анафилактическая реакция [80].

Кожные проявления в виде генерализованной гиперемии, уртикарий, ангиоотека, эритематозных проявлений у части пациентов могут отсутствовать при тяжелых анафилактических реакциях [80].

Симптомы со стороны респираторного тракта при анафилактической реакции многообразны: выраженная ринорея, заложенность носа, ларингоспазм, чувство сдавления грудной клетки,

одышка, дисфония (обычно после плача), кашель, стридор, хрипы, диспноэ, апноэ, цианоз. У части пациентов могут быть проявления отека гортани — изменение голоса, дисфония, «сухой стаккато», лающий кашель, дисфагия [22]. Установлено, что тяжелый отек верхних дыхательных путей возникает редко, однако он может быть причиной летального исхода при анафилаксии [81].

Гастроинтестинальные симптомы в эпизод анафилаксии проявляются в виде тошноты, рвоты, колик, диареи и часто следуют за первыми проявлениями со стороны полости рта. Рвотные массы нередко содержат тягучую слизь, могут возникать молниеносно [80].

При вовлечении в анафилактическую реакцию сердечно-сосудистой системы у пациентов отмечаются чувство слабости, сердцебиение, гипотензия, нитевидный пульс, аритмия, потливость, бледность, чувства жара и страх смерти. Снижение объема внутрисосудистой жидкости, вазодилатация и миокардиальная дисфункция могут приводить к развитию гипотензии, аритмии сердца и потере сознания [23]. Необходимо еще раз заметить, что гипотензия относится к редко документированным симптомам анафилаксии у детей раннего возраста, а первым признаком гипотонии у детей может быть нарастающая тахикардия [82].

Симптомы со стороны центральной нервной системы включают в себя острую потерю чувствительности, спутанность сознания, сонливость, головокружение, судороги, кому. Тяжелые проявления анафилаксии могут сопровождаться вторичными постгипоксическими осложнениями в виде нарушения функций миокарда, головного мозга, легких, почек, кишечника [75].

Исходя из вышесказанного, принципиальное значение приобретают клинические критерии диагностики анафилаксии, которые были обсуждены и изложены в последних согласительных документах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Российских рекомендациях по анафилаксии [6, 8, 14, 83], из которых следует, что анафилаксия высоковероятна при наличии одного из трех перечисленных критериев:

1. Острая реакция (минуты-часы), вовлекающая кожу и/или слизистые (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка) и имеющая хотя бы один из следующих критериев: респираторные симптомы (напри-

мер, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия), кардиоваскулярные симптомы (например, гипотензия, коллапс).

2. Два или более из нижеперечисленного происходит сразу (минуты-часы) после воздействия вероятного аллергена:
 - вовлечение кожи или слизистой (крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка);
 - респираторные симптомы (диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия);
 - кардиоваскулярные симптомы (гипотензия, коллапс);
 - персистирующие желудочно-кишечные симптомы (острая боль в животе, рвота).
3. Гипотензия после воздействия известного аллергена (в течение минут-часов). Гипотензия для детей определяется как систолическое артериальное давление:
 - <70 мм рт. ст. — у детей от 1 мес. до 1 года;
 - <70 мм рт. ст. + (2 x возраст) — от 1 года до 10 лет;
 - <90 мм рт. ст. — от 11 до 17 лет.

При разработке представленных выше диагностических критериев анафилаксии учитывалось отсутствие признака, обеспечивающего 100% чувствительность и специфичность диагноза. Однако использование предложенных симптомов предполагает охват более 95% случаев заболевания. Так как при анафилактических реакциях более чем в 80% всех случаев вовлечена кожа, то ее поражение служит одним из ключевых критериев. При этом следует помнить, что у 20% детей с пищевой анафилаксией кожные покровы не поражаются [10].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика IgE-зависимой анафилаксии базируется на использовании традиционных для аллергологии методов исследования [83].

- Сбор подробного анамнеза у пациента (особенно аллергологического).
- Оценка клинических симптомов (см. выше).
- Диагностические тесты *in vivo* проводятся через 4 недели после эпизода анафилаксии (ведение дневника, прик-тесты, провокационные тесты с пищевыми продуктами).
- Лабораторные тесты *in vitro* (определение базового уровня триптазы сыворотки крови, уровня гистамина плазмы крови, его метаболитов в моче, специфических IgE).

Всем детям с подозрением на анафилаксию, вызванную пищевыми продуктами, должно проводиться аллергологическое обследование в аллергологических отделениях или клиниках, имеющих опыт ведения таких больных [8]. Известно, что в случае пищевой аллергии убедительным для диагностики является применение элиминационной диеты. Между тем положительный эффект на нее, а затем провокационный тест/проба клинически хорошо виден(а) у пациента с atopическим дерматитом, имеющим сенсibilизацию к пищевым аллергенам, и практически не подлежит врачебной оценке у детей с пищевой анафилаксией. Кроме того, проведение провокационной пробы может быть чревато тяжелыми последствиями для здоровья пациента, перенесшего ранее эпизод пищевой анафилаксии.

Количественные измерения уровня IgE к ключевым компонентам могут идентифицировать пациентов с аллергическим фенотипом риска тяжести пищевой аллергии и развития анафилаксии. Компонентная диагностика (Immuno CAP, ISAC) вместо цельных пищевых экстрактов использует для измерения специфического IgE рекомбинантные или нативные очищенные компоненты аллергенов (аллергенные молекулы) [84]. В течение нескольких лет данная диагностика была успешно внедрена в практическое здравоохранение с целью улучшения специфичности диагностики и, как в случаях с пищевой анафилаксией, для получения лучшего прогноза клинического фенотипа. В настоящее время имеется потребность в дополнительных исследованиях с целью достижения консенсуса по оптимальным значениям уровня IgE для выявления групп риска [85].

В ряде случаев для подтверждения клинического диагноза анафилаксии могут быть также полезны лабораторные тесты [13], однако имеющиеся технологические и методические трудности усложняют диагностику. Важно знать, что необходимо оценивать уровень гистамина и общей триптазы в крови в течение 1–3 часов после появления симптомов. Нужно иметь в виду, что следует обследование на триптазу повторить, так как более эффективно исследование в динамике. Необходимо также помнить, что эти показатели не обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Были попытки использовать измере-

ние уровня триптазы как свидетельство дегрануляции тучных клеток, возникающей при анафилаксии, но позднее установлено, что даже если взятие крови проведено в оптимальное время, уровень триптазы редко значительно увеличивается в случае анафилаксии, вызванной пищевыми продуктами. Поэтому в настоящее время определение уровня триптазы при пищевой анафилаксии считается малоинформативным. Вместе с тем при подозрении на анафилаксию желательнее провести забор крови и в дальнейшем определить уровень «зрелой» бета-триптазы, как более информативный маркер дегрануляции тучных клеток, чем тест на общую триптазу [13].

Информативность определения концентрации гистамина в плазме или N-метилгистамина в моче как маркера анафилаксии до настоящего времени не ясна.

