

© Локшина Э.Э., Зайцева О.В., 2005

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева

МАРКЕРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Российский государственный медицинский университет, Москва

За последние несколько лет были выявлены тенденции к росту числа аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире, в том числе, таких как атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). Согласно «Европейской белой книге аллергии», сегодня каждый третий европейский ребенок страдает аллергией, а каждый десятый — астмой [1]. В нашей стране, по данным Международного исследования по аллергии и астме у детей (ISAAC), распространение АЗ в разных регионах России колеблется от 15 до 35% [2], большую долю среди них занимает БА — от 5 до 15% [3], причем среди заболевших увеличивается число детей раннего возраста. Учитывая эти эпидемиологические данные, большую актуальность приобретает проблема профилактики АЗ у детей. Первичная и вторичная профилактика аллергических реакций и болезней — важное направление снижения аллергической заболеваемости у детей и подростков. Ее осуществляют у детей группы риска по возникновению АЗ.

Возрастная группа детей раннего возраста привлекает к себе внимание исследователей по причине возможности сенсibilизации в этот период. Неблагоприятные условия окружающей среды, инфекционно-вирусные заболевания, пассивное курение и многие другие провоцирующие факторы, несомненно, способствуют росту заболеваемости АЗ, однако не могут окончательно объяснить причин этого феномена. Результаты многочисленных генетических исследований объясняют роль определенных генов и наследственной предрасположенности в развитии атопического процесса [4, 5]. Однако тот небольшой временной период, за который произошел всплеск аллергической заболеваемости, указывает на центральную роль комплексного взаимодействия факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности [6]. Причем большинство факторов окружающей среды определяют развитие атопического процесса еще в пренатальном периоде [7].

Теория мультифакториального наследования БА, сформированная в 50—60-е годы XX века и опреде-

ляемая как взаимодействие средовых и наследственных факторов, в настоящее время получила свое дальнейшее развитие в детальном рассмотрении истоков формирования БА у ребенка. В свете взаимоотношений в системе «мать—плацента—плод» и с учетом роли наследственной предрасположенности особого внимания заслуживают дети, рожденные от женщин, имеющих АЗ.

В настоящее время считается, что для атопической аллергии характерен дисбаланс активации различных типов Т-клеток и вследствие этого — повышенный синтез IgE. У человека I тип Т-хелперов (Th1) характеризуется способностью вырабатывать, помимо других цитокинов, γ -интерферон (ИФН γ). Th2-клетки вырабатывают другие цитокины, в частности интерлейкин 4 (ИЛ4), ИЛ5 и ИЛ13. АЗ характеризуется дисбалансом между этими цитокинами, состоящим в том, что цитокины Th2-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th1-типа. Касаясь развития аллергии во внутриутробном периоде, важно отметить, что внутриматочная среда отклоняется в сторону Th2-фенотипа и аллергическая сенсibilизация может возникнуть уже в матке. Дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией, наблюдаемый уже в раннем детстве, может персистировать. Поэтому считают, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в отношении развития аллергии. Воздействием различных факторов окружающей среды в раннем возрасте, которые могут обладать способностью изменить баланс цитокинов в направлении Th2-клеток, объясняют целый ряд эпидемиологических феноменов, и это является предметом пристального изучения многих исследователей в настоящее время [8].

БА у детей — заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком

стенки бронхов. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима [9].

Дети, рожденные от матерей, страдающих БА, с раннего возраста имеют бóльший риск возникновения как БА, так и сопутствующих АЗ. Учитывая патогенетические механизмы возникновения БА и АЗ, в качестве маркеров аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию БА можно использовать следующие критерии:

- отягощенный наследственный анамнез;
- эозинофилия периферической крови;
- уровень общего и специфических IgE;
- кожные пробы с различными группами аллергенов;
- гиперреактивность бронхиального дерева;
- уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе;
- цитокиновый профиль сыворотки;
- интерфероновый статус.

Наследственность. Считается, что риск заболевания БА у ребенка при наследственной отягощенности АЗ одного из родителей составляет 40—50%, при заболевании обоих родителей — 75% [10]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что наличие АЗ именно у матери в большей степени, чем у отца, является значимым фактором риска развития БА у ребенка. Так, при наличии атопии только у матери 48% sibсов имели проявления атопии, у 38% наблюдалась БА; при наличии атопии только у отца атопические симптомы выявлялись у 33% детей, а БА — в 25% случаев [11].

