

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсibilизации пищевыми аллергенами

А.А. Галимова¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой гетерогенную группу наследственных дерматозов, возникающих в результате патогенного варианта генома, кодирующего белки дермо-эпидермального соединения (зона базальной мембраны). Основными клиническими проявлениями буллёзного эпидермолиза является образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках в ответ на незначительное механическое воздействие. К одному из наиболее распространённых симптомов при буллёзном эпидермолизе относится зуд, который не только снижает качество жизни, но и вызывает дополнительные повреждения кожи. Не исключается также влияние коморбидной патологии, которая может усиливать зуд.

Вполне вероятно, что воспаление кожи, вторичное по отношению к нарушению кожного барьера, каскады заживления ран и нерегулируемая активация эпидермальных чувствительных нервных окончаний вовлечены в патофизиологию зуда на молекулярном и клеточном уровне. Диффузное поражение кожи и слизистых оболочек, приводящее к потере ими барьерных свойств, способствует избыточному поступлению антигенов, в том числе аллергенов пищевого и непищевого происхождения, и может способствовать транскутанной сенсibilизации. Однако вопросы пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у данной категории больных изучены недостаточно. Понимание причин возникновения этих процессов может иметь решающее значение для разработки оптимизированной тактики ведения детей с врождённым буллёзным эпидермолизом и улучшения качества их жизни.

В обзоре обобщены обновлённые данные о клинических и генетических аспектах врождённого буллёзного эпидермолиза.

Ключевые слова: врождённый буллёзный эпидермолиз; пищевая аллергия; пищевая сенсibilизация; транскутанная сенсibilизация; дети.

Как цитировать

Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсibilизации пищевыми аллергенами // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 508–518. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Specificity of the condition of the skin barrier in patients with congenital epidermolysis bullosa as a factor of transcutaneous sensitization by food allergens

Albina A. Galimova¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Congenital epidermolysis bullosa is a heterogeneous group of hereditary dermatoses resulting from a pathogenic variant of the genome-encoding proteins of the dermo-epidermal junction. Epidermolysis bullosa is mainly manifested as the formation of blisters and erosions on the skin and mucous membranes in response to minor mechanical action. Itching is one of the most common symptoms of epidermolysis bullosa, reduces the quality of life, and causes additional skin damage.

The influence of comorbid pathology, which can increase itching, is not excluded. Skin inflammation secondary to a disruption in the skin barrier, wound-healing cascades, and unregulated activation of epidermal sensitive nerve endings are involved in the pathophysiology of itching at the molecular and cellular levels. Diffuse damage to the skin and mucous membranes, leading to the loss of their barrier properties, contributes to the excessive intake of antigens, including allergens of food and non-food origin, and to transcutaneous sensitization. However, food sensitization and food allergy in these patients have not been sufficiently studied. Understanding the causes of these processes may be crucial for the development of optimized techniques for managing children with congenital epidermolysis bullosa and improvement of their quality of life.

This review summarizes updated data on clinical and genetic aspects of congenital epidermolysis bullosa.

Keywords: congenital epidermolysis bullosa; food allergy; food sensitization; transcutaneous sensitization; children.

To cite this article

Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN. Specificity of the condition of the skin barrier in patients with congenital epidermolysis bullosa as a factor of transcutaneous sensitization by food allergens. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):508–518. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Список сокращений

ВБЭ — врождённый буллёзный эпидермолиз
 ДБЭ — дистрофический буллёзный эпидермолиз

ПБЭ — простой буллёзный эпидермолиз
 ПгрБЭ — пограничный буллёзный эпидермолиз

ВВЕДЕНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой гетерогенную группу тяжёлых орфанных дерматозов, характеризующихся хрупкостью кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей и эрозий в ответ на минимальное механическое воздействие [1, 2].

Согласно актуальной классификации ВБЭ от 2020 г. [3], на сегодняшний день существует четыре основных типа заболевания — простой (ПБЭ), дистрофический (ДБЭ), пограничный (ПгрБЭ) и синдром Киндлер. Каждый из этих типов ВБЭ имеет свой генетический профиль, проявления, клиническое течение и тяжесть [3]. Генетические дефекты синтеза одного из структурных белков кожи приводят к нестабильности микроархитектурных связей между дермой и эпидермисом. На сегодняшний день известно более чем о 29 патогенных нуклеотидных вариантах, связанных с развитием ВБЭ. В зависимости от уровня расположения молекулярного и структурного дефекта в коже клинические проявления могут включать шелушение, пузыри, эрозии, изъязвления, раны или рубцы [3]. Таким образом, фенотип различных форм БЭ коррелирует с дефектным геном. Так, при ПБЭ поражение происходит на уровне базального слоя эпидермиса, при ДБЭ — на уровне плотной пластинки базальной мембраны, ПгрБЭ характеризуется формированием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны, а при синдроме Киндлер образование пузырей происходит на разных уровнях в эпидермисе.

