

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова

НАУЧНАЯ ШКОЛА ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ АМН СССР – НЦЗД РАМН

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Сегодня, когда аллергия объявлена эпидемией XXI века и число пациентов, в том числе детей, с различными аллергическими болезнями (АБ) постоянно увеличивается, в распоряжении клиницистов появляется все больше эффективных лекарственных средств и новых технологий для их быстрого и эффективного лечения. Это свидетельствует об огромных успехах аллергологии в изучении данного особого типа иммунного ответа. В данной статье, на примере научной школы детской аллергологии одного из ведущих педиатрических учреждений страны, нам бы хотелось рассказать не только об этапах большого пути, но и наглядно показать, как изменялись и углублялись наши представления об аллергии у детей на протяжении десятилетий.

Первое в нашей стране отделение детской аллергологии было открыто почти 50 лет назад,

в далеком 1964 г., по инициативе акад. РАМН Г.Н. Сперанского и проф. Т.С. Соколовой именно в нашем центре. Проф. Т.С. Соколова стала первым руководителем клиники и продолжала успешно возглавлять ее 20 лет – до 1983 г. В последующем традиции детской аллергологии продолжил ученик Татьяны Сергеевны – член-корреспондент РАМН, д.м.н., проф. И.И. Балаболкин, возглавлявший клинику более 25 лет.

Эпидемиология АБ у детей

Г.Н. Сперанский еще в 20-е годы прошлого века первым обратил внимание на все возрастающую частоту аллергии в детской популяции. Естественно, что с момента создания клиники много внимания ее сотрудниками уделялось определению истинной распространенности АБ у детей. При этом цифры заболеваемости (от 30%



Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, зам. директора по науке НЦЗД РАМН, зав. каф. аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. каф. факультетской педиатрии № 1 п/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Исполкома Союза педиатров России и Всемирной педиатрической Ассоциации

Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Тел.: (499) 783-27-93, **E-mail:** namazova@nczd.ru

Статья поступила 16.02.12, принята к печати 24.02.12.

до 30%), по мнению большинства исследователей, были выше официальных как в целом по стране, так и в отдельных советских республиках. Но разница получаемых данных традиционно списывалась на несовершенный учет случаев, потому что, согласно официальным отчетам Минздрава, распространенность АБ у детей не поднималась выше 10–15‰. К середине 1990-х–началу 2000-х гг. стало ясно, что разница в показателях распространенности АБ у детей выглядит совершенно невероятно. Так, разница в заболеваемости основными АБ (бронхиальной астмой – БА, атопическим дерматитом – АтД, аллергическим ринитом – АР) в разных федеральных округах РФ могла отличаться в разы. Например, в 2006 г. в СЗФО заболеваемость БА была в 3 раза, а АтД – в 3,5 раза выше, чем в ЮФО, зато на юге в 2 раза чаще, чем на северо-западе регистрировали АР; при этом показатели инвалидности детей в этих округах в большинстве возрастных групп были выше как раз в ЮФО.

Понятно, что столь существенные различия в регистрируемой заболеваемости АБ были связаны с несовершенством методик регистрации пациентов. Именно поэтому последние 20 лет шел активный поиск инструментов, позволяющих не столько оценить всеобщую реальную распространенность аллергии, сколько проводить сравнения заболеваемости АБ в странах или регионах с разными климато-географическими особенностями и с различными системами оказания медицинской помощи населению для выработки эффективных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению. Первым таким опытом стало «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International study of asthma and allergy in children – ISAAC). С помощью этого популярного инструмента сбора данных в середине 90-х годов XX века было показано, что распространенность симптомов АБ у детей в различных регионах России колеблется от 9,8 до 38,7% (M.R. Shurin et al., 2003). Однако официально наша страна в этом исследовании участия не принимала, вопросники не валидизировались для России, поэтому эти данные можно было использовать лишь с большой долей осторожности.

Новым проектом Комитета экспертов по астме и аллергии Европейского бюро ВОЗ в последние годы стала программа GA²LEN (Global allergy and asthma european network – Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе). Участие сотрудников нашего центра вместе с коллегами из Сибирской медицинской академии (Л.М. Огородова и др.) в 2008–2009 гг. в европейском исследовании распространенности АБ среди подростков (GA²LEN) впервые позволило получить данные, вносящие серьезные коррективы в наши представления об эпидемиологии АБ. Так, по результатам углубленного обследования у 5,7% детей из группы, имеющих астмаподобные симптомы, и у 4,9% детей,