У детей, родители которых имеют указание на БА в анамнезе, дебют БА отмечается, как правило, на первом десятилетии жизни. По данным Tucson Children's Respiratory Study, процент детей, развернувших клинику БА за первые 11 лет жизни, составил 44% при наличии БА у матери в сравнении с 31% при наличии БА у отца. Похожие результаты были получены Johnson С.С. и соавт. [12], с той лишь разницей, что атопический анамнез матери являлся фактором риска для развития АЗ только у детей женского пола. Согласно данным Tariq S.M. и соавт. [13], 27% детей к 4 годам имели то или иное АЗ, причем дети матерей-астматиков в 3 раза чаще заболевали именно БА.

Эозинофилия. Важная роль в патогенезе БА принадлежит эозинофилам. Высвобождаемые при их активации биологически активные вещества (главный щелочной белок) приводят к десквамации бронхиального эпителия, раздражают чувствительные нервы, вызывая сокращение бронхов. Эозинофилы продуцируют фактор активации тромбоцитов (ФАТ), обладающий бронхоконстрикторным эффектом. Кроме того, ФАТ выступает как хемоаттрактант для эозинофилов и нейтрофилов; высвобождаясь из этих клеток по принципу положительной обратной связи, ФАТ вовлекает в воспалительный процесс новые клетки. Эозинофилы больных БА продуцируют значительные количества ЛТС₄. Во время обострения БА в периферической крови повышено количество

активированных эозинофильных лейкоцитов, в мокроте и участках лишенной эпителия слизистой оболочки обнаруживают эозинофилы и вырабатываемые ими главный щелочной и катионный белок, характеризующиеся цитотоксической активностью [14].

У детей, имеющих АД, АР или аллергический конъюнктивит (АК) в стадии обострения, выявляют повышенный уровень эозинофилов в крови, кроме того, при АР в мазках носового секрета и в отделяемом при АК определяют большое количество эозинофилов. Многочисленные исследования последних лет подтверждают важную роль эозинофилов в формировании аллергического воспаления [15].

Уровень общего и специфических IgE. Наличие атопии доказывается обнаружением повышенных уровней общего IgE, антигенспецифических IgE, положительными кожными пробами с экзогенными аллергенами. В развитии атопии существенное значение имеют генетические факторы. Обнаруживаемая у пробандов с атопией и их родственников склонность к повышению уровня IgE в сыворотке крови свидетельствует о генетической детерминированности IgE-ответа [16].

У людей с атопическим фенотипом происходит преобладание Th2-клеток, которые продуцируют ИЛ4, что в свою очередь вызывает гиперпродукцию IgE и ИЛ5, вызывая пролиферацию и активацию эозинофилов. Наряду со стимуляцией IgE-ответа ИЛ4 и ИЛ10 оказывают угнетающее воздействие на Th1-хелперы. При этом отменяется контроль последних за активностью Th2-хелперов, осуществляемых путем реципрокного действия ИФНγ. Вместе с выработкой тучными клетками и базофилами ИЛ4 это приводит к персистирующей гиперпродукции IgE, что замыкает круг заболевания [8, 14].

Для определения циркулирующего IgE используются два основных метода — радиоиммунный анализ с использованием твердой фазы (радиоаллергосорбентный тест — РАСТ) и иммуноферментный метод (ELISA) с помощью пероксидазной или β-галактозидазной метки. Определение специфических IgE может быть проведено с помощью аллергосорбентных тестов (RAST, EAST, MAST, FAST, ELISA), а также диагностических систем второго поколения (CAP, CARLA, ALA STAT, ENEA).

Кожные аллергические пробы. При установлении атопической природы заболевания необходимо проведение специфической диагностики, заключающейся в выявлении причинно значимых аллергенов, в качестве которых часто выступают бытовые (домашняя и библиотечная пыль, перо подушки), эпидермальные (шерсть различных животных), пищевые (куриное яйцо, коровье молоко, рыба и др.), пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сорных трав), грибковые (*Candida albicans*, *Mucor*, *Aspergillus* и др.) аллергены. Наиболее доступным и в то же время достаточно информативным методом является постановка кожных проб с «подозреваемыми» аллергенами. В настоящее время применяются три

вида кожных проб: прик-тесты, скарификационные и внутрикожные.