Эпидемиологические данные о заболеваемости и распространённости ВБЭ в мире весьма вариабельны и стали систематизироваться лишь после создания регистров пациентов в разных странах. Так, в США одна из основных исследовательских групп по ВБЭ, проанализировавшая выборку, состоявшую из 3271 пациента, оценила заболеваемость (за период с 1986 по 2002 г.) и распространённость (2002) заболевания в стране в 19,57 и 11,07 на 1 млн человек соответственно [4]. В Италии, по состоянию на 2002 г., было зарегистрировано более 700 пациентов, общая распространённость на 1 млн новорождённых составила 10,1, а частота — 20,1 [5]. В Великобритании около 5000 человек страдают различными формами ВБЭ [6]. Точные данные по распространённости БЭ в России неизвестны. Ведётся национальный российский регистр под патронажем благотворительного фонда «Дети-бабочки», в котором в настоящее время насчитывается 572 человека. Имеются также отдельные статистические данные, согласно которым средний показатель распространённости ВБЭ в субъектах Российской Федерации составляет 3,64

на 1 млн населения, а максимальный показатель приходится на Республику Дагестан — 19,73 на 1 млн населения [7, 8]. Высокий показатель распространённости (более 10 на 1 млн населения) зафиксирован и в других регионах России — Томской и Костромской областях, в Чеченской Республике и Мордовии [8].

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Классификация ВБЭ сложна, поскольку патогенные нуклеотидные варианты в одном и том же гене могут наследоваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, что обуславливает формирование различных клинических фенотипов [3]:

- ПБЭ (наиболее распространённый тип БЭ) почти всегда наследуется по аутосомно-доминантному типу, но сообщалось о редких аутосомно-рецессивных формах [3]; развивается вследствие патогенных нуклеотидных вариаций в 13 различных генах, наиболее распространёнными считаются патогенные варианты генома, кодирующие кератин 5 или 14 [3];
- ДБЭ может наследоваться по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, в зависимости от присутствующего подтипа, однако доминирующий ДБЭ является вторым наиболее распространённым типом БЭ [3] и вызывается патогенными нуклеотидными заменами в гене *COL7A1* [9];
- ПгрБЭ передаётся по аутосомно-рецессивному типу [3], развивается вследствие патогенных нуклеотидных вариантов в 8 разных генах, из них наиболее распространены *LAMA3/LAMB3/LAMC2* и *COL17A1* [3];
- синдром Киндлер является аутосомно-рецессивным [3], вызывается мутациями в гене *FERMT1* [3].

Основным клиническим признаком ВБЭ является образование пузырей на коже в местах механического воздействия. В зависимости от слоя кожи пузыри могут быть более поверхностными и приводить к эрозиям, как в случае с ПБЭ, или же они могут быть более глубокими и приводить к изъязвлениям, как в случаях с ПгрБЭ, ДБЭ и синдромом Киндлер [3]. Пузыри могут быть локализованы на конечностях или генерализованы, поражая различные участки тела. Поражения кожи у этих пациентов носят хронический характер вследствие механического постоянного воздействия. Слизистые оболочки полости рта, пищевода, трахеи, мочеполовой системы и глаз также подвержены

формированию эрозий, язв и рубцов. Прогрессирующее заживление может приводить к контрактурам, формированию микростомы и стриктуры пищевода [3].

Фенотипическая экспрессивность при БЭ сильно различается не только между типами, но и внутри каждого из них. Спектр клинических проявлений ВБЭ варьирует от пациентов с дискретными кожными симптомами, часто почти незаметными, до пациентов с тяжёлыми кожными и внекожными поражениями, вызванными серьёзным поражением дермо-эпидермального соединения [10].

КОЖНЫЙ ЗУД КАК ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ВРОЖДЁННОМ БУЛЛЁЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

Пациенты с ВБЭ сталкиваются со множеством хронических и достаточно сложных проблем, приводящих к значительному снижению качества жизни [11]. Зуд является наиболее распространённым и неприятным симптомом БЭ, и он неизменно считается одним из главных источников беспокойства пациентов. Дети описывают невыносимый, постоянный зуд, который доставляет не только физические неудобства, но и представляет серьёзную психологическую нагрузку [8, 12, 13].

В нескольких исследованиях изучалась распространённость зуда при БЭ [8, 14–19], в ряде из которых использовались оценки, данные самими пациентами [13, 14, 17]. Так, в одном из исследований 60,3% из 104 больных испытывали наибольший дискомфорт именно в отношении зуда [18]. В исследовании, включавшем 40 взрослых пациентов с любым из трёх основных типов ВБЭ (ПЭБ, ПгрЭБ или ДБЭ), сообщили о зуде в 85% случаях, что практически аналогично данным по оценке распространённости зуда при атопическом дерматите [19, 20]. Аналогичные данные по частоте встречаемости зуда были получены среди детей с ВБЭ и составили 85% [8]. Как правило, в большинстве случаев локализация зуда совпадает с очагами поражения кожи, особенно в виде эрозий и корок [8].