Другие потенциальные маркеры дегрануляции тучных клеток и базофилов, такие как, карбокси-пептидаза А3, химаза и PAF, находятся в процессе изучения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз анафилаксии у детей следует проводить с теми заболеваниями, для которых характерны схожие симптомы [8]. Аналогичные проявления со стороны кожных покровов возникают при крапивнице/ангиоотеке, мастоцитозе; респираторного тракта — при аспирации инородного тела, ларингоотеке, пороках развития, бронхиальной астме; желудочно-кишечного тракта — при пилоростенозе, инвагинации, инфекционном гастроэнтерите; центральной нервной системы — при эпилепсии, инсульте, отравлении; сердечно-сосудистой системы — при аритмии, вазовагальных приступах. Следует помнить, что на арахис и орехи деревьев приходится треть всех случаев аспираций инородного тела, что в значительной степени осложняет дифференциальную диагностику с анафилаксией на арахис и орехи.

На практике чаще всего при проведении дифференциальной диагностики анафилаксии включают: геморрагический, кардиогенный, эндотоксический шок; острую сердечно-сосудистую недостаточность; инфаркт миокарда; сердечную аритмию; обмороки; тромбоэмболию легочной артерии; эпилепсию, судорожный синдром, истерию; солнечные и тепловые удары; гипоглике-

мию; гиповолемию; передозировку лекарственных средств; аспирацию пищи или другого инородного тела; генерализованную холодовую крапивницу; «приливные реакции» при карциноидном или постменопаузальном синдромах; системный мастоцитоз; синдром дисфункции голосовых связок; синдром Мюнхгаузена; наследственный ангионевротический отек; вазовагальный коллапс (обморок, развивающийся у пациента после инъекций или других болезненных манипуляций и проявляющийся слабым пульсом, бледностью кожных покровов, выраженным потоотделением, тошнотой, при этом чаще всего артериальное давление бывает нормальным, а зуд кожи, крапивница, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания отсутствуют) [3].

Достаточно трудно проводить диагностику, когда анафилаксия развилась без видимой причины. Такую идиопатическую анафилаксию диагностируют в тех случаях, когда на основании анамнеза болезни, результатов кожных проб и тестов *in vitro* (определение специфических IgE-антител в сыворотке крови, лучше в комбинации с клеточными реакциями) не удается обнаружить причину развития анафилаксии. В этой ситуации также следует исключить системный мастоцитоз. При необъяснимой анафилаксии или анафилаксии, сопровождающейся тяжелыми сердечно-сосудистыми симптомами (гипотензия и обмороки при отсутствии крапивницы), также следует заподозрить наличие клональных расстройств тучных клеток. У больных с не диагностированным мастоцитозом могут быть указания в анамнезе на необычные ощущения, возникающие после воздействия тепла (горячий душ) или приема алкоголя, которые активируют тучные клетки, а также необъяснимые переломы. Идиопатическая рецидивирующая анафилаксия может сопровождать вялотекущий (индолентный) мастоцитоз, при котором кожные проявления могут отсутствовать [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение анафилаксии у детей раннего возраста основано на эмпирических подходах к терапии, показавшей свою эффективность у детей старшей возрастной группы и у взрослых. К лекарственным препаратам, клиническая эффективность которых доказана при анафилаксии, рекомен-

дуются адреналин, селективные агонисты β_2 -адренорецепторов, глюкокортикостероиды [86].

Адреналин является препаратом первой линии помощи, однако не только в России, но и в других странах не всегда терапию анафилаксии начинают с него [86, 87], что является ошибкой в оказании первой помощи при пищевой анафилаксии. Механизм работы адреналина при анафилактической реакции заключается в следующем: за счет своего α -адренергического эффекта адреналин вызывает увеличение сопротивления периферических сосудов, также повышая артериальное давление и перфузию коронарных артерий. В то же время он купирует отек и крапивницу. β_1 -адренергический эффект повышает ЧСС, а β_2 -адренергический эффект приводит к расширению бронхов и уменьшению выбросов медиаторов воспаления [88]. Адреналин должен быть введен немедленно при подозрении на анафилаксию внутримышечно в дозе 0,01 мг/кг раствор 1:1000 (1 мг/мл), максимальная доза у детей — 0,3 мг. Данная доза полностью основана на эмпирическом подходе, а не на проспективных клинико-фармакологических исследованиях [89].

При отсутствии эффекта от первой дозы через 5–10 минут необходимо ввести адреналин повторно. Учитывая, что при внутримышечном введении адреналин распадается через 30 минут, третья доза может быть введена по истечении данного срока при отсутствии положительной динамики от первых двух доз. Поскольку в стрессовой ситуации правильно и своевременно набрать необходимую дозу адреналина из ампулы затруднительно даже обученным людям, не говоря уже о несвязанных с медициной лицах, во многих странах мира адреналин доступен в виде аутоинжекторов (шприц-ручек). Поскольку большинство детей раннего возраста имеют массу тела менее 15 кг, то доза аутоинжектора для маленьких детей 0,15 мг/шприц-доза. Для детей старшего возраста — 0,3 мг/шприц-доза [90]. К сожалению, в России аутоинжекторы до сих пор не зарегистрированы, что серьезно осложняет оказание неотложной помощи детям [13].

В редких случаях адреналин может быть неэффективен при анафилаксии, что может быть связано с задержкой инъекции, использованием низкой дозы, неадекватным путем введения препарата, тяжелым течением анафилаксии. Кроме

того, такое возможно при использовании препарата при неправильном диагнозе или синдроме пустой полый вены *vena cava/empty ventricle*, который развивается при вертикализации больного, находящегося в состоянии шока, при этом давление в полый вене снижается, и в течение нескольких секунд адреналин не циркулирует в организме больного [87].

При внутривенном введении адреналина необходим точный расчет дозы препарата, а также контроль скорости инфузии. Врачом может быть заподозрена передозировка препарата в случае появления бледности, тремора, кашля и нарушения дыхания (отек легких) у пациента [82].

В дополнение к адреналину при первой же возможности необходимо обеспечить пациенту доступ кислорода, желательнее со скоростью 6–8 л/мин, а также следить за оксигенацией крови при помощи пульсоксиметрии [3]. Кроме того, необходим контроль проходимости дыхательных путей. Должна быть установлена и поддерживаться внутривенная катетеризация.

Агонисты β_2 -адренорецепторов не дают сосудосуживающего эффекта и не уменьшают отек слизистых, однако бронхорасширяющие препараты могут быть использованы ингаляционно как вспомогательные средства для купирования бронхоспазма у тех пациентов, у которых он не купировался после введения адреналина.

Глюкокортикостероидные препараты (ГКС) также не являются препаратами выбора при анафилаксии, а могут быть дополнением к адреналину. ГКС-препараты могут помочь предотвратить развитие бифазной анафилаксии и сократить продолжительность симптомов. Имеются наблюдения ведущих специалистов, что ГКС не оказывают быстрого воздействия на обструкцию верхних или нижних дыхательных путей, снижение давления и другие проявления анафилаксии [91]. Однако, по мнению других специалистов, применение системных ГКС у пациентов с бронхиальной астмой приводило к улучшению самочувствия [92].

