

И. И. Балаболкин

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва

За последние годы отмечается возрастание роли аллергии в патологии детского возраста. Об этом свидетельствуют продолжающийся рост распространенности аллергических болезней у детей, отягчающее влияние аллергических реакций на течение других патологических процессов.

В структуре аллергической заболеваемости преобладающими являются атопические болезни. С позиций современных достижений клинической иммунологии и генетики, атопия рассматривается как способность организма к повышенной продукции IgE на воздействие распространенных антигенов окружающей

среды, связанная с наследственным предрасположением к аллергии, Th2-клеточным иммунным ответом, последующим развитием аллергического воспаления и неспецифической гиперреактивности органов, вовлекаемых в аллергический процесс. Маркером атопии является обнаружение высоких уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови, выявление положительных кожных проб со стандартизованными аллергенами. Наиболее частыми клиническими проявлениями атопии являются бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, отеки Квинке.

Влияние генетических факторов весьма значительно на развитие аллергии. Риск ее возникновения у детей тем выше, чем выраженнее наследственное предрасположение к развитию аллергических реакций и болезней. Наиболее предрасположены к развитию аллергии дети раннего возраста из семей, в которых мать, отец или оба родителя имеют атопическое заболевание. В ряде семей выявляется предрасположение к развитию одной конкретной клинической формы аллергии — бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, поллинозов и др. Изучение близнецов показывает, что генетические и средовые факторы определяют выраженность аллергического заболевания на 50% для действия каждого из этих факторов. По механизму развития аллергические болезни являются полигенными заболеваниями. Развитие аллергических болезней определяется неблагоприятным сочетанием полиморфных вариантов генов подверженности к аллергическим заболеваниям. В патогенез этой группы болезней вовлечены гены, осуществляющие контроль иммунного ответа, факторов, обуславливающих развитие аллергического воспаления (медиаторов воспаления, хемокинов, молекул межклеточной адгезии), гены цитокинов и рецепторов к ним, гены β -цепи высокоаффинного рецептора для IgE, гены внутриклеточных сигнальных молекул.

Таблица

Основные комбинации генов, определяющие предрасположение к атопии и бронхиальной астме

Локус	Гены-кандидаты, контролирующие развитие процесса
4q35	IRF2
5q23—q33	IL3, IL4, IL5, IL13, IL9, CSF2, GRL1, ADRB2, CD14
6p21.1—p23	HLAD, TNF α
7p15.2	TCPG, IL6
9p31.1	TMOD
11q13	FCER1B, CC16/CC10
12q14—q24.33	STAT6, IFN γ , SCF
14q11.2—q13	TCRA/D, MCC

В таблице представлен ряд комбинаций генов, определяющих предрасположенность к атопии и бронхиальной астме на основе ассоциации указанных состояний с полиморфными вариантами генов, функция белковых продуктов которых связана с развитием указанной патологии [2].

Хромосома 11q13, в которой располагается ген, кодирующий β -субъединицу Fc ϵ RI, является первой связанной с атопией генетической областью. Полиморфные варианты Fc ϵ RI- β могут способствовать развитию атопического состояния за счет повышения экскреции тучными клетками медиаторов воспаления или стимуляции экспрессии IL4. Локус 5q23—31 содержит вовлекаемые в патогенез бронхиальной астмы и осуществляющие контроль аллергического ответа гены IL3, IL4, IL5, IL9, IL13, ген глюкокортикоидного рецептора и β_2 -адренергического рецептора. Полиморфизм генов IL4 имеет большую значимость в детерминации подверженности к бронхиальной астме. В хромосоме 12q14—q24—33 расположены гены γ -интерферона, стволового клеточного фактора. Последний контролирует рост тучных клеток. Установлена связь между атопией и полиморфизмом γ -субъединицы рецептора IL4 на хромосоме 16. Гены, кодирующие HLA протеины (HLADR, DQ, DP), и гены для T-клеточного рецептора играют центральную роль в распознавании и процессинге чужеродных антигенов и оказывают влияние на IgE-ответ. Осуществляющие контроль тонуса гладкой мускулатуры бронхов гены расположены в хромосоме 5q32.