Кожный прик-тест используется как скрининг-метод для диагностики реакций немедленного типа. С помощью прик-теста можно установить до 80 % IgE-опосредуемых реакций. Хотя предпочтительным является прик-тест, в нашей стране наиболее распространен метод *скарификационных проб*, технически более простой в исполнении. *Внутрикожные пробы* проводятся, главным образом, для подтверждения повышенной сенсibilизации, что является главной задачей исследования, когда отрицательный результат прик-теста вызывает сомнение. Эта проба позволяет выявить большое количество сенсibilизированных пациентов при ложноотрицательных результатах кожных проб [17].

Таким образом, кожные пробы представляют собой надежный диагностический метод выявления специфических IgE-антител путем аппликации и характера развившегося отека или воспалительной реакции в ответ на антиген.

Гиперреактивность бронхиального дерева. Гиперреактивность дыхательных путей является комплексным нарушением, которое обусловлено гетерогенностью механизмов при БА [18]. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) — это выраженная реакция бронхов на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц [19]. Как известно, БГР представлена максимальной степенью чувствительности бронхов к неспецифическим раздражителям, таким как метахолин, гистамин, лейкотриены, нейрокинины, физическая нагрузка, холодный воздух и др.

БГР встречается не только у больных БА, но и у пациентов с АР, АД и заболеваниями органов дыхания инфекционной природы [18, 19].

Большое количество факторов, таких как наследственность, пол, курение, факторы внешней среды, респираторные инфекции, оказывает влияние на формирование повышенной реактивности дыхательных путей. БГР мультифакториальна, и в ее формировании большая роль отводится персистирующему воспалению дыхательных путей, атопии, нарушению нейрорегуляции бронхиального тонуса, структурным изменениям бронхов, гиперплазии гладкой мускулатуры. Доказано, что распространенность БА и БГР имеет четкую корреляционную связь с уровнем IgE в сыворотке крови у исследуемых пациентов. Отмечено, что уровень БГР тем выше, чем выше уровень IgE, и наоборот [20].

Клинико-генеалогический анализ свидетельствует о возможной детерминированности БГР. Были проведены исследования детей и внуков пробандов, страдающих БА, на наличие взаимосвязи между БГР и генетическими маркерами на хромосоме 5q, в результате получены убедительные данные о связи между уровнем общего IgE и, следовательно, атопией и БГР [21].

Для определения БГР применяются фармакологические (с ацетилхолином, метахолином, гистамином) и нефармакологические методы (тесты с физической нагрузкой, гипервентиляцией сухим охлажденным воздухом, ингаляцией мелкодисперсного аэрозоля дистиллированной воды). Нефармакологические тесты обладают большей специфичностью, а фармакологические — большей чувствительностью. В настоящее время современные стандартизированные гистаминовые и метахолиновые тесты являются абсолютно безопасными [22].

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Оксид азота (NO) продуцируется многими клетками респираторного тракта. Эндогенный NO может играть важную сигнальную роль в оценке функции дыхательных путей и в патофизиологии их заболеваний. Эндогенный NO образуется из аминокислоты L-аргинина ферментом NO-синтазой (NOS), которая существует в трех изоформах, определяемых в респираторном тракте человека [23]. NO продуцируют конститутивные NOS эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической холинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиальных клеток, воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток), эндотелия, миоцитов [24]. NO участвует в таких процессах, как регуляция тонуса и структуры легочных сосудов (NO — медиатор, через который эндотелий передает миоцитам команду о расширении сосудов при действии ацетилхолина, гистамина), бронходилатация (у человека выражена слабо, преимущественно в крупных бронхах), цилиарный транспорт, воспаление и иммунная защита [25].

Концентрация NO в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}) возрастает у пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, такими как БА и бронхоэктазы, инфекции респираторного тракта. В нескольких исследованиях показано повышение выделения NO у пациентов с БА, причем оно, видимо, не связано с тяжестью БА или реактивностью дыхательных путей. В настоящее время существуют убедительные доказательства повышения уровней NO при воспалении в дыхательных путях и снижении их при противовоспалительном лечении. NO признан маркером аллергического воспаления при БА [23].