согласно ответам в вопросниках не имеющих симптомов болезни, был верифицирован диагноз БА (в среднем по всей группе показатель составил 5,1% подростков). Для АР эти показатели оказались максимальными. Диагноз АР был выставлен на 2-м этапе исследования 10,8% детей, имевших симптомы по итогам 1-го этапа, и 9,7% подростков, ранее симптомы не были описаны (в среднем по группе – 10,4%). По АтД цифры оказались несколько иными – диагноз АтД был выставлен 11,3% пациентам, ранее указавшим на симптомы АД, и 5,4% подросткам, считавшим, что они здоровы (в среднем 6,9% по группе). Таким образом, истинная распространенность АБ оказалась в 3–5 раз меньше регистрируемых пациентами симптомов и в 1,5–3 раза меньше «диагностированной болезни», про которую пациенты указывают в вопросниках. Однако она остается в 2–20 раз выше официально зарегистрированных показателей. В рамках проведенного нами исследования установлено, что распространенность симптомов АБ значимо выше диагностированных форм болезней в популяции подростков и не имеет отличий у респондентов г. Москвы и г. Томска, а также их зарубежных сверстников, несмотря на климато-географические и социально-экономические различия. При этом большее внимание в современной клинической практике детские аллергологи должны уделять диагностике и лечению АР у детей, который имеет к тому же особенное влияние на состояние когнитивных (познавательных) функций у пациентов.

Факторы риска возникновения АБ

О загрязнении окружающей среды, как важном факторе роста АБ у детей, говорили еще в 70–80 годах XX века и проф. Т.С. Соколова и член-корр. РАМН И.И. Балаболкин. Другой группой факторов, способствующих формированию аллергически измененной реактивности, по мнению обоих ученых, является массивная антигенная нагрузка на организм ребенка в антенатальном периоде, обусловленная лекарственной терапией матери, употреблением продуктов с высокой сенсибилизирующей активностью, полипрагмазией, воздействием профессиональных вредностей, загрязнением микроэкологии жилищ. В последующем эти теории получили многократные подтверждения в исследованиях. Одно из последних доказательств – например, работа А.А. Лягиной (2005), в которой показано, что у детей, чьи родители работали во вредном производстве более 5 лет, распространенность аллергопатологии была достоверно выше, чем в остальной популяции ($r=0,703$, $p<0,01$), причем у тех детей, чьи родители работали во вредном производстве более 10 лет, она была выше, чем у их сверстников, уже в 3 раза. Подтвердило это и исследование Т.В. Турти (2011).

Однако, другие две теории, зародившиеся в

70-е годы, оформившиеся и ставшие популярными к концу 80-х годов XX века, с позиций сегодняшних знаний, следует считать научными ошибками. Одна из них – теория вертикального внутриутробного вирусного инфицирования плода (прежде всего энтеровирусами), обуславливающего, с точки зрения авторов, супрессию Т-клеточного звена иммунитета, лежащую в основе развития у ребенка в будущем аллергических реакций (Л.С. Лозовская и др.). Сегодня мы знаем о врожденных, прежде всего наследственно-обусловленных особенностях иммунного ответа (в т.ч. цитокинового статуса) больных аллергией, объясняющих этот феномен. Другой теорией, долгие годы осложняющей проведение вакцинопрофилактики у детей с аллергией, стала идея о том, что «аллергические болезни, в известной мере, являются той ценой, которой человечество платит за успехи в борьбе с инфекционными болезнями». Однако, сегодня, напротив, доказано, что проведение вакцинации в первые часы жизни предотвращает развитие аллергии в дальнейшем.

Наследственная предрасположенность к аллергии

«Вопрос о характере наследования аллергических болезней нельзя считать решенным, хотя роль наследственной предрасположенности в их развитии давно подтверждена», написала проф. Т.С. Соколова в 1975 г., и эту фразу трудно опровергнуть и сегодня, 37 лет спустя. Действительно, на протяжении последних десятилетий делались многочисленные попытки связать развитие АБ с наследованием определенных локусов хромосом. В 70-е годы XX века высказывалось предположение, что наследуется склонность к продукции не обычной полипептидной цепи обычного иммуноглобулина, а его нового типа, имеющего свойства реагина. Позже сотрудниками под руководством И.И. Балаболкина проводились иммуногенетические исследования, позволившие установить сцепленность атопических болезней у детей с определенными локусами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), ответственными за реализацию иммунного ответа. В последние годы эти исследования на новом витке развития генетики продолжились под руководством проф. В.Г. Пинелиса. Поскольку АБ – мультифакториальные заболевания, с сегодняшних позиций, правомочно говорить о наследовании определенных типов иммунного ответа у таких пациентов. В патогенезе АБ у детей решающая роль в развитии аллергического воспаления принадлежит цитокиновой системе, являющейся инициатором каскада реакций, в свою очередь приводящих к выбросу новых медиаторов и миграции клеток в очаг воспаления. Поэтому наиболее активные исследования, например, в астмологии, сегодня ведутся как раз по изучению генов цитокинов (IL4, IL5, IL9, IL10 и др.), их рецепторов, осуществляющих трансмиссию

