

© Коллектив авторов, 2006

В.С. Масюк<sup>1</sup>, О.Г. Хурцилава<sup>2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИИ И АТОПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup> Больница скорой медицинской помощи, г. Петрозаводск;

<sup>2</sup> Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург, РФ

В последние годы отмечено возрастание числа случаев аллергических заболеваний (АЗ), включая случаи с генетической предрасположенностью. Главной характеристикой АЗ является наличие воспаления. Сенсибилизация в раннем детстве увеличивает риск различных проявлений АЗ. Кроме наследственной аллергии (атопии), существуют примеры приобретенной или профессиональной аллергии. В связи с этим АЗ рассматривают как системные нарушения функций иммунной системы [1].

Патогенетическую основу АЗ у детей составляют иммунопатологические реакции, развитие которых связано с сенсибилизацией организма к веществам и соединениям, обладающим аллергенными свойствами. Проникновение аллергенов во внутренние среды организма может происходить через пищеварительный тракт (пищевые продукты, лекарственные препараты, химические добавки в пищевых продуктах), ингаляционным путем (аэроаллергены жилищ: аллергены домашней пыли, клещей домашней пыли, плесневых грибов, домашних животных, насекомых и пера птиц; пыльцевые аллергены; химические соединения), парентерально (фармакологические средства, вакцины), при попадании аллергена на кожу (химические соединения). Развитие аллергических реакций (АР) и АЗ связано с воздействием на организм различных групп аллергенов, но при каждой нозологической единице спектр причинно-значимой сенсибилизации имеет свои особенности.

Заболеваемость атопией возросла в последние 30 лет. Генетические компоненты являются наибольшим фактором риска, но не фактором, вызывающим быстрый рост заболеваемости. Установлены выраженные различия в уровнях заболеваемости между странами Запада и Востока, индустриальными и сельскими районами, развитыми и развивающимися странами. Эти различия могут частично объясняться факторами, относящимися к различным аспектам семьи или общества. Оказалось, что условия, связанные с западным образом жизни или высокими стандартами жизни, участвуют в развитии атопии. Один из этих факторов – уменьшение инфекций в течение первых лет жизни ребенка может объяснить дисбаланс Th2-лимфоцитов, участвующих в патогенезе атопии [2, 3].

АЗ обусловлены гиперчувствительностью 1-го типа. Эти заболевания являются мультифакториальными,

хотя наследственность играет, очевидно, важную роль. Одним из главных проявлений атопии является нарушение регуляции Th1/Th2-иммунного ответа. Механизмы регуляции ответа Th1/Th2, современные теории нарушений этих закономерностей, роль растворимых факторов, поверхностных клеточных антигенов и трансформирующих факторов в иммунном ответе в настоящее время достаточно хорошо изучены [4, 5].

Имеют большой научный интерес исследования, проведенные в Гарвардском университете (Бостон, США), где представлен современный взгляд на соотношение наследственной и приобретенной составляющих патогенеза АЗ. Кандидаты на роль генов аллергии локализованы в 11 хромосомах человека. Функция части этих генов раскрыта. К ним относится кластер генов хромосомы 6 – ГКГС, в частности гены DR и DQ. В хромосоме 11 локализуется ген FcεRI, определяющий реакцию на взаимодействие аллергена с фиксированными IgE-антителами. В хромосоме 5 находится кластер цитокиновых генов, включая ген интерлейкина (ИЛ) 4, одного из ключевых факторов, контролирующих развитие аллергии. К генам аллергии относятся также ген β-цепи рецепторов для ИЛ4 и ИЛ13, гены ИЛ9, хемокина RANTES, β-адренорецепторов, триптазы тучных клеток, β-цепи T-клеточного рецептора и др. [6].

В развитии этой работы следует упомянуть о данных польских исследователей из лаборатории Фармакокинетики и Мониторинга за лекарственными средствами (Szczecin) по изучению связи между полиморфизмом ацетилирования и риском развития АЗ. Известно, что печеночная ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) участвует в детоксикации ряда лекарств и ариламиновых ксенобиотиков; опосредуемый NAT2 процесс ацетилирования связан также с инактивацией избыточного количества биогенных аминов, в т. ч. гистамина. Определяли скорость процесса ацетилирования у 85 больных атопией (62 ребенка, 23 – их родители) и у 181 здорового индивида (127 детей, 54 взрослых). Для этого устанавливали генотип гена NAT2, определяя его аллели, ассоциированные с быстрым и медленным процессом ацетилирования. На основе анализа ДНК клеток крови с помощью полимеразной цепной реакции и определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов выявили значительное преобладание (85%) гомозигот-

ных «медленных ацетиляторов» (аллели NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7) среди больных атопией; гомозиготных быстрых ацетиляторов в этой группе не было. В группе здоровых выявлено 54% «медленных ацетиляторов», риск развития атопических заболеваний для гомозиготных «медленных ацетиляторов» был в 5 раз выше [7].