Самая высокая частота жалоб на зуд была отмечена у лиц с ПгрБЭ (100%) и ДБЭ (100%), за которыми следовали доминирующий ДБЭ (87%) и ПБЭ (74%) [19]. Аналогичные результаты были при обследовании 146 пациентов всех возрастов и всех типов ВБЭ [16], где зуд характеризовался как наиболее неприятный симптом и оценивался пациентами выше боли, проблем с питанием и раневых инфекций. Выявлено, что частота и интенсивность зуда коррелируют с тяжестью заболевания. В том же исследовании частота зуда, о которой сообщали сами пациенты, возрастала с увеличением тяжести заболевания: самая высокая при рецессивном ДБЭ составила в среднем 3,9 по пятибалльной шкале Лайкерта [16]. Ряд исследований демонстрирует, что частота и интенсивность зуда различаются при разных формах ВБЭ. Так, пациенты с рецессивным

ДБЭ сообщали о более высоких уровнях боли и зуда по сравнению с пациентами с доминирующим ДБЭ, ПБЭ и другими кожными заболеваниями [14, 16–18, 21]. Другое большое исследование показало, что большинство пациентов с рецессивным ДБЭ испытывали зуд (у 72/83; 85%), а наличие зуда не зависело от тяжести кожного процесса [15]. Корейское поперечное исследование 13 пациентов с рецессивным ДБЭ тяжёлой или средней степени тяжести также оценивало зуд с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [17]. Средний балл по ВАШ в рецессивном ДБЭ составил $7,54 \pm 2,07$, что считается сильным зудом. Показатели ВАШ были выше при тяжёлом, чем при промежуточном рецессивном ДБЭ, а также были выше при «очень тяжёлом», чем при «тяжёлом» течении заболевания, как сообщали пациенты по пятибалльной общей оценке пациентов [17]. Тем не менее существуют данные о некоторых различиях в пределах одной и той же формы ВБЭ. Так, например, в исследовании, проведённом в США, лишь 16% (из 32) пациентов с рецессивным ДБЭ испытывали дискомфорт, вызванный зудом [22], что не исключает влияния других сопутствующих состояний.

Поскольку зуд приводит к расчёсам, которые дополнительно повреждают кожу, что приводит к формированию новых пузырей и ещё большему ухудшению состояния уже существующих ран, важно устранить триггеры, приводящие к запуску порочного круга. Причинами зуда, вероятно, являются сухость кожных покровов, наличие стойкого воспаления, влияние внешних физических факторов. Известно, что эти факторы усиливают зуд и при других кожных заболеваниях, таких как, например, атопический дерматит и псориаз [23, 24], что может свидетельствовать о некотором сходстве механизмов нарушения кожного барьера. Данные результаты подчёркивают важность профилактики и лечения сухости кожи у пациентов с БЭ.

Точный механизм зуда, возникающий при ВБЭ, до конца неясен. Вероятно, задействованы несколько звеньев патофизиологии ВБЭ. В ответ на механическое повреждение кератиноциты выделяют ряд цитокинов [тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкины (IL) 6, 25 и 33, хемокины], которые высвобождаются в кровоток, что приводит к активации воспалительных клеток и иммунного ответа по Th17 и Th2 типу в месте повреждения [13]. В последующих каскадах воспаления и заживления ран Т-клетки, эозинофилы, макрофаги и тканевые тучные клетки высвобождают множества медиаторов зуда, которые связываются с соответствующими рецепторами на окончаниях чувствительных нервов в коже. Затем нервные импульсы передают ощущение зуда в головной мозг через контралатеральные спиноталамические тракты спинного мозга [13]. Кожные нервные окончания при стимуляции также высвобождают медиаторы зуда, которые связываются с рецепторами иммунных клеток, дополнительно усиливая локальный зуд и воспалительную реакцию (нейрогенное воспаление) [13]. Потенциальным сопутствующим механизмом является стимуляция

фибробластов к высвобождению периостина, что дополнительно способствует активации воспалительного ответа 2-го типа (Th2) [13].

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ПИЩЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Пищевая аллергия — это побочная реакция на специфический пищевой антиген, которая опосредована иммунологическими механизмами и возникает у человека, восприимчивого к этому специфическому аллергену [25, 26].

То, что отличает пищевую аллергию от других побочных реакций на пищевые продукты, заключается в лежащем в основе патогенетическом механизме: пищевая аллергия представляет собой патологическую реакцию, возникающую в результате специфического иммунного ответа, которая, как правило, воспроизводима и возникает при воздействии определённого пищевого белка. На основании специфического иммунопатогенетического механизма выделяют IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные и смешанные реакции на пищевые продукты [25].

Пищевая аллергия включает широкий спектр клинических проявлений — от лёгких форм с органной локализацией до тяжёлых и потенциально жизнеугрожающих форм с системным поражением. Различают гастроинтестинальные, кожные и респираторные симптомы пищевой аллергии [25]. Вариабельность клинических проявлений и сложность лежащих в их основе иммунологических механизмов зачастую затрудняют диагностику и усложняют изучение эпидемиологии пищевой аллергии [27, 28].

