

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

А.Н. ПАМПУРА

### Up-to-date methods of allergy diagnostics used for children suffering from atopic dermatitis

A.N. PAMPURA

Об авторе:

А.Н. Пампура — руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, д.м.н.

Своевременная и качественная диагностика IgE-опосредованной сенсибилизации позволяет в значительной степени оптимизировать терапию детей, больных атопическим дерматитом. В практической деятельности врач постоянно сталкивается со сложностями выбора рационального метода обследования и интерпретации полученных результатов. Представленный обзор отражает современные подходы к данной проблеме.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, пищевая аллергия, диагностика, дети.

Timely and high-quality diagnostics of IgE-mediated sensibilization can greatly optimize the therapy for children suffering from atopic dermatitis. In practice, physicians often come across problems of selection of the rational method for examination and interpretation of obtained results. This review reflects the current approaches to this problem.

*Key words:* atopic dermatitis, food allergy, diagnostics, children.

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с множеством различных патофизиологических феноменов, среди которых особого внимания заслуживает IgE-опосредованная сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам [1]. Важность выявления сенсибилизации у детей с АтД определяется взаимосвязью обострений заболевания с воздействием пищевых и ингаляционных аллергенов и соответственно возможностью предупреждения развития рецидивов путем исключения контактов с аллергенами, а также проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

Взаимосвязь обострений АтД и воздействия пищевых и ингаляционных аллергенов известна достаточно давно. В настоящее время считается, что пищевая аллергия играет значимую роль в развитии клинических манифестаций у 30—80% детей, страдающих АтД [2, 3]. У детей раннего возраста пищевая аллергия встречается значительно чаще, чем у подростков, и определено связана с тяжестью АтД. Так, у детей первых 3 лет жизни с тяжелым течением АтД в отличие от больных с легким/среднетяжелым течением заболевания с высокой

вероятностью можно ожидать развития поливалентной сенсибилизации с образованием специфических IgE (sIgE) к аллергенам куриного яйца и рыбы, β-лактоглобулину [3]. Для больных старше 5 лет взаимосвязь наличия пищевой аллергии и тяжести АтД менее очевидна. Так, при обследовании детей старше 5 лет с АтД, манифестировавшим на первом году жизни, достоверных различий в тяжести заболевания в зависимости от наличия или отсутствия у них пищевой аллергии не установлено [4]. Вместе с тем среди детей старше 3 лет, страдающих АтД, можно выделить подгруппу больных, у которых пищевые аллергены являются ведущими факторами, вызывающими развитие клинических манифестаций заболевания.

Возможность алиментарной коррекции АтД явилась поводом для множества исследований, которые продемонстрировали очевидную связь диетотерапии с улучшением состояния кожи больных АтД, прежде всего раннего возраста. Кроме того, в последние годы активно разрабатываются методы индукции оральной толерантности, что особенно важно для детей с персистирующим течением пищевой аллергии [5].

В отличие от пищевых аллергенов ингаляционные аллергены особенно значимы для детей старше 3 лет, страдающих АтД. Еще в 60-х годах прошлого века было показано развитие зуда и кожных

высыпаний у больных АтД после интраназальной или бронхиальной провокации с ингаляционными аллергенами, а также при экспозиции пыльцы [6]. Эпикутанная аппликация аэроаллергенов (клещи домашней пыли, пыльца, перхоть животных, плесень) на внешне не пораженной коже у части больных АтД вызывает экзематозную реакцию [7].

Таким образом, на сегодняшний день следует признать, что гиперчувствительность к различным аллергенам является одной из важнейших составляющих патогенеза АтД, и ее выявление исключительно актуально. Вместе с тем существует множество объективных и субъективных обстоятельств, обуславливающих сложности в диагностике гиперчувствительности у больных АтД.

Во-первых, анамнестические сведения об ухудшении состояния кожи при АтД, к сожалению, зачастую обладают низкой информативностью. В частности, это относится к больным с поливалентной пищевой сенсибилизацией, локализованным поражением, наличием выраженной ингаляционной гиперчувствительности. Ретроспективная оценка значимости анамнестических сведений о пищевой аллергии у детей с АтД не имеет высокой диагностической специфичности [8].