У больных аллергией увеличено содержание Th2-субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов, вырабатывающих ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10 и ИЛ13. 7,5–16% лейкоцитов периферической крови экспрессировали хемокин CCR-4. При культивировании лейкоцитов периферической крови с ИЛ2, ИЛ4 и ИЛ13 экспрессия хемокина CCR-4 снижалась [8]. У больных атопией преобладают ИЛ4-зависимые ответы на аллергены. При этом при атопии наблюдается более высокий уровень Т-клеток, вырабатывающих ИЛ4, чем в норме. В ответ на бактериальное заражение больных атопией вырабатывают ИЛ4 и ИЛ5, тогда как у больных без атопии иммунный ответ на заражение развивается по типу Th1 (выработка  $\gamma$ -интерферона). Уровень ИЛ4 в пуповинной крови новорожденных от родителей с атопией выше, чем у детей от родителей без атопии [9].

Показано, что связь между атопией матери и ребенка может зависеть от повышенного внутриматочного уровня цитокинов Th2-типа и высокого содержания цитокинов Th2-типа в грудном молоке. Наиболее достоверным тестом предсказания респираторной аллергии является определение эозинофильных белков в назальном секрете новорожденного. Возможность развития респираторной аллергии ниже у детей, проживающих в сельской местности, особенно на ферме, что связывают с воздействием микобактерий. Развитие аллергии не зависит от ответа на туберкулин и туберкулезной инфекции. Однако частота бронхиальной астмы (БА) ниже у людей молодого возраста, инфицированных ранее туберкулезными микобактериями. Высокий уровень эозинофилов в крови детей с бронхиолитом является фактором предрасположенности к развитию БА. Ингаляционное, оральное или внутривенное введение глюкокортикоидов не предупреждает обострение бронхиолита и персистирующего свистящего дыхания. Ранняя гипосенсибилизация оказывает долговременный положительный эффект на проявление симптомов БА. Результаты тестов уколом и на специфический IgE коррелируют с тяжестью аллергии на пищевые аллергены. У детей с расщелиной позвоночника прогрессивно возрастает аллергия на латекс [10].

Голландскими учеными рассматривается точка зрения, согласно которой вирусные и бактериальные инфекции в детстве направляют иммунную систему в сторону распознавания ряда бактериальных аллергенов в качестве чужеродных (даже если они близки к собственным антигенам), на которые иначе развивается аллергический ответ [2, 11].

Установлено, что заболеваемость атопией среди иммунизированных вакциной ВЦЖ школьников Японии меньше у детей с положительной туберкулиновой пробой по сравнению с детьми с отрицательной. Обратная зависимость между аллергическим состоянием и реактивностью к туберкулину может просто отражать дис-

баланс Th1/Th2-ответа, проявляющийся меньшей выраженностью кожной реакции к туберкулину у атопических больных, чем у индивидов без атопии. Этот дисбаланс опосредован генетическими или другими конституциональными факторами, а не воздействием микобактерий. Такая интерпретация подтверждается сообщением шведской группы, установившей, что единичная иммунизация ВЦЖ после рождения не влияет на заболеваемость атопией в школьном возрасте. У индивидов с длительными респираторными и желудочно-кишечными инфекциями в раннем и школьном возрасте может преобладать Th1- и быть подавлен Th2-тип иммунного ответа, что способствует уменьшению риска атопии и БА. Положительную зависимость между использованием антибиотиков и заболеваемостью БА следует интерпретировать с осторожностью, так как больные из-за тяжести их состояния могут получать больше антибиотиков еще до развития симптомов БА [12].

Ученые из Бермингемского университета, отделения иммунологии (Великобритания), обследовали членов семей с дефектами выработки цитокинов, в частности, ИЛ12 и его рецепторов или рецептора интерферона  $\gamma$  на наличие аллергопатологии по анкете, разработанной по рекомендациям ISAAC (Международная программа изучения астмы и аллергии у детей). Были включены вопросы: наличие симптомов аллергического ринита, БА, атопического дерматита. Определяли в сыворотке уровень общего и специфического IgE к многочисленным аллергенам. По данным анкеты выявили наличие выраженных клинических проявлений атопии. У большинства индивидов уровень общего IgE соответствовал норме и отсутствовали специфические IgE-антитела к обычным аэроаллергенам. Считают, что несбалансированная активность Th2-клеток, вызванная нарушенным ответом цитокинов типа Th1, не связана с развитием атопии [13].