H1-антигистаминные препараты могут облегчить кожные проявления (зуд, крапивницу, ангиоотек), между тем следует помнить, что H1-антигистаминные препараты применяются после адреналина после стабилизации давления. Данные препараты являются препаратами второй очереди и не могут служить заменой адреналину. Кроме того,

многие из H1-антигистаминных препаратов первого поколения, обладая седацией, могут существенно усложнить диагностику анафилаксии. Кроме того, применение этих лекарственных средств может привести к остановке дыхания у детей раннего возраста [93].

Всем детям в случае анафилаксии и с подозрением на анафилаксию необходима госпитализация с целью неотложной терапии и мониторинга симптомов не менее чем в течение суток [76] в связи с возможностью развития бифазных проявлений.

К основным причинам фатальных исходов при анафилаксии относятся: сосудистая недостаточность, тромбозы сосудов, инсульты, кровоизлияния в надпочечники, асфиксия, гипотензивная анафилаксия, обструкция верхних/нижних дыхательных путей, плохо контролируемая бронхиальная астма [2]. Нельзя не отметить, что поздно введенный адреналин, так же как и недостаточная доза адреналина, могут быть причиной развития фатальных симптомов [12].

ПРОГНОЗ АНАФИЛАКСИИ

Тяжесть реакции на пищевой аллерген невозможно предсказать, исходя из клиники предыдущих эпизодов, что обусловлено особенностями каждого нового случая анафилаксии (количество съеденного пищевого продукта, скорость абсорбции и переваривания пищи, воздействие провоцирующих факторов, соматическое состояние здоровья ребенка на конкретный временной период, прием лекарственных препаратов до эпизода и после эпизода анафилаксии) [94, 95].

Между тем в настоящее время известны факторы развития и риска тяжелых эпизодов анафилаксии [96, 97]. Так, наличие в анамнезе у ребенка atopических заболеваний является фактором риска возникновения анафилаксии, так же как и отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям [98]. Кроме того, если ребенок переносил уже ранее эпизод анафилаксии, то вероятность повторения подобного эпизода велика [20, 97].

Тяжелые жизнеугрожающие/фатальные анафилактические реакции часто ассоциированы у детей с наличием у них бронхиальной астмы [20]. Причем риск фатального исхода резко возрастает в случае тех пациентов, у кого астма находится под плохим контролем [99].

По мнению ведущих специалистов, к факторам риска стоит отнести подростковый возраст. Дети в этот возрастной период перестают следовать наставлениям и рекомендациям взрослых, в связи с чем вероятность употребления ими в пищу продукта, вызывающего аллергию, возрастает многократно [8]. В одном из исследований установлен повышенный риск развития анафилаксии при проведении пероральной иммунотерапии пищевыми аллергенами из-за недостаточной приверженности подростков к базисной терапии, нарушения протокола иммунотерапии, несвоевременного обращения за помощью при ухудшении состояния [100].

К неблагоприятным факторам, предрасполагающим к развитию фатальной/почти фатальной анафилаксии, относятся также наличие у больного сопутствующей пигментной крапивницы/системного мастоцитоза, как при манифестных проявлениях, так и при бессимптомном течении [101, 102].

Физическая нагрузка, этанол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), острые инфекции, стресс могут уменьшить пороговую дозу аллергена для развития анафилактической реакции, а также усилить риск анафилаксии у пациентов с низким или пограничным уровнем сенсibilизации [103, 104, 105].

Кроме того, быстрое возникновение симптомов, задержка с введением адреналина и недостаточный эффект от начальной терапии, двухфазная или продленная анафилаксия, высокая степень гиперчувствительности (симптомы возникают при употреблении минимальных или следовых количеств продукта), наличие в прошлом тяжелых аллергических реакций, появление симптоматики со стороны сразу нескольких «шоковых» органов также могут сыграть решающую роль в фатальном исходе аллергической реакции [12].

Установлено, что некоторые аллергены сами по себе (например, орехи, арахис, куриное яйцо) с большой степенью вероятности вызывают более тяжелые жизнеугрожающие реакции, чем другие пищевые триггеры [8].

Следует заметить, что дети с IgE-зависимыми заболеваниями, а также пациенты со *spina bifida* или дети, перенесшие оперативные вмешательства, находятся в группе риска по развитию анафилаксии на латекс [3, 106].

ПРОФИЛАКТИКА

Важная задача настоящего времени — изучение механизмов формирования толерантности к пищевым аллергенам [107, 108]. Ранее уже было показано, что у пациентов с персистирующей аллергией к молочным протеинам формирование толерантности будет зависеть не только от степени сенсibilизации к белкам молока, но и от тяжести проявлений атопического дерматита и сенсibilизации к другим пищевым и ингаляционным аллергенам [109]. Значит, возможность появления повторных эпизодов анафилаксии будет зависеть от скорости формирования толерантности к пищевому аллергену, вызвавшему анафилактическую реакцию: чем быстрее сформируется толерантность, тем меньше вероятность повторных реакций.

Успешное оказание помощи детям с анафилаксией, вызванной пищевыми продуктами, возможно только при наличии соответствующей врачебной настороженности на местах, а также должного отношения к данной проблеме всех взрослых, окружающих ребенка.

В семьях, чьи дети перенесли эпизод анафилаксии, для снижения вероятности развития повторного случая, вызванного пищевыми продуктами, родителям рекомендуется использовать список «разрешенных» продуктов, минимизировать употребление полуфабрикатов из многокомпонентных продуктов, внимательно читать их маркировку. Взрослым следует быть осведомленными об особенностях маркировки. Так, куриное яйцо может скрываться под названием «сухой яичный порошок», а аллергены коровьего молока — «сыворожка, молочные протеины, сывороточные белки» и другие [110]. Эта мера особенно актуальна в связи с отсутствием в России четких законов, контролирующих деятельность производителей пищевых продуктов [111].

При нахождении в стационаре, детском коллективе (школа/детский сад) ребенка с анафилаксией в анамнезе также требуется жесткий контроль пищевого рациона, обучение необходимым знаниям по первой помощи при анафилаксии медицинского персонала и педагогов, разработка плана экстренных действий конкретного учреждения, тренировка сотрудников навыкам введения адреналина. Медицинский персонал и педагоги в данном случае должны иметь необходимые лекарственные средства.