Во-вторых, в патогенезе АтД принимают участие как IgE-, так и не-IgE опосредованные реакции к экзогенным аллергенам.

В-третьих, клинические проявления АтД могут индуцироваться множеством триггеров. Соответственно выделить значение аллергических реакций к ингаляционным и пищевым аллергенам зачастую исключительно сложно.

В-четвертых, некоторые молекулы, являющиеся аллергенами, способны вызвать воспаление и за счет неиммунных механизмов. Так, главные аллергены клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* — Der p1) и таракана обладают наряду с аллергенными свойствами протеазной активностью, которая также может индуцировать и поддерживать воспаление [9]. В ряде пищевых продуктов могут содержаться вещества (например, гистамин, гистаминолибераторы и др.), которые, не обладая аллергенным потенциалом, способны привести к обострению АтД.

Данный список можно продолжить, однако в настоящее время общепризнано отсутствие идеального теста для диагностики клинически значимой аллергии. Идеальный тест («золотой стандарт») должен у всех больных с клиническими проявлениями аллергии иметь положительный результат, тогда как у всех лиц с отсутствием аллергии — отрицательный. В действительности любой тест для диагностики пищевой и ингаляционной аллергии устанавливает только сенсибилизацию, а не клинически значимую аллергию. Чтобы адекватно использовать диагностические тесты, надо знать их характеристики: чувствительность, специфичность, положительную

и отрицательную предиктивную значимость. Важным критерием является воспроизводимость теста, однако последний показатель практически не оценивается в Российской Федерации, так как для его контроля необходим постоянный мониторинг качества, проводимый независимой лабораторией.

Целью алергодиагностики у детей с АтД является выработка максимально рациональных рекомендаций по элиминационным мероприятиям. Недостаточно чувствительные тесты могут приводить к ложноотрицательным результатам. В этой ситуации дети употребляют продукты, к которым у них существует гиперчувствительность, тем самым постоянно или периодически подвергаются воздействию аллергенов. С другой стороны, необоснованно ограниченная диета не только ведет к снижению ее питательной ценности и соответственно к недостаточности питания ребенка, но и создает ситуацию, при которой в реальных условиях невозможно соблюдение полноценной элиминационной диеты. Так, исключение более чем одного основного продукта (молока, яиц, говядины, рыбы, зерновых или других продуктов, составляющих основу индивидуального пищевого рациона) представляет собой значительные сложности, влияющие как непосредственно на качество жизни ребенка, так и на психологический климат в семье. К сожалению, в настоящее время в Российской Федерации широко распространено назначение элиминационных диет на основании наличия только сенсибилизации или эмпирически.

При выработке рекомендаций для детей, страдающих АтД и предположительно имеющих гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам, принципиальным в большинстве ситуаций является определение группы аллергенов, к которым имеет место сенсибилизация (например, клещи домашней пыли, грибковые аллергены, пыльца деревьев, пыльца сорных трав и т. д.). Это связано с тем, что элиминационные мероприятия, как правило, общие при гиперчувствительности к любому из аллергенов, входящему в определенную группу. Безусловно, в ряде случаев нужна и более специфичная диагностика. Например, это относится к эпидермальной сенсибилизации.

Основой алергодиагностики является тщательный сбор алергологического анамнеза, в котором ключевым представляется выделение субъективных и объективных симптомов. Наличие последних в значительной степени и обуславливает перечень диагностических мероприятий.

При подозрении на пищевую аллергию у детей с АтД определяется список подозреваемых продуктов; выявляется связь возникновения симптомов с употреблением продукта и его количеством; уточняется период, необходимый для возникновения симптомов после еды; рассматривается возможность отсутствия связи появления симптомов с употреблением соответствующего продукта.

