

И. И. Балаболкин

АТОПИЯ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, Москва

Аллергические болезни — распространенная патология в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, ими страдает от 10% до 30% детского населения [3]. Выявляемые у детей аллергические болезни в большинстве случаев являются атопическими по своему генезу. С позиций современных достижений клинической иммунологии и генетики, атопия определяется как обусловленная генетическим предрасположением способность организма к повышенной продукции IgE, связанной с Th2-клеточным иммунным ответом на экзогенные или эндогенные аллергены. Наличие

атопии у индивидуумов подтверждается выявлением гиперпродукции общего IgE, специфических IgE-антител, положительных кожных проб с аллергенами. На начальном этапе развития атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений (выявление гиперпродукции общего и специфических IgE) и связи атопии с определенным генетическим маркером — геном-кандидатом, расположенном в хромосоме 11q13. Возникновение клинических проявлений атопии является следствием активации таких вовлекаемых в IgE-опосредуемый аллергический процесс клеток, как тучные клетки, базофилы, эозинофилы. В последующем атопия определяет развитие многих аллергических болезней у детей и прежде всего атопического дерматита (АД), бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР). Отнесение этой группы болезней к атопическим основывается на выявлении семейного предрасположения к аллергическим реакциям и заболеваниям и получении доказательств ведущей роли IgE-опосредуемого механизма в их развитии.

АД — раннее проявление атопии у детей. Это заболевание рассматривается аллергологами и многими дерматологами как клинический маркер наличия атопии у больного. АД возникает у 81% детей, если оба родителя больны АД, у 59% — в случаях заболевания одного из родителей АД и респираторной аллергией другого и у 56% — если один из родителей болен АД [4].

АД имеет очерченную клиническую картину болезни, претерпевающую определенные изменения с возрастом больных. Младенческий период (с возникновения болезни до 2 лет) характеризуется острыми и подострыми воспалительными изменениями кожи, со склонностью к экссудации. Детский период (с 2 до 10 лет) характеризуется отсутствием экссудативных проявлений и возникновением эритемо-инфильтративных, сквамозных и лихеноидных очагов с локализацией воспалительного процесса в складках кожи. В подростковом периоде на смену поражениям в складках кожи приходят диффузные поражения кожи лица, шеи, верхней части туловища и конечностей с преобладанием лихенизированных и инфильтрированных очагов, лихеноидных папул и экскориаций. Помимо возникновения указанных признаков, АД может проявляться экземой кистей, стоп, сосков, хейлитом, трещинами и мокнутием за ушами.

Общепризнаны диагностические критерии, позволяющие выделить это заболевание из других поражений кожи. Наиболее важными для постановки диагноза АД являются следующие

признаки: 1) зудящий характер высыпаний (отсутствие зуда не характерно для АД); 2) выявление лихенизации кожи в локтевых и коленных сгибах; 3) начало болезни в раннем детском возрасте; 4) хроническое рецидивирующее течение болезни; 5) выявление отягощения наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями; 6) обнаружение повышенного уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови. Вспомогательными (дополнительными) признаками АД являются следующие: наличие пищевой аллергии, сухость, потемнение век, складки нижнего века Дени—Моргана, бледность или застойная эритема кожи лица, белый дермографизм, эозинофилия крови, гиперлинейность ладоней, фолликулярный кератоз, осложнение (конъюнктивит, кератоконус, катаракта).

По данным аллергологического обследования, увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови обнаруживается у 90% детей с АД, а специфические IgE-антитела к различным аллергенам выявляются в 80% случаев, при этом у детей раннего возраста, страдающих АД, ведущую роль в развитии болезни играет пищевая аллергия, в последующие возрастные периоды увеличивается значение сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssines*, *Dermatophagoides farinae*, эпидермальным, пыльцевым аллергенам, аллергенам спор плесневых грибов.

Некоторые педиатры к проявлениям АД относят и другие поражения кожи, такие как себорейный дерматит, микробная экзема, стрептококковый дерматит, икhtiоз, грибковые поражения кожи, псориаз, синдром Вискотта—Олдрича. Однако указанные заболевания ничего общего с атопией не имеют. На основании оценки проявлений болезни, результатов клинического, а при необходимости и аллергологического обследования обычно устанавливается истинный характер заболевания.