Распространённость пищевой аллергии заметно увеличилась в последние десятилетия, как и число госпитализаций по поводу острых аллергических реакций, вызванных пищевыми продуктами [29]. По данным G. Pouessel и соавт. [30], пищевые продукты ответственны за 37% случаев госпитализаций в отделение интенсивной терапии по поводу анафилаксии и 79% случаев развития рецидивирующей анафилаксии. Пищевая аллергия, о которой сообщают сами пациенты, встречается ещё чаще, и её влияние бывает недооценённым [31]. По результатам анализа проекта EuroPrevall обнаружено, что распространённость пищевой аллергии у взрослых, по самооценке, колеблется от 1,0 до 18,9%, распространённость пищевой сенсibilизации — от 6,6 до 23,6%, распространённость вероятной пищевой аллергии — от 0,3 до 5,6%, при этом в качестве причинной пищи преобладают продукты растительного происхождения [32, 33]. По данным крупного анализа S.A. Lyons и соавт. [34], в который вошла выборка детей от 7 до 10 лет, распространённость пищевой аллергии, по данным самооценки, колебалась от 6,5 до 24,6%, распространённость пищевой сенсibilизации — от 11,0 до 28,7% в зависимости от географического положения, а частота вероятной пищевой аллергии была значительно ниже — от 1,9 до 5,6%, при этом полученные данные согласуются с предыдущим исследованием.

Иммунологические механизмы, лежащие в основе как местных, так и системных проявлений IgE-опосредованной пищевой аллергии, представляют собой реакции гиперчувствительности I типа на специфические пищевые аллергены. В фазе аллергической сенсibilизации происходит первый контакт с аллергеном, который определяет начальный иммунологический ответ, приводящий к нарушению толерантности с последующей продукцией аллергенспецифических IgE. Первый контакт с пищевыми антигенами обычно происходит перорально, но возможны и другие способы сенсibilизации.

Существуют данные, что повреждённый кожный барьер может способствовать проникновению аллергена, приводить к развитию транскутанной сенсibilизации, которая в последующем может реализовать аллергию при отсутствии пероральной толерантности к этим аллергенам [35–37].

После образования IgE прикрепляются к высокоаффинному рецептору своего Fc-фрагмента на мембране тканевых тучных клеток и циркулирующих базофилов, цитоплазма которых содержит вазоактивные вещества и медиаторы анафилаксии, такие как гистамин [38]. Таким образом, эти клетки становятся сенсibilизированными и при повторной экспозиции аллергена активируются и дегранулируют, высвобождая анафилактические медиаторы. Это фаза аллергических реакций, лежащих в основе различных клинических проявлений (ранняя фаза реакции) [39]. После дегрануляции эффекторных клеток также происходит продукция *de novo* других иммунологических медиаторов, включая фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и цитокины (IL-4, IL-5 и IL-13), которые вместе способствуют аллергическому воспалению.

В дополнение к такой немедленной фазе существует также поздняя фаза IgE-опосредованной аллергической реакции, отличная от отсроченных клеточных реакций замедленной гиперчувствительности. Несколько хемотаксических медиаторов, высвобождаемых в тканях во время ранней фазы реакции, привлекают другие воспалительные эффекторные клетки, которые активируют и хронизируют воспаление за счёт продукции дополнительных воспалительных медиаторов [40].

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ, РАЗВИТИЕ ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Толерантность к пищевым продуктам является активным процессом, индуцируемым пероральным воздействием пищевых антигенов [41], и в настоящее время рассматривается как антигенспецифическое распознавание пищевых эпитопов. Таким образом, развитие пищевой толерантности происходит в раннем возрасте, с вовлечением различных иммунных и неиммунных клеток, а также

может быть перепрограммирована, например, воспалительными стимулами с последующим возникновением аллергических реакций [42].

Иницирующие события, ведущие к нарушению оральной толерантности, аллергической сенсibilизации и в дальнейшем к развитию пищевой аллергии, изучаются. Вполне вероятно, что несколько путей могут, в конечном итоге, привести к нарушению процесса формирования или к потере пероральной толерантности [42].

Нарушение толерантности к пищевым антигенам в основном вызывается сигналами опасности, ведущими к продукции провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками кишечника [43]. Сигналы опасности посредством патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP), активируют ряд эпителиальных путей, что приводит к выработке воспалительных цитокинов, таких как IL-25 и IL-31, которые влияют на антигенпрезентирующие клетки, придавая им функциональный провоспалительный фенотип [44]. Другие цитокины, в том числе TSLP и IL-33, перепрограммируют антигенпрезентирующие клетки, превращая их в клетки, способные смещать дифференцировку наивных лимфоцитов в сторону IL-4 и IL-13, продуцируя клетки Th2, а не T-регуляторные клетки (T_{reg}), с последующим развитием аллергической реакции [45, 46].

Среди других типов клеток, участвующих в нарушении толерантности, выделяют врождённые лимфоидные клетки типа 2 (ILC2), сходные с лимфоцитами Th2, но не обладающие специфичностью к антигену, и клетки, продуцирующие IL-9 (Th9-клетки), которые представляют собой тучные клетки слизистой оболочки, способные продуцировать различные воспалительные цитокины, способные подавлять функцию T_{reg}-клеток [47].

Аналогично дисфункции кишечного барьера, к развитию аллергической сенсibilизации может приводить и дисфункция кожного барьера. При воздействии пищевых аллергенов через кожу механизмы нормального толерантного ответа на пищевые антигены в слизистой оболочке кишечника не включаются, что, соответственно, может способствовать развитию аллергической сенсibilизации [48].