Ведение пищевого дневника у детей с подозрением на пищевую аллергию, в котором фиксируются употребляемые продукты, их количество, время употребления, возникающие симптомы, является обязательным мероприятием. В частности, ведение пищевого дневника играет неопределимую роль в выяснении источников поступления «скрытых» пищевых аллергенов или возможной контаминации. Интерпретация записей пищевого дневника больного АтД значительно осложняется в связи с развитием отсроченных реакций; возможностью обострения АтД, не связанного с приемом пищи; постоянным употреблением пищевого продукта, содержащего аллерген, что нивелирует яркие клинические симптомы (эффект индукции оральной толерантности); возможностью поступления скрытых аллергенов; субъективным описанием симптомов родителями ребенка и т. д.

При подозрении на ингаляционную аллергию у детей с АтД обращают внимание на сезонность обострений, взаимосвязь симптомов с кратковременной экспозицией бытовых аллергенов, наличие симптомов аллергического конъюнктивита/ринита/бронхиальной астмы, особенности жилищных условий, присутствие животных и т. д. Необходимо отметить, что зачастую четкой взаимосвязи обострения АтД и экспозиции бытовых аллергенов не выявляется. Вместе с тем наличие у ребенка тяжелого/среднетяжелого персистирующего течения АтД является показанием к аллергологическому обследованию с тестированием на сенсибилизацию к бытовым аллергенам.

Для больных с подозрением на пищевую аллергию провокационное тестирование достаточно хорошо разработано, тогда как значимость ингаляционной аллергии в развитии клинических манифестаций АтД до настоящего времени исследована явно недостаточно.

Обычно в начале обследования детей с АтД вполне достаточно тестирования 10—15 аллергенов. Примером может служить панель, включающая в себя аллергены коровьего молока, куриного яйца, рыбы, пшеницы, арахиса, сои, фундука, клеща домашней пыли, кошки, собаки. Отсутствие реакции к наиболее распространенным пищевым и ингаляционным аллергенам, и это особенно важно у детей, свидетельствует о низкой вероятности выявления гиперчувствительности и при более развернутом тестировании. Безусловно, надо определять сенсибилизацию только к тем пищевым аллергенам, присутствие которых возможно в диете ребенка. В большинстве случаев у детей клинически неоправданно определение гиперчувствительности к пищевым аллергенам, содержащимся в продуктах, которые они не употребляют. Исключение составляют большие, которые наряду с АтД имеют и системные реакции. Среди ингаляционных аллергенов при определенном анамнезе целесообразным на первом

этапе обследования представляется выявление IgE-опосредованной сенсибилизации к пыльце (например, к пыльце березы, ольхи, орешника).

Для определения IgE-опосредованной гиперчувствительности используются как *in vivo*, так и *in vitro* методы. Наиболее распространенным методом оценки сенсибилизации являются кожные аллергопробы (прик-тест, скарификация и др.). Причем на первом этапе обследования детей с АтД кожное тестирование обычно предпочтительнее, так как оно достаточно чувствительно и экономично, а результаты оцениваются практически немедленно. Определение sIgE *in vitro* на первом этапе допустимо, если кожное тестирование невозможно или противопоказано, а также в ситуации отсутствия соответствующих аллергенов.

Перед выполнением кожного тестирования необходимо тщательный анализ анамнеза больного. Кожные аллергопробы выполняются только в медицинском учреждении, что подразумевает наличие квалифицированного медицинского персонала и соответствующих оборудования и медикаментов на случай возможного развития побочных реакций. Противопоказаниями к кожному тестированию являются наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием  $\beta$ -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, отсутствие контакта с больным. Кожные тесты проводятся на здоровой коже.

Ряд препаратов может подавлять реактивность кожи. Блокаторы H1 рецепторов отменяют перед обследованием не менее чем за 2—3 сут.; блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов — за 24 ч.; мембраностабилизирующие препараты (кетотифен) — за 2 нед.; антидепрессанты — за 7 дней. Данные о влиянии системных кортикостероидов на результаты кожного тестирования противоречивы.

Системные реакции при проведении кожного тестирования (прик-тест) с пищевыми аллергенами исключительно редки (0,005—0,008%) и обычно протекают в виде легких или среднетяжелых проявлений. Тяжелые анафилактические реакции при проведении кожных аллергопроб возникают исключительно в случаях нарушения общепринятых стандартов: осуществление внутрикожного тестирования без предварительного проведения прик-теста, а также у больных с анафилактическими реакциями. Временным противопоказанием к проведению прик-теста является обострение аллергических заболеваний [10].