Особую практическую значимость и актуальность приобретут новые знания, полученные в ходе медицинских исследований по уточнению особенностей течения клинических симптомов пищевой анафилаксии в разные возрастные периоды, по изучению иммунологических механизмов разви-

тия повторных эпизодов и появлению предикторов развития толерантности, которые в дальнейшем помогут врачам на ранних этапах болезни дифференцировать данную патологию и сократить количество острых эпизодов пищевой анафилаксии у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johansson S.G., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113. № 5. P. 832–836.
2. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* // *Allergy.* 2014. № 69. P. 1026–1045.
3. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Bilo M.B. et al. *World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis* // *World Allergy Organ. J.* 2011. № 2. P. 13–37.
4. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Bilo M.B. et al. 2012 Update: *World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis* // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. № 12. P. 389–399.
5. Simons F.E.R., Arduzzo L.R.F., Dimov V. et al. *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base* // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 162. № 3. P. 193–204.
6. Simons F.E.R., Ebisawa M., Sanchez-Borges M. et al. 2015 Update of the evidence base: *World Allergy Organization anaphylaxis guidelines* // *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8. № 1. P. 32–38.
7. Khodoun M.V., Strait R., Armstrong L. et al. *Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. № 108. P. 1241–1248.
8. Muraro A. et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology* // *Allergy.* 2007. Vol. 62. № 8. P. 857–871.
9. *Аллергология и иммунология: нац. рук. / ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.*
10. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L. et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium* // *J. Allergy Clin Immunol.* 2006. № 117. P. 391–397.
11. Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M. et al. *Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. № 134. P. 1318–1328.
12. Muraro A., Roberts G., Worm M. et al. *Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* // *Allergy.* 2014. № 69. P. 1026–1045.
13. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. *Анафилаксия — диагностика и лечение: учебное пособие/ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».* — М.: ФГБОУ ДПО РМАИПО, 2017. — 95 с.
14. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Translating knowledge into clinical practice.* EAACI. 2014. — 276 p.
15. Simons F.E., Sampson H.A. *Anaphylaxis epidemic: factor fiction?* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122. P. 1166–1168.
16. Luvik M., Namork E., Fjæste C., Egeas E. *The Norwegian National Reporting System and Register of Severe Allergic Reactions to Food* // *Norsk Epidemiologi* 2004. 14. P. 155–160.
17. Sicherer S.H. and H.A. Sampson. *Food allergy* // *J. Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125 (2 Suppl 2). P. 116–125.
18. Rance F., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin D.A. *Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergen* // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999. 10. P. 33–38.
19. Bohlke K., Davis R.L., DeStefano F., Marcy S.M., Braun M.M., Thompson R.S. *Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004 Mar. Vol. 113 № 3. P. 536–542.

20. Macdougall C., Cant A., Colver A. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland // *Archiv Dis Childh.* 2002. P. 236–239.
21. Young M.C. General treatment of anaphylaxis. In: D.Y.M. Leung, H.A. Sampson, R.S. Geha, S.J. Szeffler (eds.). *Pediatric allergy principles and practice.* St Louis (MO): Mosby, Inc 2003. P. 643–654.
22. Simons F., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 647–651.
23. Brown A.F., D. McKinnon, and K. Chu. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 5. P. 861–866.
24. Järvinen K.M., Sicherer S.H., Sampson H.A., Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. 122. P. 133–138.
25. Alberse R.K. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immune.* (2000) 106: 228–238.
26. Johansson S.G., et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, № 5. P. 832–836.
27. Lehrer S.B., Ayuso R., Reese G. Current understanding of food allergens // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. Vol. 964. P. 69–85.
28. Monti G., Marinaro L., Libanore V. et al. Anaphylaxis due to fish hypersensitivity in an exclusively breast-fed infant // *Acta Paediat.* 2006. 2. P. 15–22.
29. Bertuzzi Z, Coco RR, Muraro A, Nowak-Wegrzyn A. Contribution of molecular allergen analysis to the diagnosis of milk Allergy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. 17. P. 46.
30. Hochwaliner H., Schulmeister U., Swoboda I., Spitrauer S., Valenta R. Cow's milk allergy. From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention // *Methods.* 2014 Mar. 1. Vol 66. № 1. P. 22–33.
31. Remington B.C., Westerhout J., Campbell D.E., Turner P.J. Minimal effect of intensive heating of chicken eggs and cow's milk in the food matrix on the threshold dose distribution curves // *Allergy.* 2017. 72. P. 1806–1809.
32. Ehn B.M., Ekstrand B., Bengtsson U., Ahlstedt S. Modification of IgE binding during heat processing of the cow's milk allergen beta-lactoglobulin // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. № 5. P. 1398–1403.
33. Caubet J.C., Lin J., Ahrens B., Gimenez G., Bardina L., Niggemann B. etc. Natural development of tolerance in children with allergies to cow's milk: binding of IgE and IgG4 epitopes // *Allergy.* 2017. 72. P. 1677–1685.
34. Calvani M., Arasi S., Bianchi A., Caymmi D'uomo B., Donde A. etc. Is it possible to make a diagnosis of Allergy to raw, heated and baked eggs in children using slicers? Systematic review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. 26. P. 509–521.
35. Petrosino M.I. et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. // *Arch Med Sci* 2018. Vol. 14. № 1. P. 132–137.
36. Lin H.Y., Shyur S.D., Fu J.L., Lai Y.C., Lin J.S. Fish induced anaphylactic reaction: report of one case // *Allergy.* 1998. Vol. 39. № 3. P. 200–202.
37. Armentia A. Anaphylaxis caused by hidden soybean allergens in pillows // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 13. P. 228–230.
38. Matsuo H., Morita E., Tatham A.S., Morimoto K., Horikawa T., Osuna H., Ikezawa Z., Kaneko S., Kohno K., Dekio S. Identification of the IgE-binding epitope in omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 13. P. 12135–12140.
39. Shadick N.A., Liang M.H., Partridge A.J. et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. 104. P. 123–127.
40. Dalal I., Binson I., Levine A. et al. The pattern of sesame sensitivity among infants and children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2003. 14. P. 312–316.
41. Roberts J.R., Gerstner T.V., Grewar D.A. et al. Allergy to caribou and seal meats in Inuit children: a report of three cases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. 117. P. 42–46.
42. Ballardini N., Nopp A. Anaphylactic Reaction to Novel Foods: case Report of a Child with Severe Crocodile Meat Allergy // *Pediatrics.* 2017. Vol. 139. № 4. P. 5–7.
43. Moriyama T. Diversity of food allergy // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2015. 61. P. 106–108.
44. Price A., Ramachandran S., Smith G.P., Stevenson M.L., Pomeranz M.K., Cohen D.E. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome) // *Dermatitis.* 2015. 26. P. 78–88.