Ген, кодирующий тумор некротизирующий фактор α (TNF α), обладающий мощным провоспалительным действием, локализуется в хромосоме 6. В хромосоме 12q, выявлен ген, контролирующий образование синтазы оксида азота.

По данным позиционного клонирования (осуществление идентификации генов подверженности путем сцепления заболевания с маркерами с установленным хромосомным положением), среди локусов бронхиальной астмы наибольшую важность имеют 5q31.1—33, 6p12—21.2, 11q12—13, 12q14—24.1, 13q12—22, 14q1—12, 16p12.1—11.2; при проведении позиционного клонирования осуществлением полногеномных скринингов генов подверженности к астме было доказано сцеплением бронхиальной астмы с локусами 5q31—33, 6p23—21, 11q13, 12q—15—24.1, 13q12—22 [5].

Лежащие в основе атопических болезней IgE-опосредуемые аллергические реакции являются следствием сенсибилизации организма к антигенным субстанциям (аллергенам) окружающей среды. Происходящая в раннем детском возрасте манифестация проявлений атопии в виде атопического дерматита, гастроинтестинальной аллергии, крапивницы чаще всего обуславливается пищевой сенсибилизацией. У детей первых 2 лет жизни аллергия к белкам коровьего молока является наиболее частой причиной атопических болезней, она выявляется у 0,5% детей указанной возрастной группы, находившихся на грудном вскармливании.

вании, и у 2—5% детей этого возраста, получавших искусственное вскармливание молочными смесями [14]. У детей дошкольного и школьного возраста отмечается учащение формирования респираторной аллергии (бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергические стенозы верхних дыхательных путей). Развитие этой группы болезней преимущественно обуславливается сенсibilизацией к ингаляционным аллeргенам (аллeргены домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides furinae*, спор плесневых грибов, пыльцы растений, домашних животных) [1]. Лекарственная и инсектная аллергия являются нередкой причиной возникновения острых аллергических состояний у детей, у ряда из них эти реакции вызывают обострение уже развившихся ранее аллергических болезней. Получены доказательства способности бактериальных антигенов и, в частности, антигенов *Staphylococcus aureus* индуцировать образование специфических по отношению к ним IgE-антител и инициировать развитие аллергического воспаления при атопическом дерматите и бронхиальной астме. Вызываемые реактивными химическими соединениями и, в том числе, латексом IgE-опосредуемые аллергические реакции у ряда детей способствуют возникновению респираторной и кожной аллергии.

Формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE-опосредуемые антигенспецифические реакции могут возникать внутриутробно [10]. В их развитии важную роль играет иммунологическое взаимодействие между матерью, плацентой и плодом. Преобладание Th2-типа цитокинов (IL4, IL10, IL13, TGF- β) имеет место на границе раздела матери и плода, что имеет важное значение для нормального течения беременности. Преобладание Th2-клеточного иммунного ответа во время беременности, опосредуемое половыми гормонами матери, в период беременности защищает эмбрион от материнского Th1-ответа, предупреждая отторжение его. От матери к плоду возможен переход IgE через плаценту. IgE обнаруживается в амниотической жидкости на 16—17-й неделе беременности в концентрациях, сходных с уровнем IgE у матери. В амниотической жидкости и эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта плода выявляются также IgG. На 16—17-й неделе беременности в амниотической жидкости были обнаружены аллeргены микрочастиц домашней пыли. После заглатывания плодом амниотической жидкости присутствующие в нем аллeргены способны взаимодействовать с клетками иммунной системы тонкой кишки и вызывать T-клеточный ответ и обусловленную активацией Th2-лимфоцитов сенсibilизацию плода. Возникающий у плода IgE-опосредуемый антигенспецифический ответ регулируется материнской средой и особенно соотношением IgE/IgG у матери. В последние 2 месяца беременности переход IgG через плаценту максимален, с этим связывается редкое возникновение у новорожденных аллергических реакций. Отмечаемое у новорожденных снижение продукции Th1-лимфоцитами

γ -интерферона может способствовать последующему развитию атопических болезней. У новорожденных неатопиков реактивность Th2-типа снижается, при этом не происходит развития атопического заболевания. Преобладание Th2-ответа в постнатальном периоде сохраняется у детей, у которых в последующем происходит развитие атопических заболеваний.