В ряде случаев возможно выполнение внутрикожного теста с экспозицией более высоких доз аллергена, при котором соответственно повышается чувствительность метода (идентифицируется большее число больных, имеющих аллергию). Однако при внутрикожном тесте снижается специфичность (повышается вероятность ложноположительных ответов) вследствие неспецифического ирритантного

эффекта. Таким образом, внутрикожный тест обычно назначают детям, у которых высока вероятность наличия гиперчувствительности, а при проведении прик-теста с подозреваемым аллергеном получен отрицательный или сомнительный результат. Как правило, данная ситуация возникает с ингаляционными (бытовыми) аллергенами, когда родители четко отмечают связь обострений АТД с экспозицией соответствующих аллергенов. Внутрикожное введение пищевых аллергенов не рекомендуется, так как не обладает высокой чувствительностью и предиктивной значимостью и является потенциально опасной процедурой.

Кожные алерготесты имеют положительную предиктивную точность приблизительно 50%, тогда как их негативная предиктивная ценность превышает 95% [11, 12]. Следовательно, негативный кожный ответ с 95% вероятностью свидетельствует об отсутствии IgE-опосредуемой пищевой аллергии, тогда как положительный кожный ответ является только подтверждением сенсибилизации. У детей первого года жизни с наличием IgE-опосредованной пищевой аллергии, с большей вероятностью возможны ложноотрицательные результаты, которые предположительно связаны с низким количеством тучных клеток и/или отсутствием sIgE в коже [13]. Так, у детей моложе 1,5 лет отрицательная предиктивная ценность кожных проб составляет 80—85%. У значительного количества детей 1 года жизни, которые ранее не употребляли соответствующий продукт, диаметр отека при прик-тесте зачастую меньше порогового (диагностического) уровня, что соответственно затрудняет интерпретацию результатов.

Известна взаимосвязь клинической картины аллергического заболевания и IgE-обусловленной сенсибилизации, определенной при использовании в качестве критерия положительного прик-теста в виде волдыря диаметром  $\geq 3$  мм, что соответствует оценке ++ [14]. В случае интерпретации результатов с использованием менее значительного критерия снижается воспроизводимость теста и повышается вероятность неспецифичной реакции. Однако надо признать, что использование и этого критерия (волдырная реакция при прик-тесте не менее 3 мм) представляется явно недостаточным предиктором клинически значимой пищевой аллергии. Например, он вне зависимости от возраста обладает чувствительностью к аллергенам коровьего молока, равной 74%, куриного яйца — 84%, арахиса — 96%. В то же время специфичность данного критерия составляет 79, 70 и 71% соответственно [15].

Интерпретируя результаты кожных проб, необходимо учитывать ряд факторов, которые могут повлиять на их оценку. Ложноотрицательные результаты проб могут быть следствием приема лекарственных препаратов (H1-блокаторов, топических и системных кортикостероидов). К возможным при-

чинам ложноотрицательных реакций относится использование коммерческих экстрактов аллергенов (яблоко, банан, персик, картофель, морковь), антигенные структуры которых не всегда адекватно защищены и соответственно не могут взаимодействовать с sIgE.

В диагностике пищевой аллергии большое значение придается определению содержания в сыворотке sIgE к пищевым аллергенам *in vitro*. В настоящее время нет универсального метода для *in vitro* диагностики. Вместе с тем тест-система ImmunoCAP (Phadia, Швеция) наиболее широко используется в ведущих алергологических клиниках мира и фактически является стандартом, с которым сравниваются другие методы [16]. К сожалению, в большинстве лечебных учреждений Российской Федерации используются полуколичественные и недостаточно стандартизованные методы, что отражается на качестве диагностики.

Показаниями к определению sIgE *in vitro* у детей, больных АТД, являются выраженный дермографизм, тяжелое поражение кожи, недостаточная площадь для проведения кожного тестирования, невозможность отмены на момент проведения кожных проб кромонов, антигистаминных препаратов, антидепрессантов, системных глюкокортикостероидов, отказ пациентов от проведения кожных проб, подозрение на наличие гиперчувствительности к редким продуктам, тяжелые или системные реакции на пищевые продукты; отсутствие стандартизованных диагностических аллергенов для проведения кожного алерготестирования, необходимость оценки наличия сенсибилизации к определенным аллергенам или эпитомам.