45. Díaz-Perales A., Sanz M.L., García-Casado G., Sánchez-Monge R., García-Selles F.J., Lombardero M., Polo F., Gamboa P.M., Barber D., Salcedo G. Recombinant Pru p 3 and natural Pru p 3, a major peach allergen, show equivalent immunologic reactivity: a new tool for the diagnosis of fruit allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. № 3. P. 628–633.
46. Martinez A., Asturias J.A., Monteseirin J., Moreno V., Garcia-Cubillana A., Hernandez M., de la Calle A., Sanchez-Hernandez C., Perez-Formoso J.L., Conde J. The allergenic relevance of profilin (Ole e 2) from *Olea europaea* pollen // *Allergy.* 2002. 57 Suppl 71. P. 17–23.
47. Menz G., Dolecek C., Schonheit-Kenn U., Ferreira F., Moser M., Schneider T., Suter M., Boltz-Nitulescu G., Ebner C., Kraft D., Valenta R. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. // *Clin Exp Allergy* 1996; 26(1): 50–60.
48. Hoffmann-Sommergruber K. Pathogenesis-related (PR)-proteins identified as allergens // *Biochemical Society Transactions.* 2002. 30 (Pt 6). P. 930–935.
49. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Enrique E., Knulst A.C. et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens // *Allergy.* 2015. 70. P. 1079–1090.
50. Guillet M.H., Guillet G. Food urticaria in children. Review of 51 cases. [French] // *Allerg Immunol (Paris).* 1993. Vol. 25, № 8. P. 333–338.
51. Maeda N., Inomata N., Morita A., Kirino M., Moriyama T., Ikezawa Z. Anaphylaxis due to peach with negative ImmunoCAP result to peach allergens, including rPru p 1, rPru p 3, AND rPru p 4: A report of two cases. [Japanese] // *Arerugi.* 2009. Vol. 58. № 2. 140–147.
52. Eriksson N.E. Food sensitivity reported by patients with asthma and hay fever. A relationship between food sensitivity and birch pollen-allergy and between food sensitivity and acetylsalicylic acid intolerance // *Allergy.* 1978. Vol. 33. № 4. P. 189–196.
53. Asero R., Mistrello G., Amato S., Roncarolo D., Martinelli A., Zaccarini M. Peach fuzz contains large amounts of lipid transfer protein: is this the cause of the high prevalence of sensitization to LTP in Mediterranean countries? // *Allerg. Immunol. (Paris)* 2006. Vol. 38(4): 118–121.
54. Asero R., Amato S., Alfieri B., Folloni S., Mistrello G. Rice: Another potential cause of food allergy in patients sensitized to lipid transfer protein // *Int Arc Allergy Immunol.* 2006. Vol. 143. № 1. P. 69–74.
55. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., de Vries S.C., Gautier M.F., Ciurana C.L., Verbeek E., Mohammadi T., Knul-Brettlova V., Akkerdaas J.H., Bulder I., Aalberse R.C., van Ree R. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2000. Vol. 122. № 1. P. 20–32.
56. Brehler R., Theissen U., Mohr C., Luger T. «Latex-fruit syndrome»: frequency of cross-reacting IgE antibodies // *Allergy.* 1997. Vol. 52, №4. P. 404–410.
57. Barral P., Batanero E., Palomares O., Quiralte J., Villalba M., Rodriguez R. A major allergen from pollen defines a novel family of plant proteins and shows intra- and interspecies [correction of interspecies] cross-reactivity // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172, № 6. P. 3644–3651.
58. Chiang W.C. et al. Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. 130. P. 1361–1367.
59. Есакова Н.В. Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей. Автореф. на соиск. учен. степени к.м.н. М., 2014. — 26 с.
60. Larsen L.F., Juel-Berg N., Hansen K.S., Claire Mills E.N., van Ree R., Poulsen L.K., etc. a Comparative study on testing the activation of basophil, assay of histamine release, and passive assay of histamine release sensitization in the diagnosis of peanut Allergy // *Allergy.* 2018. 73. P. 137–144.
61. Tordesillas L., Berlin M.C., Sampson H.A. Immunology of food Allergy // *Immunity.* 2017. 47. P. 32–50.
62. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., Sampson H.A., Black G., Beyer K., etc. Food Allergy // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. 4. P. 17098–17102.
63. Arias K., Baig M., Colangelo M. et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. 307–314.

64. Vadas P., Gold M., Perelman B. et al. Platelet - activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis // *N. Engl. J. Med.* 2008. 4. P. 35828–35835.
65. Vadas P., Perelman B. and Liss G. Platelet- activating factor, histamine and tryptase levels in human anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. 131. P. 144–149.
66. Carter K.A., Freesmeyer Guerrero P.A. Genetics of food Allergy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018. 18. P. 2–12.
67. Krogulska A., Borowiec M., Polakowska E., Dynowski J., Młynarski W., Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10 and TGF-beta gene expression in children with IgE-dependent food Allergy // *J. Clin. Immunol.* 2011. 31. P. 205–215.
68. Francis A., Bosio E., Stone S.F. et al. Neutrophil activation during acute human anaphylaxis: analysis of MPO and sCD62L // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. 47. P. 361–370.
69. Tordesillas L., Mondoulet L., Blazquez A.B. et al. Mass cytometry profiling the response of basophils and the complete peripheral blood compartment to peanut // *J. Allergy Clin Immunol.* 2016. 139. P. 189–201.
70. Dang T.D., Allen K.J., Martino D. Kaplin J.J., Licciardi P.V., Tang M.L. In children with food allergies, the regulatory reactions of T cells after exposure to the allergen in vivo are impaired // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. 27. P. 35–44.
71. Carrier Y., Yuan J., Kuchroo V.K., Weiner H.L. Th3 cells in peripheral tolerance. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta t cells in transgenic mice // *J. Immunol.* 2007. 178. P. 179–185.
72. Suzuki H., Sekine S., Kataoka K., Pascual D.W., Maddaloni M., Kobayashi R., etc. Ovalbumin-protein sigma 1 m-cell targeting facilitates oral tolerance with reduction of antigen-specific CD4+ T cells // *Gastroenterology.* 2008. 135. P. 917–925.
73. Curotto de Lafaille M.A., Kutchukhidze N., Shen S., Ding Y., Yee H., Lafaille J.J. Adaptive Foxp3 + regulatory T-cell-dependent and independent control of allergic inflammation // *Immunity* 2008. 29. P. 114–126
74. Palladino C., Net M.S., Bublik M., Schreiner M., Humeniuk P., Gschwandtner M., etc. The Lipids of peanut shows potential adjuvanticity by triggering a proinflammatory response in human keratinocytes // *Allergy.* 2018. 73. P. 1746–1749.
75. Simons F.E.R., Chad Z.H., Gold M. Anaphylaxis in children: real-time reporting from a national network // *Allergy Clin. Immunol.* 2004. Suppl 1. P. 242–244.
76. Sampson H. Anaphylaxis and Emergency Treatment // *Pediatrics.* 2003. 111. P. 1601–1608.
77. Ellis A.K., Day J.H. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98. № 1. 64–69.
78. Ellis A. Biphasic Anaphylaxis: A Review of the Incidence, Characteristics and Predictors // *Open Allergy J.* 2010. 3. P. 24–28.
79. Lee J.M., Greenes D.S. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics // *Pediatrics.* 2000. 106. P. 762–766.
80. Sampson H.A., Mendelson L.M., Rosen J.P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. 6. P. 380–384.
81. Pumphrey R.S., Roberts I.S. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions // *J. Clin. Pathol.* 2000. 53. P. 273–276.
82. Simons F.E.R. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. 113. P. 837–844.
83. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анафилаксии, анафилактоического шока. М., 2018.
84. Aalberse R.K. Structural biology of allergens // *J. Allergy Clin Immune.* 2000. 106. P. 228–238.
85. Kim F. et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost- effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review // *Allergy.* 2018. Jan 10. 3. P. 6–13.
86. Simons F.E.R., Sampson H.A. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years) // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 1125–1131.
87. Soar J. et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers // *Resuscitation,* 2008, Vol. 77, № 2. P. 157–169.