Токсикозы беременности являются фактором значительного риска развития атопических заболеваний. У детей, рожденных от матерей, имевших осложненное течение беременности, отмечаются более раннее возникновение и более тяжелое течение бронхиальной астмы, более частое развитие пищевой и лекарственной аллергии [1].

Важное значение в регуляции постнатальной антигенспецифической реактивности может иметь микрофлора кишечника. Более высокая колонизация кишечника аэробными микроорганизмами и менее частая колонизация его лактобактериями обнаруживаются у детей первого года жизни, у которых развились атопические болезни [3]. Указанные изменения в микробиоценозе кишечника могут быть одной из причин активации Th2-ответа и связанной с ней гиперпродукции IgE [8].

Отмечается предрасполагающее влияние к возникновению бронхиальной астмы у детей курения матери и низкой массы тела ребенка при рождении [11].

Исследуется влияние питания матери на состояние иммунного ответа во время беременности. Полагают, что пищевые рационы в западных странах, содержащие больше провоспалительных (омега-6) полиненасыщенных жирных кислот и меньше противовоспалительных (омега-3) жирных кислот и витаминов-антиоксидантов могут способствовать развитию аллергических реакций у плода [16].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что тяжелые инфекции у детей первых лет жизни могут индуцировать развитие аллергического процесса. Присоединение инфекционных заболеваний вирусного и бактериального происхождения является одной из частых причин обострения аллергических болезней. В то же время отмечено, что перенесенные на первом году жизни повторные инфекции верхних дыхательных путей могут снижать риск развития бронхиальной астмы до школьного возраста, в то время как перенесенные инфекции нижних дыхательных путей увеличивают этот риск. Протективный по отношению к астме эффект инфекций верхних дыхательных путей на первом году жизни связывается с активацией инфекционными агентами Th1-клеточного ответа и возможной супрессией Th2-иммунного ответа. Увеличение распространенности аллергических болезней в западных странах связывается с улучшением гигиенических условий и снижением инфекционной заболеваемости [12].

Загрязнение воздушной среды реактивными химическими соединениями промышленных предприятий и автомобильного транспорта является значительным фактором риска возникновения аллергических реак-

ций и заболеваний. В экологически неблагополучных районах показатели распространенности аллергических заболеваний в 1,5 раза превышают уровень распространенности их в экологически благополучных районах. Рост распространенности аллергии связывается и с изменением питания населения, в частности, с воздействием содержащихся в современных продуктах питания пищевых добавок, консервантов. Источником новых пищевых аллергенов могут быть генетически модифицированные сельскохозяйственные культуры и домашние животные.

Патогенетическую основу атопических болезней составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции. Ключевыми звеньями в развитии этих заболеваний являются следующие последовательно возникающие изменения в иммунном ответе и других системах организма: 1) процессинг аллергена в дендритных клетках, макрофагах и презентация антигена Т-лимфоцитам; 2) активация Th2-лимфоцитов с увеличением ими синтеза IL4, IL5, IL13; 3) гиперпродукция IgE; 4) активация эффекторных клеток (тучные клетки базофилы, эозинофилы); 5) секреция преформированных медиаторов и провоспалительных цитокинов эффекторными клетками; 6) ранняя фаза аллергического ответа, характеризующаяся вазодилатацией, отеком ткани, бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи; 7) поздняя фаза аллергического ответа, проявляемая инфильтрацией тканей поражаемого органа воспалительными клетками; 8) возникновение аллергического воспаления; 9) манифестация клинических проявлений аллергии. Ключевую роль в развитии атопических заболеваний играют Th2-лимфоциты. Посредством высвобождения из них цитокинов (IL3, IL4, IL5, IL13, GM-KSF) они координируют рекрутирование и активирование тучных клеток, базофилов, эозинофилов, индуцируют продукцию IgE В-лимфоцитами. Превалированию Th2-цитокинового профиля способствует выявляемое у детей с проявлениями атопии снижение активности Th1-лимфоцитов и связанный с ним дефицит γ -интерферона.