Уровень sIgE к пищевым аллергенам в определенной степени связан с развитием клинических манифестаций, обусловленных пищевой аллергией. Для ряда пищевых аллергенов установлен уровень sIgE (пороговый), который в 95—100% случаев ассоциируется с развитием клинических манифестаций при употреблении соответствующего продукта. Эти данные позволяют избежать проведения провокационных тестов.

Уровень sIgE, который с 95% вероятностью свидетельствует о возможности положительной провокационной пробы, установленный в различных исследованиях, как правило, различается. Так, пороговый уровень для sIgE к коровьему молоку колеблется от 3,5 до 50,0 кЕ/л [16, 17]. Схожая ситуация продемонстрирована и для ряда других аллергенов [17, 18]. Значительные расхождения в определении порогового уровня sIgE для конкретного аллергена связаны с контингентом обследуемых (возраст, этническая принадлежность, количество детей с клиническими симптомами пищевой аллергии, различия в спектре аллергических заболеваний), а также особенностями дизайна исследования (проспективное или ретроспективное; использование различных вариантов

провокационного тестирования и т. д.). Более того, в большинстве исследований у детей с АтД при проведении провокационного тестирования не оценивались отсроченные реакции (18—24 ч.), которые могут быть положительными практически у половины детей с пищевой аллергией [17].

Связь вероятности клинических реакций к определенным аллергенам с уровнем sIgE зависит от возраста больных. Как правило, для детей раннего возраста клинически значимыми являются более низкие величины уровня sIgE. Так, у детей моложе 2 лет уровень sIgE к молоку 5 кЕ/л и куриному яйцу 2 кЕ/л уже обладает 95% положительной предиктивной значимостью [17, 19, 20].

Только определенная доля пациентов имеет уровень sIgE выше пороговых значений. По данным нашей клиники, у 30—80% детей раннего возраста с АтД (в зависимости от аллергена, клинических проявлений и т. д.) определение концентрации sIgE достаточно для постановки диагноза и позволяет избежать провокационных тестов. В особом внимании нуждаются дети, у которых отмечается дебют манифестаций АтД; больные с поливалентной пищевой аллергией; наличием наряду с АтД системных проявлений пищевой аллергии. К сожалению, достоверной информации по этим позициям пока нет.

В той ситуации, когда концентрация sIgE ниже порогового уровня, обладающего 95% предиктивностью, он также может иметь клиническое значение, но для установления его значимости желательнее выполнение пероральной провокационной пробы. Приблизительно у 50% детей при уровне sIgE к молоку ниже порогового значения проба будет положительной. Безусловно, ребенку, страдающему АтД и имеющему моновалентную сенсibilизацию, при которой уровень sIgE ниже порогового, проведение провокационного тестирования обычно не показано, а соответствующий продукт безболезненно элиминируется из диеты. В то же время если у больного выявляется поливалентная сенсibilизация к основным продуктам питания (молоку, куриному яйцу, зерновым, рыбе и др.), показано проведение провокационного тестирования.

Пациенты с уровнем sIgE менее 0,35 кЕ/л (для большинства тест-систем нижняя граница чувствительности метода) и/или отрицательными кожными аллергопробами также могут иметь аллергические реакции. Отсутствие выявляемой сенсibilизации не исключает наличие аллергии. Этот факт приобретает особую значимость у детей раннего возраста. В этом случае только отрицательный результат провокационного теста позволяет исключить пищевую аллергию.