сигналов в клетки-мишени. При этом интересным фактом является их тандемное расположение в одном кластере на хромосоме 5q31–33 (К. Arai, 1990). Во многих работах по картированию генов-кандидатов БА показано тесное сцепление заболевания именно с этим локусом (D. March, 1994; D. Postma, 1995; A. Settin, 2008). Многими авторами подчеркивается необходимость дальнейшего изучения генов интерлейкинов как предикторов развития аллергии не вообще, а с учетом этнической принадлежности (В.П. Пузырев, 2007; Л.М. Огородова, 2010).

Этиология аллергии и патогенез «атопического марша» у детей

В развитии учения об аллергии одним из основополагающих всегда был вопрос об иммунной реактивности организма. В 70-е годы XX века детские аллергологи-иммунологи в основном изучали особенности продукции иммуноглобулинов у детей с аллергией, прежде всего IgE. Много научных исследований в те годы традиционно выполнялось по теме врожденного и приобретенного иммунитета, например, антителиобразованию после перенесенной вирусной инфекции, особенностям цитохимического ответа (Р.П. Нарциссов, С.В. Петричук). Не были забыты и такие аспекты, как продукция и экскреция биологически активных веществ (гистамина, серотонина, ацетилхолина) у детей с аллергией, изменение чувствительности тканей к ним, нарушения в функционировании гипоталамо-адреналовой системы (В.И. Пыцкий), дисбаланс в симпато-парасимпатической нервной системе и нарушения в β -адренергической системе при АБ у детей (Х.М. Марков, Ю.А. Юрков, М.И. Баканов и др.).

В 80-е годы XX века спектр исследований несколько изменился. К этому времени многочисленными исследованиями сотрудников аллергологического отделения и микробиологической (иммунологической) лаборатории института, возглавляемой З.М. Михайловой, а впоследствии В.В. Ботвиньевой, уже был доказан тот факт, что течение аллергии у детей сопровождается увеличением концентрации общего IgE в сыворотке крови, секретах и активацией синтеза специфических IgE-антител. А объяснением этих изменений считали тогда преобладание активности Т-лимфоцитов-хелперов. Факт их повышенного количества у большинства детей с аллергией был доказан, однако оценить их функциональную активность на тот момент не представлялось возможным. Кроме того, в большинстве научных исследований того времени высказывалась мысль о том, что IgE-опосредованные механизмы развития аллергии являются важными, но не единственными. В те годы активно изучалась и патогенетическая роль метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и др.) в развитии АБ

у детей. Однако наибольшее количество результатов, позволивших существенно расширить наши представления о патогенезе аллергии, были, безусловно, получены в конце 80-х – начале 90-х годов XX века, когда стало возможным исследовать цитокиновую систему, в том числе во взаимосвязи с функционированием других систем у детей с аллергией. На протяжении последних 25 лет Л.С. Намазовой–Барановой и ее учениками изучались различные аспекты функционирования цитокиновой системы. За это время было обследовано несколько тысяч детей с разными аллергическими проявлениями, а также их здоровые сверстники. Все это позволило сформулировать собственные представления о состоянии и взаимодействиях в цитокиновой системе у детей с аллергией и предложить различные патогенетические подходы к их ведению. Было доказано, что хотя БА, АтД и их сочетанные проявления (так называемый дермореспираторный синдром) и входят в одну группу АБ, патогенез респираторной и кожной аллергии существенным образом различается, что диктует необходимость создания новых терапевтических схем.

Так, в ходе проведения этих исследований у детей с аллергией были получены данные об особенностях содержания цитокинов, их рецепторов в сыворотке крови, продукции в клеточных культурах. Было доказано, что у детей с различными АБ содержание в сыворотке крови и продукция *in vitro* основных про- и противовоспалительных цитокинов имеют и общие черты (резкое повышение содержания IL2, 4, снижение IFN γ , усиление продукции IL1 клетками моноцитарно-макрофагальной системы, увеличение его продукции в раннем периоде контакта с аллергенами), и различия (повышенная продукция провоспалительных цитокинов IL6, TNF α у детей с БА отмечается только в раннем приступном периоде, так же как и IL1, а при АтД и сочетанных кожно-респираторных проявлениях регистрируется более длительное время). Проведенная позже серия работ по изучению содержания цитокинов в сыворотке крови у больных БА детей вновь подтвердила повышенное содержание таких цитокинов, как IL1, TNF α , IL4, IL5, IL6, IL8, IL13 и снижение содержания уровня IL10, IL12, IFN γ в период обострения БА.