БА — одно из распространенных заболеваний в детском возрасте. Развитие БА у детей в большинстве случаев связано с атопией. По действовавшей в 70—90-х годах XX столетия в нашей стране классификации, выделялись неинфекционно-аллергическая (атопическая) и инфекционно-аллергическая формы бронхиальной астмы. По данным аллергологического обследования, атопическая форма БА диагностируется в настоящее время более чем у 90% детей, больных астмой. У остальных детей ранее признавалась роль инфекционной аллергии в развитии БА. Это находило подтверждение в выявлении связи между обострением БА и присоединением инфекционных заболеваний, обострением очагов хронической инфекции, положительных кожных проб с бактериальными аллергенами, специфических IgE-антител к бактериальным антигенам. Так, у 43,8% детей с БА с выявленной сенсибилизацией к стафилококку регистрируется повышенная продукция специфических IgE-антител к аллергенам этого микроорганизма, что дает основание считать возможным вовлечение инфекции в патогенез БА через IgE-опосредуемый механизм [1]. Возможно образование специфических IgE и к различным респираторным вирусам.

Об участии атопии в развитии БА у детей свидетельствует обнаружение более чем у 80% больных отягощения наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями, в том числе БА. Высоким фактором риска возникновения БА является развитие у детей, страдающих АД, сенсibilизации к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* и пылевцевым аллергенам. Означении атопии в патогенезе БА у детей свидетельствует и обнаружение у 90% из них повышения уровней общего IgE и специфических IgE-антител к различным группам аллергенов. У 76% больных БА выявляется бронхиальная гиперреактивность, которая в значительной мере является генетически детерминированной. Полагают, что повышенная продукция IgE и гиперреактивность бронхов наследуются совместно и контролируются генами, расположенными в хромосоме 5q [5]. Генетическая подверженность БА может реализоваться также на уровне генов β -адренергических рецепторов, а также генов, контролирующих синтез медиаторов, провоспалительных цитокинов, ростковых факторов.

Для БА как заболевания характерен полиморфизм клинических проявлений, связанный с воздействием различных групп аллергенов, уровней сенсibilизации, тяжестью течения болезни, влиянием предшествующих и сопутствующих аллергических и других соматических заболеваний.

На сегодня очевидно также, что развитие таких аллергических болезней дыхательных путей, как астматический бронхит и аллергический бронхит, также связано с атопией и в большинстве случаев они являются клиническими вариантами атопической БА легкого течения. Вариантом атопической БА легкого течения является «кашлевая» БА. Этот вариант БА сравнительно редок и в клинических условиях практически не выявляется. Диагноз кашлевой БА чаще ставится в амбулаторных условиях. Этот вариант БА проявляется длительным спастическим кашлем, возникновение которого связано либо с массивной экспозицией к экзогенным аллергенам, либо с перенесенными респираторными инфекциями. Диагностическим критерием БА в этих случаях является обнаружение нарушений бронхиальной проходимости по обструктивному типу при исследовании функции внешнего дыхания, признаков бронхиальной гиперреактивности, положительных результатов ингаляционных проб с бронходилататорами, исчезновение кашля после назначения бронхоспазмолитических средств (сальбутамола, эуфиллина).

У детей с признаками атопии при контакте с органической пылью, микроорганизмами, аэрозолями антибиотиков, ферментов может отмечаться сочетанное развитие атопической БА и экзогенного аллергического альвеолита. У таких больных отмечаются высокие концентрации общего IgE в сыворотке крови.

Формирование БА в большинстве случаев происходит в раннем детском возрасте, но распознается как заболевание нередко значительно позже, при этом расценивается чаще всего как обструктивный бронхит и бронхиолит. Между тем при внимательном анализе анамнестических и объективных данных у детей раннего возраста можно своевременно диагностировать БА. Наличие у больных наследственного предрасположения к аллергии, проявлений атопии (АД, АР), связи возникновения бронхообструктивного синдрома с аллергенным воздействием, быстрое обратное развитие синдрома бронхиальной обструкции после назначения терапии бронхоспазмолитиками, положительные результаты аллергологического обследования (повышение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови, положительные кожные пробы с аллергенами) дают основание рассматривать возникшие эпизоды бронхиальной обструкции как проявление БА. Следует

отметить, что нередко наслаивающиеся у таких детей интеркуррентные острые респираторные инфекции в свою очередь вызывают обострение БА.