При определении клинической значимости sIgE к ингаляционным аллергенам в большинстве случаев врач должен ориентироваться на наличие взаимосвязи сенсibilизации и клинических проявлений АтД в случае экспозиции соответствующих

аллергенов. Обычно оцениваются sIgE к наиболее распространенным в данной местности ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли — *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*; эпителий кошки; эпителий собаки; по показаниям пыльца растений, аллерген тараканов, плесневые аллергены). До настоящего времени четкой взаимосвязи уровня sIgE к ингаляционным аллергенам и клинических проявлений АтД не установлено. Вероятно, данная ситуация отчасти может быть объяснена наличием множества ингаляционных аллергенов в окружении ребенка и соответственно невозможностью точно проанализировать весь спектр sIgE и объяснить клиническое значение определенной сенсibilизации в конкретном случае.

В последние годы в диагностике гиперчувствительности у детей с АтД уделяется внимание аппликационным тестам, которые позволяют выявить участие Т-клеточно-опосредованных реакций (гиперчувствительность замедленного типа). Аппликационный тест обладает большей специфичностью, но менее чувствителен в сравнении с определением sIgE и отражает позднюю фазу аллергической реакции [21]. В ряде исследований установлена возможность использования аппликационного теста для диагностики пищевой и ингаляционной аллергии [22, 23].

У детей с АтД аппликационные тесты помогают уточнить клиническую значимость пищевой аллергии при обнаружении sIgE (уровень ниже предиктивного); отсутствии sIgE, но наличии данных анамнеза, свидетельствующих о гиперчувствительности к пищевым или ингаляционным аллергенам; тяжелом и/или персистирующем течении заболевания с множественным, зачастую неизвестных триггерных факторов [24]. Перспективным является комбинированное использование тестов, определяющих наличие sIgE, и аппликационной пробы, что способствует повышению точности диагностики гиперчувствительности у детей с АтД [25]. К сожалению, до настоящего времени в Российской Федерации стандартизованные аппликационные тесты для пищевых и ингаляционных аллергенов не зарегистрированы.

При обоснованном подозрении на пищевую аллергию диагностическим и лечебным мероприятием является проведение элиминационной диеты. Успех диагностической элиминационной диеты определяется точностью идентификации «виновного» продукта, способностью пациента соблюдать строгую диету, отсутствием действия других триггерных факторов. Элиминационная диета, проводимая на протяжении 4—6 нед., является частью диагностического алгоритма при АтД. Если состояние кожи ребенка остается стабильным или улучшается, то взаимосвязь клинических проявлений АтД дерматита и исключенного продукта с определенной вероятностью может считаться доказанной [2]. Вместе с тем данное положение преимущественно относится к детям с моновалентной сенсibilизацией, тогда как в слу-

чае поливалентной сенсibilизации доказательства значимости пищевой аллергии только на основании положительного эффекта элиминационной диеты обычно недостаточно. Элиминационная диета эффективна для подтверждения диагноза, однако для уточнения причинно-значимого продукта необходимо проведение провокационного теста. К сожалению, возможность проведения эффективной в диагностическом плане элиминационной диеты представляется редко. Примером может служить ситуация у детей раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока, у которых возможно исчезновение симптомов после перехода с негидролизированных формул на высокогидролизированные.

Решающим мероприятием — «золотым стандартом» в диагностике пищевой аллергии у детей с АтД является проведение пероральной провокационной пробы. При выполнении последней должно учитываться множество как технических, так и этических аспектов, в связи с чем пероральные провокационные пробы проводятся только в специализированных клиниках. Общие положения, определяющие показания и противопоказания к пероральным провокационным пробам, подробно изложены в ряде работ [26, 27]. Особое внимание в детском возрасте необходимо уделить этическим аспектам — обязательным является разрешение Этического комитета на проведение провокационных проб; наличие информированного согласия, подписанного родителями ребенка; проведение проб только в стационарных условиях; оценка только основных продуктов; строгое поэтапное выполнение всех требований протокола и т. д. Необходимо подчеркнуть, что в литературе отсутствуют сообщения о летальных случаях при проведении пероральных провокационных тестов (поиск по PubMed с 1976 г.), несмотря на широкое их использование практически во всех ведущих аллергологических клиниках мира [28]. Вместе с тем при выполнении провокационных тестов возможно развитие острых аллергических реакций, обострение АтД и т. д. Кроме того, у детей старшего возраста могут возникнуть эмоциональные реакции. Риск побочных эффектов максимально снижается при стандартизации протокола.