При этом экспрессия рецепторов к цитокинам на поверхности лимфоцитов у детей с атопической БА одновременно с определением сывороточного содержания медиаторов оставалась практически не изученной. Поэтому позже было проведено исследование экспрессии мембранных рецепторов лимфоцитов крови у детей с легкой атопической БА. Всем пациентам было проведено определение субпопуляций лимфоцитов и экспрессии рецепторов к цитокинам (IL2, IL4, IL5, IL8, IL10, IFN γ) на поверхности лимфоцитов периферичес-

кой крови, экспрессии низкоаффинного рецептора к IgE CD23 (Fc ϵ RII) методом проточной цитофлюорометрии. В результате у детей с атопической легкой персистирующей БА в периоде ремиссии было отмечено повышение в составе В-лимфоцитов клеток, экспрессирующих на своей поверхности низкоаффинный рецептор к IgE CD23 (Fc ϵ RII), кроме того, лимфоциты крови имели повышенный уровень экспрессии рецепторов к таким патогенетически важным цитокинам, как IL2 (за счет высокоаффинной субъединицы CD122), IL4, IL5 и IL8. В то же время у данной группы детей имелось снижение уровня экспрессии рецептора к IL10. По нашему мнению, определение в составе В-лимфоцитов популяции клеток, экспрессирующих на своей поверхности низкоаффинный рецептор к IgE CD23 (Fc ϵ RII), может использоваться в качестве дифференциального критерия атопической патологии (патент № 2339951 от 15 июня 2007 г.). Проведенная в последующем серия исследований (Т.В. Турти) подтвердила антенатальный характер формирования выявленных изменений иммунного реагирования.

Диагностика аллергии у детей

Необходимыми компонентами постановки диагноза АБ являются следующие: аллергологический анамнез, подтверждающий роль аллергенов в проявлении симптомов болезни; физикальное обследование, выявляющее типичные симптомы аллергии. При подозрении на аллергическую природу болезни требуется обязательное подтверждение сенсibilизации путем обнаружения аллергенспецифических IgE-антител. Кроме выявления этиологии, для клиницистов важно уточнить и степень выраженности проявлений аллергии со стороны шоковых органов – кожи, респираторного, желудочно-кишечного тракта и др. Поэтому диагностический процесс по сути делится на две большие части – непосредственно аллергодиагностику и верификацию реального состояния тех органов и систем, где развивается аллергическое воспаление.

Непосредственно аллергодиагностика, как указано выше, ранее затрагивала в основном определение общих и специфических IgE-антител сначала радиоаллергосорбентным, а затем иммуноферментным и иммунолюминисцентным методами. Однако в последние годы появились новые технологии, с внедрением которых диагностика аллергии, особенно у маленьких детей, существенным образом упростилась (Phadiatop).

В нашем центре О.В. Кожевниковой и М.А. Сновской проведена работа по определению атопии по технологии ImmunoCAP. В 2008–2011 гг. на этом приборе были обследованы более 3000 детей в возрасте от 2 мес до 18 лет с подозрением на атопию. В результате исследований более чем у 40% детей была выявлена сенсibilизация.

Этой работой подтвержден тезис о том, что низкий или не превышающий верхнюю границу нормы (в соответствии с возрастом) уровень общего IgE не достаточен для подтверждения или опровержения диагноза атопия. Поэтому необходимо назначать совместно два теста: Radiator infant/Phadiator и определение общего IgE, так как только их совокупность может дать точный ответ, как далеко вести пациента и какова вероятность подтверждения у него аллергии.