Таким образом, дефицит барьерной функции кожи может приводить к развитию транскutánной аллергической сенсibilизации к пищевым антигенам [39, 49–51].

КОЖНЫЙ БАРЬЕР И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Кожа представляет собой сложный орган, который выполняет множество функций, в том числе защитную. Внешние повреждения и патогены контролируются и предотвращаются благодаря строению и барьерному иммунитету кожи. Однако кожа не является стерильной: показано, что микробиота кожи играет важную роль в обеспечении местного иммунитета, ограничивая рост патогенных бактерий [52, 53]. Поверхность кожи покрыта антимикробными

пептидами и липидами, которые секретируются на клеточной поверхности для контроля роста бактерий [54]. Сам эпидермис состоит из кератиноцитов, образующих многослойный роговой эпителий с вкраплениями меланоцитов. Эпидермоциты являются основным компонентом эпидермиса и синтезируют множество антимикробных пептидов [55, 56], а также экспрессируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR). TLR являются важным рецептором распознавания патогенных паттернов, которые при активации приводят к выработке воспалительных цитокинов и инициации иммунного ответа [57]. В нижней части эпидермиса располагаются клетки Лангерганса — внутриэпидермальные макрофаги, выполняющие антигенпредставляющую функцию для T-хелперов. В эпидермисе также обнаруживаются и резидентные T-клетки памяти [54].

Дерма имеет более разнообразный набор клеток, включая структурные клетки, такие как фибробласты, и иммунные клетки, в частности дермальные дендритные клетки и макрофаги, тучные клетки и Foxp3⁺ T_{regs}, врождённые лимфоидные клетки, которые также участвуют в формировании кожного барьера [54].

Основная функция дермальных фибробластов заключается в секреции компонентов внеклеточного матрикса, таких как проколлаген [54]. Фибробласты экспрессируют также весь спектр TLR на более высоком уровне, чем кератиноциты, что демонстрирует их важную роль в обнаружении патогенов [58].

Однако при ВЭЗ вследствие генетического дефекта развивается локальный воспалительный ответ, что ещё больше усиливает дисфункцию кожного барьера, делая его проницаемым для аллергенов. В ответ на это воспаление кератиноциты экспрессируют цитокины, такие как TSLP, IL-1β, IL-6, IL-25, IL-33 и OX40L [59]. Действие этих цитокинов направлено на индукцию воспалительного ответа 2-го типа, в который входит активация T-хелперов 2-го типа и врождённых лимфоидных клеток. Указанные цитокины ответственны также за стимуляцию созревания дендритных клеток [59]. Активация дендритных клеток является ключевым звеном взаимодействия врождённого и адаптивного иммунитета. Клетки Лангерганса первыми встречают и захватывают антиген, далее происходит его процессинг и презентация, в ходе которых клетки Лангерганса превращаются в дендритные клетки и мигрируют через дерму в региональные лимфатические узлы, где происходит формирование приобретённого иммунного ответа в презентации антигена и пролиферации наивных Th0-клеток, преимущественно в сторону воспалительного ответа 2-го типа и индукции специфических цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). T-хелперы 2-го типа и врождённые лимфоидные клетки продуцируют IL-4 и IL-13, которые в свою очередь стимулируют рост и дифференцировку В-клеток и формируют пул В-клеток и T-клеток памяти, а также способствуют переключению изотипа иммуноглобулина на IgE [59]. T-клетки памяти циркулируют по большому кругу кровообращения, откуда они вновь попадают

в кожу, распределяются в другие органы и имеют большое значение при повторной экспозиции аллергена. Однако данная модель демонстрирует основной путь транскутанной сенсибилизации, который может быть применим к большинству аллергенов, но уже в совокупности с влиянием различных адъювантов и вариантами нарушений эпидермального барьера в контексте определённых дерматозов [59].

Ввиду редкости заболевания практически отсутствуют работы по коморбидности ВБЭ и пищевой аллергии. В единичных работах описывается встречаемость повышенных уровней общего и аллергенспецифических IgE у пациентов с ВБЭ [60, 61]. Опубликованные нами ранее результаты исследований показали довольно высокую частоту пищевой сенсибилизации и пищевой аллергии у детей с ДБЭ [61, 62]. Наличие пищевой сенсибилизации было обнаружено у 25% детей контрольной группы (дети без БЭ) и у 37% детей группы ДБЭ. В большинстве случаев в качестве пищевых аллергенов были определены продукты, содержащие Act d 1 (7,69%), который обладает перекрёстной реактивностью с латексным компонентом перчаток, в которых данным пациентам проводят медицинские манипуляции [62]. Более глубоким повреждением не только кожных покровов, но и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, характеризуется течение дистрофической формы БЭ, что может свидетельствовать в пользу вклада транскутанной сенсибилизации у данной группы детей. А клинически значимая пищевая аллергия была выявлена у 20,7% детей с ВБЭ (в 10% случаев при ПБЭ и в 24,2% — при ДБЭ), основными причинно-значимыми аллергенами определены белки коровьего молока, злаки, яйца [61].

В обследованной группе больных с не диагностированной ранее пищевой аллергией наблюдалось утяжеление симптомов основного заболевания, тогда как выявление и исключение причинно-значимых аллергенов позволяли купировать часть симптомов у детей с ВБЭ, обусловленным коморбидной пищевой аллергией [61].