Провокационные пробы проводят пациентам практически любого возраста. Выбор тестируемых продуктов и схемы постановки провокационного теста (количество продукта, стартовая доза, интервалы между приемами, длительность наблюдения и т. д.) осуществляется на основании анализа клинических проявлений, определения сенсibilизации и предполагаемого патогенеза заболевания.

Некоторые исследователи, особенно при высокой вероятности положительного ответа, перед выполнением пероральной провокационной пробы проводят скрининговые тесты. Примером может служить лабиальный провокационный тест, при котором пищевой экстракт прикладывают к нижней губе на 2 мин.

и наблюдают за появлением местных или системных реакций в течение 30 мин. Пробу оценивают по 5 критериям: зуд нижней губы, эритема под губой, сыпь на щеках и/или подбородке, отек губы с симптомами ринита и конъюнктивита, системные реакции. При появлении 3 признаков и более тест оценивается как положительный [29, 30]. Наряду с такими преимуществами, как простота, быстрота и относительная безопасность, что отвечает требованиям, предъявляемым к методам, используемым в детском возрасте, лабиальный тест обладает низкой чувствительностью (77%), и в случае его отрицательного результата необходимо дальнейшее исследование.

При проведении провокационных проб больным с АтД следует обратить внимание на следующие рекомендации. Пероральная пищевая проба должна проводиться в период ремиссии или стабильного состояния кожи. Сопутствующая терапия и особенности окружающей ребенка среды должны оставаться неизменными как во время элиминационной диеты, так и при выполнении провокационной пищевой пробы. Использование топических кортикостероидов может несколько осложнить трактовку результатов. Не должны использоваться никакие другие противовоспалительные или антигистаминные препараты, а также фототерапия. Наиболее часто свидетельством причинной значимости продукта при проведении пероральной провокационной пробы у больного с АтД являются кожные симптомы (отчетливый зуд, эритема, уртикарии, ангиоотек, экзема). Примечательно, что уртикарии чаще возникают при тестировании после длительной элиминационной диеты (через 1—2 года) в случае сохранения у пациента гиперчувствительности к соответствующему пищевому продукту. Даже если у конкретного ребенка не предполагается реакции немедленной гиперчувствительности, количество тестируемого продукта следует увеличивать постепенно. В противном случае, особенно после длительного периода элиминации, возможны тяжелые реакции [31]. Оценку состояния кожи следует проводить с использованием индекса SCORAD (до начала пробы и через 24—36 ч. после ее окончания).

Необходимо подчеркнуть, что в литературе описан ряд альтернативных методов диагностики пищевой аллергии, диагностическая ценность которых более чем сомнительна. К ним относятся: определение специфических IgG (IgG4) к пищевым антигенам, аурикулокардиальный рефлекс, определение солей тяжелых металлов в волосах, тест провокационной нейтрализации, мышечный тест, электродермальное тестирование, лейкоцитотоксический тест и др. В настоящее время широко распространенным методом (прежде всего это относится к коммерческим лабораториям) стало определение специфических IgG (IgG4) к пищевым антигенам. Вместе с тем хорошо известно, что содержание специфических IgG (IgG4) обычно повышено у больных с аллергическим

поражением желудочно-кишечного тракта, но их специфичность прежде всего свидетельствует о пищевом рационе, но не отражает их соответствующее участие в патогенезе заболевания. При этом, несмотря на то, что IgG, IgG4 антитела, вероятно, играют определенную роль в патогенезе пищевой аллергии, не выявлено корреляции между их наличием и результатами двойного слепого перорального провокационного тестирования, что и отражено в ряде позиционных статей [32].

Таким образом, качественная алергодиагностика у детей с АтД определяется прежде всего рациональным анализом анамнестических данных и выбором спектра аллергенов для тестирования с дальнейшим определением сенсibilизации и ее клинической значимости. Подходы к оценке пищевой и ингаляционной аллергии в значительной степени различаются. Так, в случае пищевой аллергии ключевое значение приобретает степень сенсibilизации и доказательство ее взаимосвязи с клиническими симптомами (по данным анамнеза и пероральных провокационных проб), что и способствует назначению оптимальной элиминационной диеты. С другой стороны, при ингаляционной сенсibilизации решающим для выработки рекомендаций является констатация факта сенсibilизации, а также взаимосвязь обострений заболевания и предполагаемой экспозиции аллергена (по данным анамнеза).