В нашем центре было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) динамики структурных изменений и кровотока у детей с различными болезнями кожи – АтД, крапивницей, ихтиозом (И.В. Дворяковский, К.А. Ларина, Л.С. Намазова-Баранова). По данным исследования, при АтД ультразвуковые изменения наблюдались во всех слоях кожи, что может являться дополнительным подтверждением аллергического воспаления, персистирующего в коже пациента с АтД. Вероятно, утолщение эпидермиса можно связать с гипер- и паракератозом, акантозом, очаговым спонгиозом и экзоцитозом, а утолщение дермы – с воспалительной инфильтрацией мононуклеарами и отеком верхней части. Клинически это проявляется в виде папул, бляшек, лихенификации, шелушения. Специфические изменения отмечались при УЗИ кожи у детей и при крапивнице, и при ихтиозе. При исследовании кожи методом доплерографии у детей с АтД в остром периоде заболевания определялся внутрикожный и подкожный кровотоки. У 95,6% пациентов регистрировался подкожный артериальный и венозный кровотоки, что позволяет судить о его усилении, поскольку в контрольной группе и группе сравнения он не регистрировался. Эти данные могут косвенно подтверждать мнение о дифференцированном применении наружных средств, особенно местных глюкокортикостероидах (ГКС), в складках и на других «чувствительных» участках кожи у детей. Поскольку усиление внутрикожного артериального кровотока и наличие гипеохогенной полоски в верхней части дермы характерно только для периода обострения АтД, исчезновение этих признаков может быть основополагающим при решении вопроса об отмене ГКС-препаратов. При этом изменений кожного кровотока при доплерографическом исследовании кожи у детей с ихтиозом и в остром периоде крапивницы выявлено не было. Таким образом, результаты проведенного исследования показали не только возможность и информативность современных высокотехнологичных методов ультразвуковой диагностики при ряде кожных заболеваний в педиатрической практике, но и позволили оптимизировать длительность наружной ГКС-терапии и таким образом свести к минимуму возникновение побочных эффектов при ее применении у детей. Полученные результаты были оформлены в виде патента

№ 2317777 («Способ оценки эффективности лечения атопического дерматита у детей»).

На протяжении всех лет существования клиники детской аллергологии традиционно большое внимание уделялось изучению патофизиологии дыхания у детей с аллергией, прежде всего с респираторной. Комплекс исследований, выполненный в центре под руководством И.С. Ширяевой, позволил установить обструктивный характер вентиляционных нарушений у детей с БА. Позже эти работы были расширены за счет изучения других форм респираторной аллергии – АР/риносинуситов, в т.ч. в сочетании с БА и аллергическим поражением глаз (Л.М. Мещеряков, О.А. Калугина, Н.И. Студеникина и др.).

Сегодня функциональные исследования респираторного тракта являются рутинными для детей старше 5 лет. Наибольшую трудность представляют диагностика, дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика у самых маленьких пациентов. Ведь ранняя диагностика нарушений дыхания у детей дает возможность не только своевременного выявления БА, но и прогнозирования появления ее у ребенка в более старшем возрасте (принадлежность к группе риска по развитию БА). Среди современных методов исследования функции внешнего дыхания у детей раннего возраста наиболее доступным для использования в клинической практике является метод оценки спокойного дыхания (Tidal breathing analyses). В последние 3 года в нашем центре по методу Tidal breathing обследованы более 250 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. В.В. Алтуниным, О.В. Кожевниковой, Т.В. Турти была проведена сравнительная оценка показателей внешнего дыхания у доношенных и недоношенных детей 1-го года жизни с перинатальной патологией. Средний возраст детей составил $5,3 \pm 0,65$ мес. Были получены данные о различии ключевых показателей внешнего дыхания у доношенных и недоношенных детей с перинатальной патологией. Выявлен более высокий риск развития обструктивных заболеваний у недоношенных детей в сравнении с доношенными.

Безусловно, с самого начала образования клиники стало ясно, что АБ у детей развиваются параллельно или на фоне изменений в функционировании других органов и систем.

Вопросы состояния гастроинтестинального тракта при АтД и пищевой аллергии традиционно изучались разными авторами (И.И. Балаболкин, Г.И. Смирнова и др.). Благодаря этим исследованиям, всесторонне изучены патогенез и патоморфоз сочетанных кожно-гастроинтестинальных поражений при пищевой аллергии и даны рекомендации по ее лечению. Однако вопросы сочетанной патологии в виде респираторной аллергии и поражений гастроинтестинального тракта ранее так подробно не изучались. Поэтому у

исследовании С.К. Аршба (2009) была проведена оценка состояния верхних отделов пищеварительного тракта у детей с БА. При проведении нового неинвазивного диагностического метода (УЗИ с водно-сифонной пробой органов брюшной полости) более чем у 40% детей с респираторной аллергией выявлены признаки хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сочетающиеся с нарушением моторно-эвакуаторной функции этого отдела пищеварительной системы, верифицированные в последующем и при проведении эзофагогастродуоденоскопии. Установленная взаимосвязь патологического процесса в респираторном и пищеварительном трактах доказывает необходимость систематического и рационального обследования пищеварительной системы у детей не только с кожными или гастроинтестинальными, но и респираторными проявлениями аллергии. А апробированную неинвазивную диагностическую методику определения косвенных признаков воспалительных заболеваний ЖКТ, которую можно легко реализовать у детей в амбулаторных условиях, – УЗИ органов брюшной полости с водно-сифонной пробой, мы рекомендуем как скрининговую к широкому внедрению в детских учреждениях амбулаторно-поликлинического звена.