АР — распространенное заболевание у детей. По данным эпидемиологических исследований, АР страдает до 15% детского населения. АР у детей в большинстве регистрируемых случаев является проявлением атопии. У 40% детей возникновение его предшествует БА и у 70% больных БА сопровождает ее течение. Круглогодичный АР, обусловленный сенсibilизацией к аэроаллергенам жилищ, и сезонный АР, вызываемый сенсibilизацией к пыльце растений, в настоящее время рассматриваются как ведущий фактор риска возникновения у таких детей в последующем БА. Свидетельством связи развития АР

с атопией является частое обнаружение высоких уровней общего IgE в периферической крови и крови назальных синусов, выявление повышенных уровней специфических IgE, семейного предрасположения к аллергическим реакциям и заболеваниям. АР нередко сопровождается вовлечением в аллергический процесс придаточных пазух носа, разрастанием аденоидных вегетаций. Возникнув у детей с БА, АР отягчает течение последней.

В педиатрической практике иногда вместо диагноза АР ошибочно ставится диагноз вазомоторного ринита, проявляющегося чиханием, обильным водянистым отделяемым из носа, заложенностью носа. Эти изменения при вазомоторном рините чаще всего связаны с нарушениями вегетативной нервной системы. Следует отметить, что проводимое при вазомоторном рините аллергологическое обследование обычно дает отрицательный результат, тогда как у детей с АР оно устанавливает причинную значимость определенных аллергенов в развитии болезни.

Поллинозы у детей рассматриваются как классический вариант проявлений атопии. У детей поллинозы наиболее часто проявляются АР, аллергическим конъюнктивитом, БА, обострением АД. Наиболее часто развитие поллинозов обуславливается сенсibilизацией к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав. При проведении аллергологического обследования у 98% детей с поллинозами обнаруживается повышение уровня общего IgE, у всех больных выявляются специфические IgE-антитела к пыльцевым аллергенам. У 71,5% детей с поллинозами выявляется наследственное предрасположение к аллергическим реакциям и заболеваниям. Отмечается прямая корреляционная зависимость между уровнем сенсibilизации к пыльцевым аллергенам и тяжестью течения аллергического процесса. Важно выявлять это заболевание на ранних стадиях, поскольку раннее, до развития поливалентной сенсibilизации, проведение аллергенспецифической иммунотерапии позволяет добиться обратного развития болезни и предотвратить развитие БА.

У детей нередко имеют место сочетанные проявления различных аллергических болезней органов дыхания — АР и БА, аллергических фаринготрахеитов и аллергических бронхитов, аллергических ларинготрахеитов и БА. Эти сочетанные клинические формы аллергического поражения дыхательных путей ранее обозначались как респираторный аллергоз. В настоящее время признается общность механизмов развития АР, аллергических бронхитов и БА и в связи с этим отдельными клиницистами высказывается предложение объединить их в одну нозологическую единицу. Нам представляется, что это нецелесообразно, поскольку при сходстве механизмов развития этих болезней очевидно их различие в клинических проявлениях и определенное различие в терапевтических подходах.

У ряда детей с атопией связано развитие пищевой аллергии, крапивницы, что подтверждается наличием

у них других проявлений атопии (БА, АД, АР), семейного предрасположения к аллергическим реакциям и заболеваниям, гиперпродукции IgE.

Нередкое выявление у одного и того же больного различных по клиническим проявлениям, но связанных с атопией заболеваний, является для ряда аллергологов основанием для введения обозначения «атопическая болезнь». В международной классификации болезней такого заболевания нет, и этот термин, скорее всего, может использоваться в целях объяснения патогенетической сущности указанной выше группы аллергических болезней, развитие которых связано с атопией.