В настоящее время алергодиагностика у детей с АтД представляется неотъемлемой составляющей лечебно-диагностического процесса и позволяет оптимизировать диетотерапию и элиминационные мероприятия, что в сочетании с адекватной фармакотерапией способствует достижению ремиссии заболевания, а также предупреждает развитие рецидивов.

### Литература

- Akdis C. A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152—169.
- Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P. A., Niggemann B., Rance F., Turjanmaa K., Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007; 62: 723—728.
- Варламов Е. Е., Пампура А. Н., Окунева Т. С. Взаимосвязь сенсibilизации к пищевым аллергенам и тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Рос. алергол. журн.* 2008; 5: 19—24.
- Kusunoki T., Okafui I., Yoshioka M., Saiyo M. et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3): 636—638.
- Пампура А. Н., Смирнова М. О. Возможности пероральной аллерген-специфической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии у детей. *Рос. алергол. журн.* 2009; 5: 29—35.
- Wüthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica* 1989; 178(1): 51—53.
- Darsow J., Laifaoui U., Kerschenlohr K. et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318—1325.
- Breuer K., Hetatizadeh 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.
- Roelandt T., Heughebaert C., Hachem J.. Proteolytically Active Allergens Cause Barrier Breakdown. *Journal of Investigative Dermatology* 2008; 128: 1878—1880.
- Codreanu F., Moneret-Vautrin D. A., Morisset M. et al. The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. *Allerg Immunol* 2006; 38(2): 52—54.
- Bock S., Buckley J., Holst A., May C. Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of food hypersensitivity. *Clin. Allergy* 1978; 8: 559—644.
- Sampson H. A. Food Allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin. Immunol* 1999; 3: 981—999.
- Menardo J., Bousquet J., Rodiere M. et al. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin. Immunol* 1985; 74: 646—651.
- Eigenmann P. A., Sampson H. A. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 186—191.
- Sporik R., Hill D. J., Hosking C. S. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 1540—1546.
- Dolen W. K. IgE antibody in the serum — detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003; 8: 717—723.
- Niggemann B., Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005; 60: 104—107.
- Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A. et al. The predictive value of specific IgE levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35(3): 268—273.
- Palosuo K., Varjonen E., Kekki O. M. et al. Wheat x-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J. Allergy Clin. Immunol* 2001; 108: 634—638.
- Garcia-Ara M. C. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34(6): 866—870.
- Gerez I. F. A., Shek L. P. C., Chng H. H., Lee B. W. Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med J* 2010; 51(1): 4—9.
- Cocco R., Solé D. Patch test in the diagnosis of food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009; 37(4): 205—207.
- Michel S., Yawalkar N., Schnyder B., Fischer B., Helbling A. Eczematous Skin Reaction to Atopy Patch Testing With Cockroach in Patients With Atopic Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(3): 173—179.
- Turjanmaa K., Darsow U., Niggemann B., Rance F., Vanto T., Werfel T. Position Paper of the Section on Dermatology and the Section on Pediatrics of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2006; 61: 1377—1384.
- Roehr C. C., Reibel S., Ziegert M. et al. Atopy patch test, together with determination of specific IgE levels, reduces the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 548—553.
- Nowak-Węgrzyn A., Assa'ad A. H., Bahna S. L., Bock S. A., Sicherer S. H., Teuber S. S. Adverse Reactions to Food Committee of merican Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6Suppl): 365—383.
- Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B. K., Bengtsson U. et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods — position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59(7): 690.
- Nowak-Węgrzyn A., Assa'ad A., Bahna S., Bock S., Sicherer S., Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 365—383.
- 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: 33—38.
- Rance F., Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41—44.
- Flinterman A. E., Knulst A. C., Meijer Y., Bruijnzeel-Koomen C. A. F. M., Pasmans S. G. M. A. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006; 61: 370—374.
- Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 86—90.