88. Gu X., F.E. Simons, and K.J. Simons. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos*, 1999. 20 (8), p. 401–405.
89. Brown S.G., Mullins R.J., Gold M.S., *Anaphylaxis: diagnosis and management* // *Med. J. Aust*, 2006. Vol. 185. № 5. P. 283–289.
90. Simons F.E. et al. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 6. P. 1040–1044.
91. Simons F. *Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124. P. 625–636.
92. Smith M. et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003(2). P. CD002886.
93. Sheikh A., Broek V.M., Brown S.G.A., Simons F.E.R. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. 1: CD006160.
94. Bøgh K.L., Madsen C.B. Food allergens: is there a correlation between digestive resistance and allergenicity? // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. 56. P. 1545–1567.
95. Dubois A.E.J., Tuner P.J., Hourihane J., Balmer-Weber B., Beyer K., Chance C., et al. How does the dose affect the severity of food allergic reactions and can it improve the risk assessment of allergenic products?: report of the expert group and the ILSI Europe food Allergy task force workshop // *Allergy*. 2018. 73. P. 1383–1392.
96. Pettersson I., Kopelman G.H. et al. Prediction of the severity of allergic reactions to food // *Allergy*. 2018. 73. P. 1532–1540.
97. Mullins R.J. *Anaphylaxis: risk factors for recurrence* // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33, № 8. P.1033–1040.
98. Topal E., Bakirtas A., Yilmaz O., Ertoy Karagol I.H., Arga M., Demirsoy M.S. et al. *Anaphylaxis in infancy compared with older children* // *Allergy Asthma Proc.* 2013 May-Jun. Vol. 34, № 3. P. 233–238.
99. Pumphrey R.S. and M.H. Gowland. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119, №4. P. 1018–1019.
100. Vazquez-Ortiz M., Alvaro M., Piquer M. et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. 113. P. 482–484.
101. Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. 44. P. 914–920.
102. Broesby-Olsen S., Oropeza A.R., Bindslev-Jensen C. et al. Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: Value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 262–264.
103. Brockow K., Kneissl D., Valentini L. et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 977–984.
104. Ansley L., Bonini M., Delgado L. et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement // *Allergy*. 2015. 70. P. 1212–1221.
105. Hox V., Desai A., Bandara G. et al. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135. P. 729–736.
106. Gold M. et al. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity // *J. Allergy Clin Immunol*, 1991, 87 (3), p. 662–666.
107. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 1) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. №4 (43). С. 29–35.
108. Смолкин Ю.С., Грищенко Е.А. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 2) // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016. №1 (44). С. 8–14.
109. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Значение клинико-лабораторного фенотипа прогнозирования течения аллергии к белкам коровьего молока // *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(6): 19–22.
110. Muraro A., Hoffmann- Sommerguber K., Hotzhauser et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guideline. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and indentifying unmet needs // *Allergy*. 2014. 69. P. 1464–1472.
111. Laguda B., Coren M.E., Lack G. Read the label carefully // *Arch. Dis. Child*. 2004. 89. P. 797.

Анализ результатов пробы манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

М.В. Ураксина, Е.А. Амосова, Б.Е. Бородулин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Вопросы раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом (РА) становятся особо актуальными при назначении базисной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В таком случае все они находятся в группе риска по заболеванию туберкулезом дважды, как по заболеванию, так и применяемому лечению. В работе представлены результаты обследования 121 ребенка от 1 года до 7 лет. Сформировано 2 группы: в первую группу (группа изучения) включены 53 пациента с ревматоидным артритом, во вторую (группа сравнения) — 68 детей без ревматоидного артрита. Проведен сравнительный анализ данных ежегодной пробы Манту, дополнительно поставлена проба с «Диаскинтестом» для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии, изучены факторы риска по туберкулезу. У детей с ЮИА чаще отмечена неэффективная вакцинация БЦЖ, размер рубчика достоверно отличается меньшими размерами. При оценке проб преобладает низкая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ над умеренной и высокой по сравнению с группой контроля. При сравнительном анализе факторов риска по туберкулезу, социальные факторы практически не отличались (37,7%—32,3% соответственно). Применение «Диаскинтеста» исключает активную туберкулезную инфекцию при отрицательных результатах, расширяя возможности для назначения ГИБП у детей с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, туберкулез, микобактерия туберкулеза, латентная туберкулезная инфекция, иммунитет.

Для цитирования: Ураксина М.В., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е. Анализ результатов пробы манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 44-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10002>

Analysis of the results of the mantoux test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10002

M. V. Uraksina, E. A. Amosova, B. E. Borodulin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Samara

Questions of early detection of tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis (RA) are of particular relevance when prescribing basic therapy with genetically engineered biological drugs (GEBD). At the same time, all of them are at twice the risk of tuberculosis, both for the disease itself and for the treatment used. The article presents the results of a survey of 121 children aged 1 to 7 years. Two groups were formed: the first group (main group) included 53 patients with rheumatoid arthritis, and the second (comparison group) — 68 children without rheumatoid arthritis. A comparative analysis of the data from the annual Mantoux test was carried out, an additional test with Diaskintest was conducted for differential diagnosis of vaccine and infectious allergies, and risk factors for tuberculosis were studied.

In children with JIA, an ineffective BCG vaccination is more often observed, the size of the scar significantly differs in smaller sizes. When evaluating the samples, low sensitivity to tuberculin in the Mantoux test with 2 TE prevails over moderate and high compared with the control group. In a comparative analysis of tuberculosis risk factors, social factors were almost the same (37.7%—32.3%, respectively).

Для корреспонденции:

Ураксина Мария Владимировна, ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
E-mail: mashka05-94@mail.ru

For correspondence:

Maria V. Uraksina, resident of the Department of phthysiology and pulmonology of FSBEI of HE «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation
Address: 89 Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia
E-mail: mashka05-94@mail.ru

The use of Diaskintest excludes active tuberculosis infection in case of negative results, expanding the possibilities for prescribing GEBD in children with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, latent tuberculosis infection, immunity.

For citation: Uraksina M.V., Amosova E.A., Borodulin B.E. Analysis of the results of the tuberculin test with 2 TE in children with rheumatoid arthritis when prescribing genetically engineered drugs. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 44-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10003>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ревматоидный артрит является актуальным заболеванием детского возраста. Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением суставов, неизвестной этиологии, со сложным патогенезом, отличающимся выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью. Заболеваемость ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) составляет от 2 до 16 на 100 тыс. Распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%, чаще ЮИА болеют девочки. Смертность — в пределах 0,5–1% [1]. В настоящее время в лечении ЮИА стали применяться ГИБП, показавшие высокую эффективность [2, 3]. Известно, что при применении иммуносупрессивной терапии у детей значительно повышается риск туберкулезной инфекции, что служит основанием для наблюдения этих детей в группе риска по туберкулезу как в первичном звене здравоохранения, так и у врача фтизиатра [4].