Среди аллергических болезней имеются заболевания, развитие которых не связано с атопией, но ведущими в их патогенезе являются IgE-опосредуемые аллергические реакции. Возникновение таких клинических форм аллергии обусловлено развитием сенсибилизации к экзогенным и эндогенным аллергенам. Такой механизм развития у отдельных больных может лежать в основе БА, детской экземы, АР, аллергической крапивницы, отеков Квинке, гастроинтестинальной аллергии, анафилактического шока, токсикодермий, инсектной аллергии, некоторых клинических форм пищевой и лекарственной аллергии.

Развитие аллергических болезней может быть обусловлено и другими, не IgE-опосредуемыми, аллергическими реакциями. Иммунокомплексные реакции играют ведущую роль в развитии таких проявлений лекарственной аллергии, как сывороточная болезнь, васкулиты, тромбоцитопении, агранулоцитоз, анемия, феномен Артюса, гломерулонефрит, различного рода экзантемы. Наиболее часто развитие их связано с применением пенициллина и других антибиотиков, вакцин, сывороток, сульфаниламидов, анестетиков, неспецифических противовоспалительных средств.

Клеточно-опосредуемые аллергические реакции, приводящие к развитию аллергического (иммунного) воспаления, составляют патогенетическую основу проявлений лекарственной аллергии, протекающей по типу контактного и локализованного дерматита. Клеточно-опосредуемые и иммунокомплексные реакции участвуют также в патогенезе острых токсико-аллергических реакций. К редким проявлениям медикаментозной аллергии принадлежит красная волчанка, развитие которой связывается с аутоиммунными, иммунокомплексными и клеточно-опосредуемыми реакциями.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что дети, страдающие аллергическими заболеваниями, подвержены частым острым респираторным заболеваниям. Более 70% детей с аллергической патологией на протяжении года переносят от 4 до 8 интеркуррентных острых респираторных заболеваний, что дает основание отнести их к группе часто болеющих детей. У 40% детей с БА и дермореспираторным синдромом первый приступ возникал на фоне острого респираторного заболевания, а последующие приступы БА у 50% детей связаны с интеркуррентными острыми респираторными заболеваниями.

Среди инфекционных агентов, вызывающих обострение респираторных проявлений аллергии, наиболее часто этиологически значимыми являются вирус гриппа и РС-вирус — 85,71% и 83,78%, кожных проявлений — парагрипп и грипп — 41,94% и 35,71%. В носоглотке детей, страдающих аллергическими заболеваниями, выявляется персистенция вирусов парагриппа, гриппа, аденовирусов (32%, 64% и 90%). Длительная и массивная персистенция различных вирусов в организме ребенка является одной из причин частой респираторной заболеваемости у детей с аллергической патологией.

У детей с аллергическими заболеваниями выявляется низкий уровень специфических IgE-антител к вирусам гриппа и парагриппа. При рецидивирующих респираторных

и герпетической инфекциях имеет место недостаточность мукозального иммунитета ротоглотки в виде снижения содержания секреторного IgA преимущественно за счет ингибирования синтеза секреторного IgA₂.

Течение вирусных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями сопровождается повышением уровней общего и специфических IgE и sCD4+ в сыворотке крови, что свидетельствует об избыточной, антигенной стимуляции и связанной с ней активацией гуморального и клеточного иммунитета.

Присоединение острых респираторных инфекций вирусного происхождения вызывает увеличение продукции IL4, IL5, IL8, TNF α и снижение IFN γ в периферической крови, свидетельствующие о развитии нарушений в системе иммунной регуляции у детей с аллергическими заболеваниями.

Каких-либо особенностей в клинических проявлениях аллергических болезней у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, не отмечается. Таким образом, вирусные инфекции у детей являются частой причиной обострений аллергических болезней и последующего нарастания уровня сенсибилизации. Результаты указанных выше исследований не дают основания выделять детей с аллергическими заболеваниями, часто болеющими острыми респираторными заболеваниями, в самостоятельный клинико-патогенетический вариант аллергической патологии.