Лечение и профилактика БА у детей

Общий подход к лечению БА у детей, сформулированный нашими уважаемыми предшественниками, включал три компонента – исключение/устранение аллергена, иммунотерапию, лекарственную терапию. Это соответствовало общемировой тактике ведения пациентов в то время. За следующие 20 лет в ней практически ничего не изменилось, за исключением предложения наших зарубежных коллег, появившегося в 90-е годы XX века, включать в схемы лечения хронических болезней (в т.ч. аллергических) образовательные программы для пациентов как важную часть лечения.

Напомним, что о значении образовательных программ для родителей еще в начале прошлого века писал Г.Н. Сперанский. Однако по многим причинам этот важный раздел работы детских врачей к началу 60-х годов XX века практически исчез из реальной педиатрической практики. Тем важнее были усилия, предпринимаемые сотрудниками клиники детской аллергологии, по возрождению образовательных программ для родителей. Однако научное обоснование необходимости работы как с родителями детей, страдающих аллергией, так и с самими пациентами (преимущественно подросткового возраста) было дано уже в этом тысячелетии в исследованиях, проведенных под руководством А.А. Баранова. Была изучена группа из 123 матерей, половине из которых проводились образовательные занятия, в т.ч. по теме БА

у детей, а второй половине – нет. Выживаемость знаний оценивалась через 2 и 24 недели после проведенного курса занятий. Проанализировав первоначальные ответы родителей по теме БА у детей, была выявлена низкая осведомленность в отношении серьезных последствий пищевой аллергии у детей грудного возраста, затруднения вызывали также вопросы о перекрестной аллергии и о причинно-значимых аллергенах. Уровень знаний после проведения курса лекций, а также раздачи учебного материала для подкрепления новой информации увеличился в 2 раза в сравнении с начальным ($p < 0,01$). Через 24 недели было отмечено некоторое снижение уровня знаний, который тем не менее оставался достоверно выше в сравнении с исходным ($p < 0,05$). После обработки данных тестирования во 2-й группе отмечено, что уровень знаний родителей в оба периода времени приблизительно находился на одном уровне, и достоверных различий не было выявлено. Следует отметить также, что динамика кожных проявлений аллергии была разной у детей, родители которых получили дополнительное обучение или не получили его. Так, через 24 недели после обучения проявления аллергии уменьшились в 2,5 раза среди тех, чьи родители были обучены. При этом изменилась и структура степени тяжести: тяжелое течение АДД сохранилось лишь у половины детей; средней степени тяжести снизилось практически на одну треть, а у $2/3$ пациентов отмечалась положительная динамика в виде перехода в легкую степень тяжести. У оставшихся 30% детей отмечалась стойкая ремиссия на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,05$). В то же время у детей, чьи родители не обучались дополнительно, стойкая ремиссия в течение 24 недель отмечалась лишь у каждого десятого, и вдвое увеличилось количество детей с проявлениями АДД тяжелого течения. Образовательные программы для подростков также доказали свою эффективность.

Научное обоснование внедрения современных технологий лечения БА у детей с использованием новых организационных форм (отделений стационарзамещающих технологий), новых методов введения лекарственных препаратов (ингаляционная терапия), новых подходов оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе (внедрение небулайзеров) были освещены в серии работ (Р.М. Торшхоева, В.Л. Бараташвили и др.), которые стали логическим продолжением исследований, проводившихся в клинике на 15–20 лет ранее.

Прекращение контакта с причинно-значимым аллергеном – ключ к решению многих задач в детской аллергологии. Элиминации аллергенов способствует применение соответствующих элиминационных подходов в диете и организации оптимальной микроэкологии жилищ. На протяжении всего периода существования детской кли-

ники аллергологии разработкой элиминационных диет для детей с аллергией активно занимались М.П. Домбровская, М.А. Уткелова, К.С. Ладодо, Т.Э. Боровик и др.