Уровень NO_{exh} у больных БА достоверно выше, чем у здоровых, и снижается при терапии глюкокортикостероидами. Повышение уровня NO_{exh} с «утяжелением» БА, а также в периоде обострения заболевания по сравнению с периодом ремиссии может свидетельствовать о наличии и интенсивности аллергического воспалительного процесса в бронхах и взаимосвязи NO и воспалительного процесса дыхательных путей [26]. Многочисленные исследования позволили установить, что уровень NO_{exh} более 14 ppb является маркером БА [27].

Уровень NO_{exh} выше не только у детей с установленной БА, но и у детей, рожденных от матерей,

страдающих АЗ [28]. Измерение NOexh вызывает большой интерес в связи с возможностью использовать этот простой неинвазивный метод для оценки воспаления в дыхательных путях.

Цитокиновый профиль сыворотки крови.

В формировании атопического воспаления принимают участие множество различных медиаторов, их функции во многом взаимосвязаны, но о течении воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по нескольким цитокинам, играющим центральную роль в развитии реакции воспаления. Известно, что основную роль в патогенезе иммунной стадии атопического воспаления, и, в частности воспаления бронхов, играет цитокиноопосредованная гиперпродукция иммуноглобулинов класса IgE.

Данные литературы свидетельствуют, что у больных АЗ отмечаются несостоятельность Th1-клеточной системы, проявляющаяся в снижении ИФН γ и ИЛ2, и повышение Th2-клеток с увеличением продукции ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10, ИЛ13, что является фактором, определяющим развитие IgE-опосредуемых аллергических реакций [8, 14, 29].

Следовательно, определение цитокинов, продуцируемых Th1- и Th2-клетками, в определенной степени может свидетельствовать о направленности иммунного ответа у детей из группы риска по возникновению АЗ.

Интерфероновый статус. Система интерферона (ИФН), одна из основных регулирующих систем организма, играет важную роль в развитии всех иммунных и воспалительных реакций и аллергического воспаления в частности [16, 30]. В настоящее время ИФН относят к цитокинам — растворимым межклеточным медиаторам. Основные эффекты ИФН: противовирусные, антимикробные, радиопротективные, антипролиферативные, иммуномоделирующие. ИФН α продуцируется преимущественно макрофагами и В-лимфоцитами, однако почти все лимфоциты способны синтезировать ИФН α . К индукторам, стимулирующим образование ИФН α , относятся вирусы, бактерии, митогены и синтетические полимеры. ИФН β в основном продуцируется лейкоцитами и фибробластами под воздействием тех же индукторов. ИФН α и ИФН β относятся к «интерферонам 1-го типа». ИФН γ («интерферон 2-го типа») продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами. Индукторами его синтеза являются аллергены и митогены.

ИФН 1-го типа осуществляют, в основном, противовирусный иммунитет. ИФН 2-го типа (ИФН γ) обладает широкими иммунорегуляторными функциями: повышает и понижает антителообразование,

стимулирует реакции клеточного иммунитета, отторжение трансплантатов, усиливает активность естественных киллеров (ЕК) и цитотоксическую активность [31]. Установлено, что ИФН γ активирует макрофаги, стимулирует фагоцитоз и киллинг нейтрофилов ЕК, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам. Очень важной представляется способность ИФН γ тормозить аллергический ответ.

У больных, страдающих атопией, имеет место генетически обусловленное нарушение дифференцировки Т-хелперов в направлении Th2, приводящее к повышенной продукции IgE и редукции фенотипической экспрессии Th1, синтезирующих ИФН γ . ИФН γ способствует активированию макрофагов, увеличивает продукцию цитокинов, в частности TNF α и ИЛ1, усиливает бактерицидную активность сыворотки крови. В то же время ИФН γ является антагонистом ИЛ4, который выполняет функцию основного индуктора синтеза IgE. Следовательно, воздействие ИФН γ приводит к уменьшению гиперпродукции IgE при аллергическом воспалении, что имеет важное значение в регуляции иммунного ответа при АЗ [31].

В результате у лиц, генетически предрасположенных к атопии, отмечаются превалирование Th2-клеток, ответственных за дифференцировку В-лимфоцитов в IgE-продуцирующие плазматические клетки, и снижение физиологического ингибирующего действия ИФН γ на синтез IgE, что приводит к гиперпродукции IgE, уровень которого оказывает существенное влияние на тяжесть течения атопической патологии [30, 31].