Основным методом раннего выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет является скрининг по пробе Манту с 2 ТЕ; старше 7-летнего возраста и до 18 лет — проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении «Диаскинтест» [5, 6]. В результате скрининга выявляются дети с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) — состояние, при котором *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на туберкулезные аллергены, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом [7, 8]. Данный подход позволяет провести комплекс мероприятий для предупреждения развития активного туберкулеза.

Дети с ЮИА, являясь группой высокого риска по развитию туберкулеза, обследуются 2 раза в год по пробе Манту с 2 ТЕ в первичном звене здравоохранения [1]. Факт инфицирования у детей до 7

лет устанавливается при изменении чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. В сложных случаях дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии ставят пробу с АТР [8, 9]. Для исключения активных форм туберкулеза, в том числе малых форм, на основании положительного результата пробы с АТР проводят компьютерную томографию органов грудной клетки [10, 11]. Применение в терапии ГИБП более одного месяца является признанным в мире неспецифическим медико-биологическим фактором риска развития туберкулеза. Высокая частота туберкулеза и роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии у больных ревматоидными заболеваниями показана в работах многих ученых [12, 13].

Цель: провести анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ у детей с ревматоидным артритом при назначении генно-инженерных препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы дети (n=121) от 1 года до 7 лет, направленные к фтизиатру для обследования на туберкулезную инфекцию. В первую группу (группа изучения) вошли 53 пациента с ревматоидным артритом, во вторую (группа сравнения) — 68 детей без ревматоидного артрита. В первой группе все дети состояли на учете у ревматолога. Во второй группе дети набирались методом сплошной выборки за тот же временной период при исключении видимых клинических проявлений заболеваний суставов и аллергических заболеваний. При опросе изучались факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ): эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом), социальные (материально-бытовые условия проживания, полная/неполная семья), возрастно-половые, медико-биологические (специфические и неспецифические). Специфическим медико-биологическим фактором риска считали неэффективность вакцинации

БЦЖ. У всех детей оценивали эффективность вакцинации БЦЖ — считалась эффективной при наличии рубчика в месте введения вакцины БЦЖ и положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в первый год с последующим уменьшением размера папулы. (В качестве скрининга всем детям проводили пробу Манту с 2 ТЕ, согласно Приказу МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».) Результаты оценивали: отрицательный — уколочная реакция, сомнительная — гиперемия, папула до 5 мм, положительная — папула от 5 до 17 мм, гиперергическая папула более 17 мм. Инфекционный характер пробы Манту с 2 ТЕ «выраж» ставился при переходе отрицательной пробы в положительную, при нарастании размера папулы по сравнению с предыдущей на 6 мм и более, постепенном, в течение нескольких лет, усилении чувствительности и выраженных проб Манту с 2 ТЕ, гиперергической реакции на пробу Манту с 2 ТЕ (размер папулы 17 мм и более). Для дифференциальной диагностики инфекционного и вакцинального характера чувствительности ставили пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении «Диаскинтест», результаты оценивались: отрицательный — при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре; сомнительный — при наличии гиперемии без инфильтрата; положительный — при наличии инфильтрата (папулы) любого размера. Сомнительные и положительные результаты оценивались как признаки активной туберкулезной инфекции. Для исключения локальных форм туберкулеза по показаниям проводили рентгенографию органов грудной клетки и компьютерную томографию. Общеклинические методы исследования включали общий анализ крови, с развернутой лейкоформулой и общий анализ мочи. Оценка количественных показателей проводилась по значению средней величины, расчет колеблемости всех значений признака проводился с использованием среднего квадратического отклонения. Анализ качественных признаков проводился через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия χ^2 (критерия Пирсона) или χ^2 с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гендерном распределении в первой группе девочек было — 45 (84,9%), мальчиков — 8 (15,1%), во второй группе девочек — 36 (52,9%) и мальчиков — 32 (47,1%). Средний возраст составил $4,9 \pm 1,7$ лет. В группе изучения отмечалось значительное преобладание девочек ($\chi^2=13,75$, $p=0,0002$).

В первой группе при анализе клинических форм ревматоидного артрита наблюдалось следующее распределение: ювенильный идиопатический артрит, олигоартрит персистирующий — 37,8% ($n=20/53$), ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серонегативный — 35,8% ($n=19/53$), ювенильный идиопатический артрит, распространившийся — 13,2% ($n=7/53$), ювенильный идиопатический артрит, полиартрит серопозитивный — 11,3% ($n=6/53$), ювенильный идиопатический артрит, системный вариант — 1,9% ($n=1/53$) (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение клинических форм ювенильного идиопатического артрита в 1 группе

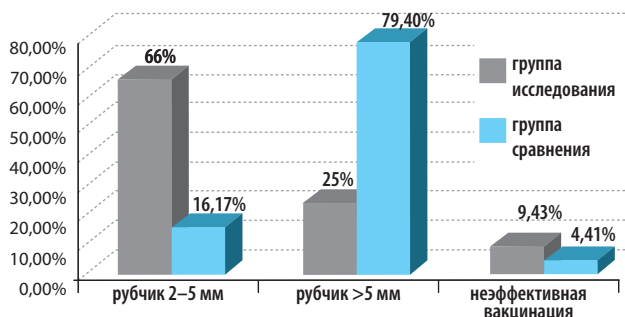


При изучении факторов риска по туберкулезу среди всех детей социальные факторы (материально-бытовые условия проживания, полная/неполная семья) были выявлены в 30,6% ($n=37$), эпидемиологические факторы (контакт с больным туберкулезом) в 24,8% ($n=30$) случаев. При сравнении по группам социальные факторы риска встречались с одинаковой частотой у детей первой группы — 37,7% ($n=20/53$) и второй — 32,3% ($n=22/68$). Эпидемиологический фактор риска (контакт с больным туберкулезом) у детей из первой группы был 3,7% ($n=2/53$), во второй группе — 27,9% ($n=19/68$) ($\chi^2=12,13$, $p=0,0005$). Наличие сопутствующей патологии со стороны других органов в

первой группе 83% (n=44/53), из них хроническая персистирующая герпетическая инфекция (11,3%), хронический тонзиллит (11,3%), аденоид (11,3%), сколиоз, плоскостопная деформация стоп (9,4%), анемия средней степени тяжести (7,5%), ППЦНС (5,6%), хроническая персистирующая цитомегаловирусная инфекция (5,6%), медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (3,8%), бронхиальная астма (1,8%), атопический дерматит (1,8%), миопия слабой степени (1,8%); что в 2,5 раза больше, чем во второй – 33,8% (n=23/68) ($\chi^2=27,21$ с поправкой Йейтса, p=0,0000).

Вакцинация БЦЖ была 100% в обеих группах. В первой группе вакцинированы вакциной БЦЖ 58,5% (n=31/53), БЦЖ-М – 41,5% (n=22/53). В группе сравнения 75% (n=51/68) ($\chi^2=3,72$, p=0,0539) и 25% (n=17/68) ($\chi^2=3,72$, p=0,0539) соответственно. Неэффективная вакцинация в первой группе была в 9% (n=5/53), в 2 раза чаще, чем во второй 4,4% (n=3/68), $\chi^2=0,54$ с поправкой Йейтса, p=0,4627) (рис. 2).