Недавно описан клинический случай утяжеления течения ПБЭ при наличии сопутствующих пищевой аллергии и атопического дерматита, что повлияло на фенотипическую картину заболевания [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов пищевого происхождения. Неспособность сформировать толерантность, ведущую к развитию пищевой аллергии, может произойти

и в кишечнике, и в коже. Как уже известно, у пациентов с ВБЭ имеются нарушения как барьерных функций слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, так и кожного покрова, что увеличивает риски развития пищевой аллергии.

Изучение роли пищевой аллергии и пищевой сенсибилизации у больных ВБЭ является важным не только с научной, но и с практической точки зрения. Учитывая характерную для заболевания высокую потребность в питательных веществах и энергии, характерную для них нутритивную недостаточность, трудности при формировании рациона и достижения адекватной обеспеченности пациента нутриентами, наличие коморбидной пищевой аллергии не может быть недооценено и должно приниматься во внимание при рекомендациях по питанию.

Изучение особенностей сенсибилизации у детей с ВБЭ должно лечь в основу профилактики аллергии у этой сложной категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Галимова — подготовка материала для статьи и написание текста, редактирование статьи; С.Г. Макарова — написание текста, редактирование статьи; Н.Н. Мурашкин — написание текста, редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work: Albina A. Galimova — preparation and writing of the article text, article editing; Svetlana G. Makarova — writing of article text, article editing; Nikolay N. Murashkin — writing of article text, article editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 28, N 10. P. 1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
2. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 5. P. 551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001

3. Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 4. P. 614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
4. Fine J. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry // *JAMA Dermatol.* 2016. Vol. 152, N 11. P. 1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
5. Tadini G., Gualandri L., Colombi M., et al. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa // *Ital Dermatol Venereol.* 2005. Vol. 140, N 4. P. 359–372.
6. Mellerio J.E. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom // *Dermatol Clin.* 2010. Vol. 28, N 2. P. 395–396, xiv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.015
7. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015. № 3. С. 21–30.
8. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: ПедиатрЪ, 2019. 443 с.
9. Yuen W.Y., Pas H.H., Sinke R.J. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 // *Br J Dermatol.* 2011. Vol. 164, N 2. P. 1280–1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x
10. Bruckner-Tuderman L., Has C. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa // *J Invest Dermatol.* 2012. Vol. 132, Suppl 3. P. E2–5. doi: 10.1038/skinbio.2012.2
11. Goldschneider K.R., Lucky A.W. Pain management in epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin.* 2010. Vol. 28, N 2. P. 273–282, ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008
12. Van Scheppingen C., Lettinga A.T., Duipmans J.C., et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews // *Acta Derm Venereol.* 2008. Vol. 88, N 2. P. 143–150. doi: 10.2340/00015555-0376
13. Papanikolaou M., Onoufriadis A., Mellerio J.E., et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 184, N 5. P. 816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
14. Bruckner A.L., Losow M., Wisk J., et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: Insights from patients and caregivers // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1. doi: 10.1186/s13023-019-1279-y
15. Eng V.A., Solis D.C., Gorell E.S., et al. Patient reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a global cross-sectional survey // *J Am Acad Dermatol.* 2021. Vol. 85, N 5. P. 1161–1167. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.028
16. Danial C., Adeduntan R., Gorell E.S., et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa // *Pediatr Dermatol.* 2015. Vol. 32, N 1. P. 53–59. doi: 10.1111/pde.12391
17. Jeon I.K., On H.R., Kim S.C. Quality of life and economic burden in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Ann Dermatol.* 2016. Vol. 28, N 1. P. 6–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.6
18. Schröder N.H., Korte E.W., Duipmans J.C., et al. Identifying epidermolysis bullosa patient needs and perceived treatment benefits: An explorative study using the patient benefit index // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, N 24. P. 5836. doi: 10.3390/jcm10245836
19. Snauwaert J.J., Yuen W.Y., Jonkman M.F., et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa // *Br J Dermatol.* 2014. Vol. 171, N 1. P. 73–78. doi: 10.1111/bjd.12885
20. Dawn A., Papoiu A.D., Chan Y.H., et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire // *Br J Dermatol.* 2009. Vol. 160, N 4. P. 642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
21. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa // *Clin Exp Dermatol.* 2004. Vol. 29, N 2. P. 122–127. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x
22. Choi S., Solis D., Nazarov J., et al. 224 Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The altavoice patient registry, 2012–2015 // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 5. P. S38.
23. Dawn A., Papoiu A.D., Chan Y.H., et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire // *Br J Dermatol.* 2009. Vol. 160, N 3. P. 642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
24. Yosipovitch G., Goon A., Wee J., et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // *Br J Dermatol.* 2000. Vol. 143, N 3. P. 969–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x
25. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Food allergy and anaphylaxis guidelines // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045.
26. Eiwegger T., Hung L., San Diego K.E., et al. Recent developments and highlights in food allergy // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 12. P. 2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
27. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nat Rev Dis Primers.* 2018. N 4. P. 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
28. De Martinis M., Sirufo M.M., Viscido A., Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020. Vol. 68, N 2. P. 8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
29. Turner P.J., Gowland M.H., Sharma V., et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012 // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 35, N 4. P. 956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
30. Pouessel G., Beaudouin E., Tanno L.K., et al. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network(R) database // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 6. P. 1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
31. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States // *Pediatrics.* 2018. Vol. 142, N 6. P. e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
32. Burney P.G., Potts J., Kummeling I., et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 3. P. 365–371. doi: 10.1111/all.12341
33. Lyons S.A., Burney P.G., Ballmer-Weber B.K., et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 6. P. 1920–1928.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.044
34. Lyons S.A., Clausen M., Knulst A.C., et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 8. P. 2736–2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020
35. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121, N 6. P. 1331–1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032