Изучение интерферонового статуса у детей, входящих в группу риска по развитию атопии, является важным для оценки аллергического воспаления, которое определяет тяжесть течения и прогноз заболевания, и позволяет индивидуально подойти к назначению адекватной и своевременной терапии.

Таким образом, изучение маркеров атопии у детей из групп риска развития БА позволяет разработать дифференцированные схемы профилактики АЗ. Включение в план обследования прогностической оценки атопического анамнеза, исследования периферической крови на наличие эозинофилии, определения уровня общего и специфических IgE, проведения кожных проб с причинно значимыми аллергенами, изучения уровня NOexh, проведения провокационных проб для определения БГР, а также, исследования цитокинового и интерферонового статуса, позволяет оценить состояние здоровья и наличие аллергического воспаления у ребенка, находящегося в группе высокого риска по развитию БА и АЗ.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 4/2006, приложение № 12.

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева

Литература

1. European Allergy White Paper (Research, Epidemiology, Public health). / Ed. S. Meredith. — Brussels, 1999. — 57 p.
2. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 1996. — 63 с.
3. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Программа ISAAC в России). Пособие для врачей.— М., 1998. — 30 с.
4. Holgate S.T. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 5 — 9.
5. Holgate S.T. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104, № 6. — P. 1139 — 1146.
6. von Mutius E. // Clin. Exp. Allergy.— 1998.— Vol. 28.— Suppl. 5.— P. 45— 49.
7. Barker D.J.P. // British Medical Journal Publications.— London, 1992.— P. 36.
8. Ильина Н.И. // Рос. аллергологический журнал.— 2004.— № 1.— С. 37— 41.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. — М., 2002. — С. 15.
10. Centner J., de Week A.L. // Atlas of immuno-allergology.— Seattle; Toronto; Bern; Göttingen, 2000. — P. 98.
11. Bergmann R.L., Edenharter G., Bergmann K.E. et al. // Clin. Exp. Allergy. — 1997. — Vol. 27. — P. 752 — 760.
12. Johnson C.C., Ownby D.R., Peterson E.L. // Clin. Exp. Allergy. — 1996. — Vol. 26. — P. 624 — 629.
13. Tariq S.M., Matthews S.M., Hakim E.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1998. — Vol. 101, № 5. — P. 587 — 593.
14. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. — М., 2000.— С. 48, 175 — 176, 301, 489, 505.
15. Gleich G.J. // J. of Allergy and Clinical Immunology. — 2000. — Vol. 105, № 4. — P. 651 — 663.
16. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М., 2003. — С. 277 — 279.
17. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. — М., 2002. — С. 95 — 101.
18. Гавалов С.М. // Консилиум. — 1999. — № 1. — С. 3 — 11.
19. Черняк А.В., Савельев Б.П., Реутова В.С. и др. // Мед. научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 5. — С. 121 — 140.
20. Schmidt D., Rabe K.F. // J. of Allergy and Clinical Immunology. — 2000. — Vol. 105. — P. 4.

21. Postma D., Bleecker E., Amelling P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 33. — P. 894—900.
22. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г. и др. // Бюлл. Сибирской мед. — 2002. — № 4. — С. 65 — 72.
23. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. // Пульмонология. — 1997. — Т. 7, № 3. — С. 7 — 12.
24. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. // Respir. Physiol.— 1995.— Vol. 101, № 2.— P. 109 — 120.
25. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. // Пульмонология. — 1998. — Т. 8, № 2.— С. 6 — 10.
26. Ляпунов А.А., Балаболкин И.И., Реутова В.С. и др. // Педиатрия. — 2003. — № 6. — С. 18 — 22.
27. Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота — биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 26 с.
28. Brussee J.E., Smit H.A., Kerkhof M. et al. // Abstracts of Eur. Respir. Soc. Congr. — Glasgow, 2004. — S 688.
29. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. // Педиатрия. — 2001. — № 1.— С. 13 — 19.
30. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М., 1998. — 252 с.
31. Зайцева О.В., Малиновская В.В., Зайцева С.В. и др. // Аллергология.— 2000. — № 4. — С. 7 — 12.