Аллергический ответ контролируется Tri-лимфоцитами (Tri-клетки, участвующие в регуляции иммунного ответа через выработку ими IL 10) и Th3-лимфоциты, выполняющие регуляторную функцию при аллергических заболеваниях через продукцию ими трансформирующего росткового фактора (TGF) [7]. Иммунное (аллергическое) воспаление составляет морфологическую основу таких аллергических заболеваний как бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит. Одним из факторов, способствующих развитию аллергического воспаления, является замедление апоптоза клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (эозинофилы, Т-лимфоциты).

С учетом современных знаний о механизмах развития аллергических реакций и заболеваний, экспертами Европейской ассоциации алергологов и клинических иммунологов пересмотрена существовавшая номенклатура аллергических реакций и заболеваний [9]. В отличие от предшествующей, предложенной еще в 1968 г. P. G. H. Gell и R. R. A. Coombs классификации,

в которой выделялись 4 типа гиперчувствительности и при этом подчеркивались различия и взаимоисключающая роль антител и иммунокомпетентных клеток в их патогенезе, новая классификация рассматривает аллергию с позиций динамического иммунного ответа, направляемого дендритными клетками и Т-клетками и опосредуемого эффекторными клетками, антителами, хемокинами и цитокинами. На рисунке представлена новая классификация гиперчувствительности [9].

В новой классификации гиперчувствительности выделяют аллергическую и неаллергическую формы и соответственно аллергические и неаллергические формы ринитов, конъюнктивитов, бронхиальной астмы, крапивницы, атопической экземы/нейродермита; выделяют также пищевую аллергию и неаллергическую пищевую гиперчувствительность, лекарственную аллергию и неаллергическую лекарственную гиперчувствительность, инсектную аллергию и неаллергическую инсектную гиперчувствительность, аллергическую анафилаксию и неаллергическую анафилаксию. Для всех указанных форм аллергической гиперчувствительности признано целесообразным выделять IgE-опосредуемые и не IgE-опосредуемые варианты аллергических реакций и болезней, при этом IgE-опосредуемая гиперчувствительность подразделяется на атопическую и неатопическую.

Понятие «неаллергическая гиперчувствительность» включает в себя многие, не имеющие иммунологического механизма развития, различные по патогенезу нарушения. Термин «псевдоаллергия», введенный в начале 80-х годов XX столетия и все еще используемый в некоторых странах Европы и в Российской Федерации, по новой классификации не следует использовать. Все случаи реакций, трактованные ранее как псевдоаллергия, входят в понятие «неаллергическая гиперчувствительность». Приведенная новая классификация аллергии по своей сути является клинико-патогенетической классификацией аллергических реакций и болезней и может использоваться как рабочая классификация в алергологической практике.

Решение проблемы снижения аллергической заболеваемости в детском возрасте во многом зависит от раннего выявления аллергической патологии и реализации индивидуальных программ терапии, основанных на использовании современных технологий лечения. Наиболее важными направлениями проводимой при аллергических заболеваниях у детей терапии являются элиминация триггерных факторов, проведение терапии, направленной на купирование острой фазы аллергических болезней, реализация программ противовоспалительной терапии, иммунотерапия.

Известна связь обострений аллергических болезней с воздействием аллергенных и неспецифических триггерных факторов. Элиминация этих факторов ведет к предупреждению возникновения или урежению обострений аллергического процесса. Значимость элиминационных мероприятий прослеживается особенно четко в случаях аллергической патологии, связанной с пищевой, лекарственной, латексной сен-



Рисунок. Классификация гиперчувствительности, предложенная экспертами Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (2001).