- 36.** Martin P.E., Eckert J.K., Koplin J.J., et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort // *Clin Exp Allergy*. 2015. Vol. 45, N 1. P. 255–264. doi: 10.1111/cea.12406
- 37.** Grimshaw K.E., Roberts G., Selby A., et al. Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall birth cohort // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1341–1348.e1345. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.040
- 38.** Chinthrajah R.S., Tupa D., Prince B.T., et al. Diagnosis of food allergy // *Pediatr Clin N Am*. 2015. Vol. 62, N 6. P. 1393–1408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009
- 39.** Johnston L.K., Chien K.B., Bryce P.J. The immunology of food allergy // *J Immunol*. 2014. Vol. 192, N 6. P. 2529–2534. doi: 10.4049/jimmunol.1303026
- 40.** Aalberse R.C., Platts-Mills T.A., Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis and the modified TH2 response // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016. Vol. 16, N 6. P. 45. doi: 10.1007/s11882-016-0621-x
- 41.** Satitsuksanoa P., Jansen K., Głobińska A., et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy // *Front Immunol*. 2018. N 9. P. 2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939
- 42.** Chinthrajah R.S., Hernandez J.D., Boyd S.D., et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 984–997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
- 43.** Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4. P. 1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
- 44.** De Martinis M., Sirufo M.M., Viscido A., Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020. Vol. 68, N 2. P. 8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
- 45.** Yu L.C. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity // *J Allergy (Cairo)*. 2012. Vol. 2012. P. 596081. doi: 10.1155/2012/596081
- 46.** Nakajima-Adachi H., Shibahara K., Fujimura Y., et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12, N 2. P. e0172795. doi: 10.1371/journal.pone.0172795
- 47.** Eiwegger T., Hung L., San Diego K.E., et al. Recent developments and highlights in food allergy // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
- 48.** Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
- 49.** Schmiechen Z.C., Weissler K.A., Frischmeyer-Guerrerio P.A. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy // *Curr Opin Pediatr*. 2019. Vol. 31, N 6. P. 807–814. doi: 10.1097/MOP.0000000000000806
- 50.** Leyva-Castillo J.M., Galand C., Kam C., et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion // *Immunity*. 2019. Vol. 50, N 5. P. 1262–1275. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.023
- 51.** Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, N 8. P. 1234. doi: 10.3390/ijms17081234
- 52.** Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity // *Science*. 2014. Vol. 346, N 6212. P. 954–959. doi: 10.1126/science.1260144
- 53.** Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 378. P. eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
- 54.** Chambers E.S., Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing // *Immunology*. 2020. Vol. 160, N 2. P. 116–125. doi: 10.1111/imm.13152
- 55.** Harder J., Meyer-Hoffert U., Wehkamp K., et al. Differential gene induction of human β -defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid // *J Invest Dermatol*. 2004. Vol. 123, N 3. P. 522–529. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23234.x
- 56.** Braff M.H., Di Nardo A., Gallo R.L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 124, N 2. P. 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23443.x
- 57.** Kollisch G., Kalali B.N., Voelcker V., et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes // *Immunology*. 2005. Vol. 114, N 4. P. 531–541. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x
- 58.** Yao C., Oh J.H., Lee D.H., et al. Toll-like receptor family members in skin fibroblasts are functional and have a higher expression compared to skin keratinocytes // *Int J Mol Med*. 2015. Vol. 35, N 5. P. 1443–1450. doi: 10.3892/ijmm.2015.2146
- 59.** Izadi N., Luu M., Ong P.Y., Tam J.S. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy // *Children (Basel)*. 2015. Vol. 2, N 3. P. 382–402. doi: 10.3390/children2030382
- 60.** Marcelo H., Grunwald M.D., Amichai M.D., et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE // *Pediatric Dermatology*. 1999. Vol. 16, N 1. P. 16–18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x
- 61.** Makarova S., Murashkin N., Epishev R., et al. Food allergy as comorbid condition in children with epidermolysis bullosa. The results of the observational study // *Acta Dermato-Venereologica*. 2020. Vol. 100, N S200. P. 33–34. doi: 10.2340/00015555-3586
- 62.** Makarova S., Valenta R., Lupinek S., et al. Patients with epidermolysis bullosa (eb) due to mutations in collagen type 7 show markedly higher ige sensitizations to allergens than eb patients with mutations in keratins // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N S105. P. 729.
- 63.** Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., и др. Пищевая аллергия как коморбидный фон у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом // *Российский педиатрический журнал*. 2021. Т. 24, № 4. С. 250.