Еще одним патогенетически обоснованным методом лечения аллергии является аллергенспецифическая иммунотерапия. При этом делались неоднократные попытки улучшить методологию приготовления аллергенных препаратов, создать новые формы, апробировать новые технологии их депонирования и введения (З.М. Михайлова, Г.А. Михеева, Н.И. Рошаль). Основной проблемой оставалось отсутствие официально зарегистрированных для терапевтического использования в детской практике аллергенов, а также непредсказуемость эффекта этого длительного, трудоемкого и ресурсоемкого метода лечения аллергии у детей. На современном этапе развития детской аллергологии в нашем распоряжении имеются официально разрешенные к применению у детей лечебные аллергены, эффективность и безопасность применения которых в последние годы активно изучает коллектив центра.

Антигистаминные препараты также традиционно широко применялись в лечении АБ у детей. Со временем стало очевидным, что использовать у детей с аллергией следует преимущественно препараты, не имеющие седативного эффекта (так называемые антигистаминные препараты 2-го поколения). Подтверждением стало исследование, проведенное А.Ю. Томиловой, Л.М. Кузенковой, О.И. Масловой и доказавшее наличие серьезных когнитивных нарушений у детей с персистирующим АР, в том числе по причине отсутствия адекватного лечения пациентов топическими ГКС и избыточного назначения седативных антигистаминных препаратов 1-го поколения. Нарушения когнитивных функций, отмечающиеся у 95,3% таких пациентов, сопровождаются серьезным снижением качества жизни ребенка и его семьи. В то же время адекватная терапия АБ способствует улучшению и качества жизни, и когнитивных функций у детей. Это исследование стало первым в новом научном направлении – когнитивной педиатрии, основоположником и идейным руководителем которого является проф. О.И. Маслова.

Вакцинация от гриппа детей с БА в сочетании с терапией бактериальными иммуномодуляторами приводит к снижению частоты и длительности острых респираторных инфекций (ОРИ), частоты обострений БА и повышению качества жизни пациентов. Эти результаты согласуются с данными других исследований, проведенных в нашем центре и других учреждениях (И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников), и являются логическим продолжением как серии работ, проводимых в детской аллергологической клинике по теме инфекционно-аллергического компонента этой группы болезней у детей ранее, так и по возможностям вакци-

нопрофилактики у детей с аллергией (А.Ф. Соколова, З.А. Извольская, С.Г. Алексина и др.). В частности, в проведенных М.Г. Галицкой и А.Г. Гайворонской исследованиях эффективности и безопасности проведения противогриппозной, противопневмококковой и противогемофильной (типа b) вакцинации детей с аллергией разницы в частоте возникновения нежелательных общих и местных реакций по сравнению с их здоровыми сверстниками обнаружено не было, так же как и по выработке титра специфических антител. Естественно, все дети с аллергией были провакцинированы в состоянии ремиссии основного аллергического заболевания.

Тема инфекционного компонента как причины кашля была исследована К.С. Волковым и Л.Л. Нисевич, доказавшими на примере 357 длительно кашляющих детей, что БА является ведущей, но не единственной причиной этого симптомокомплекса. У 66% детей причиной длительного кашля была патология ЛОР-органов, сопровождавшая и/или усугублявшая течение БА, а у каждого третьего пациента длительный кашель был обусловлен коклюшной инфекцией. Среди других возбудителей выделялись в порядке убывания частоты встречаемости аденовирусная, парагриппозная, РС-, цитомегаловирусная, микоплазменная и хламидийная инфекции. Это диктует необходимость более тщательного подбора сопутствующей терапии при БА у детей, а также вновь поднимает вопрос о целесообразности введения в Национальный календарь прививок РФ бустерной дозы против коклюша для детей дошкольного возраста.

В своей актовой речи в 1975 г. проф. Т.С. Соколова говорила о необходимости в будущем создания антиIgE-сыворотки, с помощью которой можно было бы лечить аллергию у детей. Омализумаб, действующей основой которого являются рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к IgE, открыл уникальное терапевтическое направление в лечении АБ. В нашем центре также накоплен самый большой в стране опыт лечения омализумабом детей и подростков с тяжелой резистентной атопической БА. Данное лечение позволило добиться полного контроля болезни у большинства больных. На фоне лечения улучшаются показатели функции легких, особенно у детей с исходно низкими показателями бронхиальной проходимости даже после приема бронхолитиков. Наш опыт показывает, что на фоне лечения омализумабом удается в 1,5–2,5 раза снизить дозу ингаляционных ГКС у 75% больных. Ни у кого из больных не отмечено серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом, а также каких-либо системных побочных эффектов. АнтиIgE-терапия в будущем, вероятно, займет достойное место как препарат, модифицирующий течение болезни, в терапии и других форм аллергии у детей.