сенсибилизацией, а также с сенсибилизацией к аллергенам микроклещей домашней пыли, плесневых грибов, домашних животных.

На современном этапе достигнут определенный прогресс в терапии острых аллергических состояний у детей. Основу терапии острой бронхиальной астмы составляет применение ингаляционных β_2 -агонистов через дозированный ингалятор, введение дозированных аэрозолей с помощью спейсера, небулайзерная терапия растворами бронхоспазмолитиков (беротек, вентолин, сальгим, беродуал). Прямым показанием к назначению небулайзерной терапии растворами β_2 -агонистов или беродуала является обострение бронхиальной астмы у детей первых лет жизни, а также возникновение тяжелых приступов бронхиальной астмы или астматического статуса независимо от возраста детей. При тяжелых обострениях бронхиальной астмы наиболее эффективна комбинированная небулайзерная терапия растворами бронхоспазмолитиков и глюкокортикостероидов (пульмикорт, бенакорт). Внедрение небулайзерной терапии на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи детям с бронхиальной астмой позволяет повысить эффективность неотложной терапии и сократить число госпитализаций больных по поводу тяжелых обострений бронхиальной астмы.

Значительному повышению эффективности лечения обострений аллергических ринитов у детей способствовало внедрение антигистаминных препаратов

2-го поколения (эбастин, лоратадин, зиртек), фармакологических средств с широким спектром противоаллергического действия (фексофенадин, дезлоратадин), топических антигистаминных препаратов (аллергодил), деконгестантов, а также использование при тяжелых обострениях аллергических ринитов эндоназальных глюкокортикостероидов.

Патогенетическую основу лечения обострений атопического дерматита на современном этапе составляет наружная противовоспалительная терапия негормональными препаратами при нетяжелом воспалительном процессе на коже и топическими глюкокортикостероидами при тяжелом атопическом дерматите, проводимая в сочетании с антигистаминными препаратами 1-го или 2-го поколения. Антигистаминные препараты являются фармакологическими средствами первой линии для купирования крапивницы и отеков Квинке.

Аллергические заболевания у детей склонны к рецидивирующему и хроническому течению. В связи с этим большую актуальность приобретает реализация программ лечения, направленных на стабилизацию состояния больных и достижение клинической ремиссии болезни. Противовоспалительная терапия в настоящее время рассматривается как одно из основных направлений патогенетической терапии аллергических болезней. Применение негормональных противовоспалительных фармакологических средств (интал, тайлед) у детей с нетяжелым течением бронхиаль-

ной астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, налкрома у больных с гастроинтестинальной аллергией и топических глюкокортикостероидов в случаях тяжелого течения и резистентных к терапии среднетяжелых форм указанных заболеваний и атопического дерматита способствует уменьшению выраженности аллергического процесса, более легкому его течению, достижению и поддержанию клинической ремиссии. Повышению эффективности противовоспалительной терапии при бронхиальной астме тяжелого течения способствует комбинированная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и дюрантными β_2 -агонистами (сальметерол, формотерол), теофиллинами длительного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст натрия и монтелукаст натрия). Достаточно эффективно лечение детей с бронхиальной астмой специальными комбинированными противоастматическими препаратами (серетид, симбикорт).

В последние годы имеет место тенденция к расширению применения топических глюкокортикостероидов при аллергических заболеваниях у детей. Нередко их назначают уже в случаях среднетяжелого и легкого течения аллергического процесса. Известно, что топические глюкокортикостероиды обладают наибольшей противовоспалительной активностью. Однако они не оказывают влияния на естественное течение бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита. Следует также учитывать, что при длительном применении топических глюкокортикостероидов возрастает риск возникновения побочных эффектов. В связи с этим топические глюкокортикостероиды должны использоваться для достижения и поддержания клинической ремиссии в основном у детей с тяжелым течением аллергического процесса, и, возможно, их применение и в случаях среднетяжелого течения бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита, резистентных к традиционной терапии.