REFERENCES

- 1.** Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
- 2.** Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: Update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001

3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
4. Fine J. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
5. Tadini G, Gualandri L, Colombi M, et al. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa. *Ital Dermatol Venereol*. 2005;140(4):359–372.
6. Mellerio JE. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):395–396. xiv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.015
7. Kubanov AA, Albanova VI, Karamova AE, et al. Prevalence of congenital epidermolysis bullosa in the population of the Russian Federation. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2015;(3):21–30. (In Russ).
8. Epidermolysis bullosa: A guide for doctors. Ed. by N.N. Murashkin, L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr*; 2019. 443 p. (In Russ).
9. Yuen WY, Pas HH, Sinke RJ. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):1280–1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x
10. Bruckner-Tuderman L, Has C. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2012;132(Suppl 3):E2–5. doi: 10.1038/skinbio.2012.2
11. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):273–282. ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008
12. Van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: A qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):143–150. doi: 10.2340/00015555-0376
13. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
14. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1. doi: 10.1186/s13023-019-1279-y
15. Eng VA, Solis DC, Gorell ES, et al. Patient reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(5):1161–1167. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.028
16. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):53–59. doi: 10.1111/pde.12391
17. Jeon IK, On HR, Kim SC. Quality of life and economic burden in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):6–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.6
18. Schröder NH, Korte EW, Duipmans JC, et al. Identifying epidermolysis bullosa patient needs and perceived treatment benefits: an explorative study using the patient benefit index. *J Clin Med*. 2021;10(24):5836. doi: 10.3390/jcm10245836
19. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):73–78. doi: 10.1111/bjd.12885
20. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
21. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):122–127. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x
22. Choi S, Solis D, Nazaroff J, et al. 224 Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The AltaVoice patient registry, 2012–2015. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):S38.
23. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: Results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
24. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):969–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x
25. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Food allergy and anaphylaxis guidelines. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045.
26. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2019;74(12):2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
27. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;(4):17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
28. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020;68(2):8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
29. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
30. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network(R) database. *Allergy*. 2019;74(6):1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
31. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
32. Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014;69(3):365–371. doi: 10.1111/all.12341
33. Lyons SA, Burney PG, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1920–1928.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.044
34. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2736–2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020
35. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331–1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032
36. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255–264. doi: 10.1111/cea.12406
37. Grimshaw KE, Roberts G, Selby A, et al. Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall birth cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1341–1348.e1345. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.040
38. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, et al. Diagnosis of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2015;62(6):1393–1408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009
39. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. *J Immunol*. 2014;192(6):2529–2534. doi: 10.4049/jimmunol.1303026
40. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis and the modified Th2 response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):45. doi: 10.1007/s11882-016-0621-x

41. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front Immunol.* 2018;(9):2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939
42. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):984–997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
43. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
44. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergy insights: a changing landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(2):8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
45. Yu LC. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:596081. doi: 10.1155/2012/596081
46. Nakajima-Adachi H, Shibahara K, Fujimura Y, et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0172795. doi: 10.1371/journal.pone.0172795
47. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2019;74(12):2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
48. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
49. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):807–814. doi: 10.1097/MOP.0000000000000806
50. Leyva-Castillo JM, Galand C, Kam C, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion. *Immunity.* 2019;50(5):1262–1275. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.023
51. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1234. doi: 10.3390/ijms17081234
52. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 2014;346(6212):954–959. doi: 10.1126/science.1260144
53. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
54. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020;160(2):116–125. doi: 10.1111/imm.13152
55. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, et al. Differential gene induction of human β -defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol.* 2004;123(3):522–529. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23234.x
56. Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23443.x
57. Kollisch G, Kalali BN, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology.* 2005;114(4):531–541. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x
58. Yao C, Oh JH, Lee DH, et al. Toll-like receptor family members in skin fibroblasts are functional and have a higher expression compared to skin keratinocytes. *Int J Mol Med.* 2015;35(5):1443–1450. doi: 10.3892/ijmm.2015.2146
59. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel).* 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382
60. Marcelo H, Grunwald MD, Amichai MD, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE. *Pediatric Dermatology.* 1999;16(1):16–18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x
61. Makarova S, Murashkin N, Epishev R, et al. Food allergy as comorbid condition in children with epidermolysis bullosa. The results of the observational study. *Acta Dermato-Venereologica.* 2020;100(S200):33–34. doi: 10.2340/00015555-3586
62. Makarova S, Valenta R, Lupinek S, et al. Patients with epidermolysis bullosa (eb) due to mutations in collagen type 7 show markedly higher ige sensitizations to allergens than eb patients with mutations in keratins. *Allergy.* 2018;73(S105):729.
63. Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN, et al. Food allergy as a comorbid background in a child with congenital epidermolysis bullosa. *Russ Pediatric J.* 2021;24(4):250. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Галимова Альбина Альбертовна;

адрес: Россия, 119991, Москва,

Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;

eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Albina A. Galimova, MD;

address: 2 build. 1, Lomonosovsky prospekt,

Moscow, 119991 Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;

eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author