В настоящее время исследования по теме психонейроэндокринноиммунного регулирования гомеостаза в норме и при аллергии у детей нашли свое продолжение в работах А.М. Мамедъярова, О.И. Масловой и др. А комплексные программы, разработанные коллективом авторов (С.Д. Поляков, О.М. Конова, С.Б. Лазуренко), с включением методов ЛФК, физиотерапии, психолого-педагогической коррекции позволяют сегодня оказывать медицинскую помощь детям с АБ на новом уровне медицинских знаний.

Первичная, вторичная и третичная профилактика аллергии является в настоящее время чрезвычайно актуальной проблемой детской аллергологии. По вторичной и третичной профилактике достигнуты положительные результаты – правильная организация микроэкологии и рациональное вскармливание ребенка с рождения, применение современных антигистаминных препаратов, обладающих противовоспалительным действием, адекватное использование ступенчатой терапии и др. позволяют обеспечить длительную

ремиссию детям с АБ, снизить инвалидизацию и гарантировать качество жизни, аналогичное таковому у здоровых сверстников (Г.В. Яцык и др.). В то же время первичная профилактика, особенно в антенатальном периоде, пока еще остается для нас предметом серьезных научных исследований.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод: главным итогом 48-летней работы первой детской аллергологической клиники следует считать создание научной школы детской аллергологии. Результаты научных исследований, проведенных коллективом авторов нашего центра, внедренные за эти годы в клиническую практику, позволили серьезным образом снизить смертность от аллергии, уменьшить инвалидность, сократить частоту обращений пациентов за неотложной помощью, восстановить качество жизни и детей, и их родителей и, в конечном итоге, перевести проблему АБ у детей из дорогостоящего стационарного звена оказания медицинской помощи в более экономичный, но столь же эффективный амбулаторный этап.



РЕФЕРАТЫ

ХОЛОДОВАЯ КРАПИВНИЦА, ИММУНОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ДЕЛЕЦИЯХ *PLCG2*

Менделирующий анализ расстройств иммунорегуляции дает возможность проникнуть в молекулярные механизмы, обеспечивающие иммунологическую защиту и иммунотолерантность. Мы выделили три семьи с доминантно наследуемой комбинацией холодовой крапивницы, недостаточности гуморального иммунитета и предрасположенности к аутоиммунным реакциям. Методы иммунофенотипирования включали в себя поточную цитометрию, исследование иммуноглобулинов сыворотки и аутоантител, стимуляцию лимфоцитов и ферментный анализ. Генетические исследования включали в себя анализ сцепления между геными локусами, прицельное секвенирование по Sanger и секвенирование целого генома последнего поколения. Холодовая крапивница присутствовала у всех пораженных лиц. Другими варьирующими проявлениями заболевания были атопия, гранулематозная сыпь, аутоиммунный тиреоидит, наличие антинуклеарных антител, инфекции дыхательных путей и синуситы и разнообразные проявления общей недостаточности иммунитета. Уровень сывороточных IgM и IgA и циркулирующих натуральных киллеров был снижен, как и уровень В-клеток, переключающих память. Анализ последовательностей показал в одной семье интервал 7Mb кандидатов на участке 16q, в другой семье

– дублирование 3,5 Mb ассоциированного с болезнью гаплотипа. Этот интервал включает ген *PLCG2*, кодирующий фосфолипазу $C\gamma 2$ (*PLC γ 2*), сигнальную молекулу, экспрессированную на В-клетках, натуральных киллерах и тучных клетках. Секвенирование комплементарной ДНК выявило гетерозиготную недостаточность транскрипции с утратой экзона 19 в двух семьях и утрату экзонов 20–22 в третьей семье. Секвенирование генома показало три отдельных делеции, ассоциированных с заболеванием. Эти делеции, расположенные в регионе, кодирующем домен аутоингибирования, выражались в продукции белка, определяющего активность фосфолипазы. Клетки, экспрессирующие *PLCG2*, уменьшали передачу межклеточных сигналов при температуре +37 °C, но усиливали передачу сигнала при субфизиологических температурах. Генные делеции на участке *PLCG2* вызывают усиление функции *PLC γ 2*, что приводит к нарушению передачи сигналов во многих популяциях лейкоцитов и появлению фенотипов как с избыточной, так и с недостаточной функцией иммунитета.

Ombrello MJ, Remmers EF, Guangping Sun PhD, et al. *N. Engl. J. Med.* 2012; 26: 330–338.