Урежению обострений бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, более легкому течению их и поллинозов может способствовать превентивная терапия кетотифеном, зиртеком, лоратадином, фексофенадином, что связано с наличием у этих препаратов противовоспалительной активности.

Аллергенспецифическая иммунотерапия в настоящее время является единственным методом лечения, способным изменить естественное течение аллергических болезней за счет достижения устойчивой ремиссии аллергического процесса. Наиболее эффективна аллергенспецифическая иммунотерапия при поллинозах, аллергических ринитах, бронхиальной астме, инсектной аллергии. Расширению возможностей применения аллергенной вакцинации способствуют неинвазивные методы ее проведения (эндоназальный, пероральный, сублингвальный). Достижимый при проведении неинвазивных методов аллергенной вакцинации терапевтический эффект, возможно, обусловлен повышением толерантности слизистых оболочек к антигенному

воздействию и связанной с ним супрессией системной аллергической реакции на антиген.

Имеются наблюдения об эффективности анти-IgE-терапии при атопических заболеваниях у детей. Эта терапия основана на применении рекомбинантных гуманизированных моноклональных анти-IgE-антител. Таким препаратом является омализумаб, содержащим антитела против IgE. Препарат обладает способностью связываться с определенным участком молекулы IgE, необходимым для ее взаимодействия с клеточными рецепторами для IgE, следствием чего является торможение процесса активации тучных клеток и базофилов. Применение омализумаба способствует более легкому течению бронхиальной астмы, уменьшению проявлений аллергического ринита [4, 10, 13]. Отмечено повышение эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у больных поллинозами, получавшими одновременно лечение моноклональными анти-IgE-антителами.

Перспективы дальнейшего повышения эффективности лечения аллергических болезней у детей могут быть связаны с разработкой новых фармакологических средств с широким спектром противоаллергического действия, с созданием новых очищенных и рекомбинантных аллергенов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии, с сочетанным применением фармакотерапевтических и иммунотерапевтических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергические болезни у детей. Руководство для врачей/Под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина. — М., 1998. — 352 с.
2. Barnes K. S. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 104. — P. 895—901.
3. Bjorksten B., Naaber P., Sepp E. et al. // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 342—346.
4. Chang T. // Nat. Biotechnol. — 2000. — Vol. 18. — P. 157—162.
5. Daniels E., Bhattacharrya S., James A. // Nature. — 1996. — Vol. 383. — P. 247—250.
6. Gell P. G. H., Coombs R. R. A. // Clinical aspects of Immunology. — 2nd ed. — Oxford, 1968. — P. 575—596.
7. Hansen G. // Monatschr. Kinderheilkd. — 2001. — Vol. 149. — P. 112—119.
8. Illi S., Bergman R., Lau S. et al. // Amer. J. Res. Crit. Care. Med. — 2000. — Vol. 161. — A 707.
9. Johansson S. G. O., Hourihane J. O. B., Bousquet J. et al. // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P. 813—824.
10. Jones C. A., Holloway J. A., Warher J. O. // Allergy. — 2000. — Vol. 55. — P. 2—10.
11. Lewis S., Richard D., Bynner J. et al. // Europ. Resp. Journal. — 1995. — Vol. 8. — P. 349—356.
12. Marticardi P. M., Rosmini F., Riondino F. et al. // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 412—417.
13. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108. — P. 36.
14. Vanderplas V., Hauser B., Van den Borre C. et al. // Allergy. — 1992. — Vol. 68. — P. 419—424.
15. Van Duren-Schmidt K., Pichler J., Elnor C. et al. // Pediatr. Resp. — 1997. — Vol. 41. — P. 128—131.
16. Weiss S. // Ciba Foundation Symposium. — Ed. Holgate S. — New York; Wiley, 1997. — P. 244—257.