Рисунок 2. Оценка эффективности вакцинации БЦЖ у детей в изучаемых группах

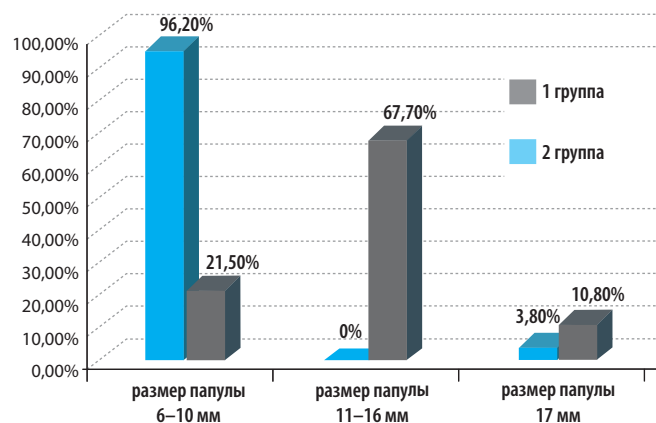


При измерении рубчика БЦЖ в первой группе 73% (n=35/48) – рубчик 2–5 мм, 27% (n=13/48) – рубчик >5 мм. В группе сравнения 17% (n=11/65) ($\chi^2=35,87$, p=0,0000), 83% (n=54/65) ($\chi^2=35,87$, p=0,0000) соответственно. Послевакцинный рубчик в первой группе отличается в большинстве случаев меньшими размерами (p<0,05).

Изучен характер чувствительности к туберкулину (пробы Манту с 2 ТЕ) в динамике – по годам (по данным формы учета 063/у). Оценивали выраженность пробы Манту с 2 ТЕ: низкая чувствительность к туберкулину (размеры папулы от 6 до 10 мм); умеренная и высокая чувствительность (папула от 11 до 16 мм); с гиперергической реакцией на туберкулин (папула 17 мм и более). В первой

группе низкая чувствительность к туберкулину была выявлена в 96,2% случаев (n=51/53), умеренная – в 3,8% (n=2/53). Во второй группе низкая чувствительность была обнаружена у 21,5% пациентов (n=15/68) ($\chi^2=63,13$ с поправкой Йейтса, p=0,0000), умеренная и высокая в 67,7% (n=46/68) ($\chi^2=13,56$ с поправкой Йейтса, p=0,0002), гиперергическая в 10,8% (n=7/68) ($\chi^2=4,06$ с поправкой Йейтса, p=0,0404). В первой группе было 3,8% (n=2/53) случаев «виража» туберкулиновой пробы по пробе Манту: в одном случае размер пробы был 11 мм, а во втором 12 мм – в динамике характеризовалась как монотонная чувствительность (рис. 3).

Рисунок 3. Распределение по размеру (мм) положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в изучаемых группах



Во второй группе ранний период туберкулезной инфекции «вираж» поставлен в 25% (n=17/68) ($\chi^2=8,60$ с поправкой Йейтса, p=0,0034): 7 случаев – гиперергическая проба, 4 случая – нарастание за год на 6 мм и более, 5 случаев – переход отрицательного результата в положительный (рис. 2).

Всем детям, как с «виражом», так и поствакцинальной аллергией, проводилась проба с АТР «Диаскинтест»: в первой группе во всех случаях результат отрицательный, во второй из 17 случаев 12 – положительный (70%), 5 – отрицательный результат (30%) пробы с «Диаскинтестом».

При отрицательной пробе с «Диаскинтестом» и отсутствии других отягощающих факторов по туберкулезу у детей с РА было назначено лечение ГИБП в соответствии с рекомендациями ревматолога. Наблюдение фтизиатром проводилось во время лечения постоянно, проба Манту ставилась 2 раза в год, данных за туберкулезную инфекцию не выявлялось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом являются ключевыми при назначении в лечении генно-инженерных препаратов. Назначение ГИБП является мощным провокатором активации латентной туберкулезной инфекции [3]. Вопросы изучения чувствительности к туберкулину среди детей с РА по сравнению с общей популяцией детей ранее не рассматривались. Появление РА в раннем детстве предполагает значительные изменения в иммунной системе ребенка с рождения, провоцирующие хронический процесс, что непременно должно соотноситься с особенностями развития иммунного ответа на вакцинацию и проявлениями ответной реакции на кожный туберкулиновый

тест, отражающими клеточно-опосредованные реакции (ГЗТ). Данное наблюдение выявило отличия, указывающие на меньшую выраженность ГЗТ у детей с РА по формированию иммунного ответа на вакцинацию и более низкой чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ по сравнению с группой контроля. Использование дополнительно пробы с «Диаскинтестом» для исключения туберкулезной инфекции у детей с вакцинальной аллергией позволяет исключить активную туберкулезную инфекцию при назначении ГИБП. Полученные данные по применению кожных проб с туберкулинами для исключения туберкулезной инфекции показывают широкие возможности безопасного применения ГИБП у детей с ревматоидным артритом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бородулина Е.А., Санталова Г.В., Кудлай Д.А., Амосова Е.А., Бородулин Б.Е., Ураксина М.В. Мониторинг туберкулезной инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом, получающих генно-инженерные препараты // *Педиатрия-2019*. Т. 98/№ 2. С. 209–213.
2. Аксенов М.В., Пятых Е.А. Возможности использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2–3. С. 396–398.
3. Щаднева С.И. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматических заболеваний // *Забайкальский медицинский журнал*. 2016. № 2. С. 3–8.
4. Амосова Е.А., Крюкова А.М., Козлова О.С., Ахмерова Т.Е., Бородулина Е.А. Факторы риска инфицирования детей микобактериями туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. № 88 (4). С. 33.
5. Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. № 2 (49). С. 29–33.
6. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива // *Медицинский алфавит*. 2017. № 1. С. 3–7.
7. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция. М., МНПЦБТ, 2016. 261 с.
8. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Васнева Ж.П., Еременко Е.С., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14. № 4. С. 18–22.
9. Поддубная Л.В., Шилова Е.И., Силайкина С.Т. Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности у детей // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 6. С. 70–71.
10. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Еременко Е.С., Амосова Е.А., Титугина А.Ю. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы Диаскинтест // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 6 (79). С. 51–55.
11. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Юхименко Н.В. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностики заболевания // *Российский педиатрический журнал*. 2017. Т. 20. № 2. С. 108–115.
12. Санталова Г.В., Бородулина Е.А., Кудлай Д.А., Бадаева Д.С., Бородулин Б.Е., Гасилина Е.С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // *Туберкулез и болезни легких*. 2019. Т. 97. № 2. С. 50–55.
13. Бородулина Е., Санталова Г., Бородулин Б., Валова Н., Еременко Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях // *Врач*. 2016. № 8. С. 2–5.