Аллергические реакции и заболевания в основе своей имеют иммунный механизм развития. В то же время существуют клинические формы неаллергической гиперчувствительности, не имеющие в своей патогенетической основе иммунные механизмы развития, до недавнего времени они обозначались как псевдоаллергические реакции. Европейские эксперты по аллергологии и клинической иммунологии в 2001 г. предложили новую классификацию аллергических реакций и болезней, в которой псевдоаллергические реакции обозначены как «неаллергическая гиперчувствительность».

Наиболее часто неаллергическая гиперчувствительность проявляется крапивницей, отеками Квинке, различного рода экзантемами. Развитие неаллергической гиперчувствительности чаще всего инициируется лекарственными препаратами, фармакологическими средствами, используемыми в целях диагностики некоторых заболеваний, различными химическими агентами. Механизм развития неаллергической гиперчувствительности может быть различен. Значительный удельный вес реакций, обусловленных неаллергической гиперчувствительностью, связан с прямым высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов, происходящим под влиянием введенного в организм лекарственного препарата или другого химического агента. Прямое высвобождение гистамина из тучных клеток могут вызвать такие фармакологические средства, как кровозаменители, рентгеноконтрастные препараты, анестетики и миорелаксанты при их внутривенном введении. Обусловленные неаллергической гиперчувствительностью реакции, связанные с повышенным выбором гистамина, чаще регистрируются у больных с аллергическими реакциями и заболеваниями.

Инактивация гистамина в организме осуществляется ферментом диаминооксидазой, а также путем метилирования имидазольного кольца гистамина с образованием метилимидазолуксусной кислоты, ацетилирования гистамина с генерацией ацетилгистамина и в результате гистаминопексии. Всякое нарушение процессов инактивации гистамина может способствовать накоплению гистамина в биологических средах организма. Чаще всего это происходит при заболеваниях печени и почек. Воздействие этих факторов в

совокупности создает дополнительные условия для развития неаллергической гиперчувствительности.

Развитие реакций неаллергической гиперчувствительности может быть обусловлено возникающими под воздействием фармакологических средств изменениями в системе комплемента, проявляемыми активацией комплемента по альтернативному пути. Активация системы комплемента альтернативным путем через нарушение проницаемости мембран ведет к дегрануляции тучных клеток и высвобождению гистамина. Такой механизм развития неаллергической гиперчувствительности наблюдается при введении рентгеноконтрастных средств, анестетиков, миорелаксантов. Возможно развитие неаллергической гиперчувствительности вследствие активации лекарственными препаратами синтеза простагландинов и лейкотриенов. Такой механизм может лежать в основе бронхоспазма, индуцируемого у некоторых больных неспецифическими противовоспалительными средствами.

Патогенетической основой неаллергической гиперчувствительности может быть также воздействие фармакологических средств на ферментные системы, участвующие в инактивации сывороточных кининов. Так, рентгеноконтрастные вещества обладают способностью подавлять активность карбоксипептидазы, что может быть причиной накопления вазоактивных пептидов, которые могут вызывать патологические изменения в организме.

Неаллергическая гиперчувствительность, связанная с приемом пищевых продуктов, чаще всего обуславливается воздействием содержащихся в них химических агентов (консервантов, красителей, нитратов, нитритов, пестицидов, повышенных количеств гистамина, т и р а м и н а и др.). Ее развитию способствуют сопутствующие нарушения в функционировании пищеварительного тракта.

Факторы, способствующие развитию неаллергической гиперчувствительности, у отдельных больных могут быть причиной обострения истинных аллергических заболеваний.

Полиморфизм проявлений аллергии в детском возрасте и наличие особенностей развития ее отдельных клинических форм диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению и профилактике данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И., Ботвиньева В. В., Бабаева С., Саламатова С. А. // Иммунология. — 1993. — № 4. — С. 44—47.
2. Булгакова В. А. Влияние вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей: Авторефер. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 25 с.
3. Хаитов Р. М., Лусс Л. В., Арипова Т. И., Ильина Н. И. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 1998. — № 9. — С. 58—69.
4. Larsen F., Holm N., Henningsen K. // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1986. — Vol. 15. — P. 487—497.
5. Postma D. S., Bleecker E. R., Amelung P. J., Holroy K. J. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 894—900.