Исследователи госпиталя Астрид Линдгрэн г. Стокгольма сравнили распределение атопических заболеваний среди детей-коренных жителей Швеции и детей-иммигрантов из Чили и Турции. Высокий риск БА зарегистрирован среди детей иммигрантов из Чили. Низкий риск возникновения БА наблюдался у детей-турок. Риноконъюнктивит развивался с равной частотой среди детей-чилийцев и турок. Атопическая экзема реже встречалась среди турецких детей. Во всех группах детей выявлены наследственные факторы атопии [14].

Коллеги из отделения педиатрии и Центра аллергии Линкопингского университета Швеции показали, что эпидемиология аллергической астмы зависит от взаимодействия между временем и размером воздействия аллергена и наличия неспецифических «адьювантных» факторов у генетически чувствительных индивидов. Проявление и преобладание АЗ, включая БА, увеличились за последние 40 лет в западных промышленных странах. Высказывается мнение, что усиление проявления аллергии связано с рядом факторов окружающей среды, которые воздействовали на людей в детстве. Инфекция усиливается у людей, уже склонных к ее проявлению. С другой стороны, инфекции и другие

микробиологические проявления могут сместить иммунную систему в направлении Th1-подобной реакции. Может проявляться действие кишечной микрофлоры, которая заметно различается у людей разных стран [15].

Американскими исследователями определялась распространенность причинных аллергенов, вызывающих БА и другие АЗ, в жилых домах Бостона (Массачусетс, США). К наиболее распространенным относятся аллергены клещей домашней пыли Der p1 и Der f1, тараканов Bla g1 и Bla g2, шерсти кошек Fel d1, собак Can f1. Уровень аллергенов связан также с социальным положением, материальной обеспеченностью и принадлежностью жителей к разным этническим группам [16].

В воздушной пыли жилищ, в которых проживают лица с разными формами аллергии, выявлены споры плесневых грибов из родов *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* и *Alternaria*, являющихся выраженными аллергенопродуцентами, способными вызывать серьезные АЗ, включая БА, аллергодерматозы, конъюнктивиты, риниты и др. [17]. Существует зависимость времени и частоты обострения АЗ органов дыхания от вегетации грибов. Исследованиями, проведенными в университете в Кентуки (США) с 23 марта по 31 июля в 1998 и 1999 гг., установлена корреляционная зависимость между распределением числа спор плесневых грибов различных видов по разным месяцам и уровнем приступов БА у больных с гиперчувствительностью к плесневым грибам [18].

Загрязнители воздуха могут оказывать существенное влияние на развитие и течение аллергического ответа по нескольким направлениям, включая иммуномодуляцию (повышение выработки IgE, переключение изотипа антител на IgE, адьювантное действие по усилению первичного IgE-ответа на аллерген, примитивующее действие при выработке специфических IgE-антител), аллергическое воспаление (усиление воспаления в ответ на аллерген, прямой запуск воспаления дыхательных путей, повышение аллергенности субстанций окружающей среды) и прямое раздражающее действие, ведущее к более тяжелому течению аллергии [19].

Показано, что пренатальное воздействие курения способствует появлению АР у детей 1-го года жизни. При этом интенсивность пассивного курения коррелирует с выраженностью проявлений аллергии. Наиболее выражено неблагоприятное действие пассивного курения проявляется на фоне наличия у матери АЗ [20].

Исследователями из Медицинского института гигиены окружающей среды г. Дюссельдорф (Германия) были проведены наблюдения на протяжении 1988–1997 гг. над 1003 детьми 6 лет, проживающими в Кельне и Эссене, 1146 детьми, проживающими в маленьком городке Брокене, и 317 детьми 9 лет, проживающими в Дюссельдорфе. В воздухе городов определяли загрязнения воздуха, включая выбросы дизельных двигателей, и уровень проявлений БА у детей, а также уровень IgE в сыворотке в отношении 7 наиболее распространенных аллергенов. Сделан вывод, что дети, проживающие в городах вблизи крупных дорог, более подвержены атопии, вызываемой транспортной пылью [21].

Для наблюдения персонального воздействия на детей двуокиси азота (NO<sub>2</sub>) было отобрано 114 больных БА детей в возрасте от 7 до 12 лет, проживающих в г. Саутгемптон (Великобритания) и его окрестностях. Ежедневно определяли персональное воздействие на них NO<sub>2</sub> путем использования специальных приборов. Одновременно определяли содержание NO<sub>2</sub> в определенном месте в центре Саутгемптона. Наблюдения проводили на протяжении 32 недель. Не выявлено какой-либо взаимосвязи между индивидуальным воздействием NO<sub>2</sub> и его содержанием в воздухе или каких-либо сезонных вариаций [22].

Мексиканские исследователи определяли факторы риска развития БА у детей 4–6 лет и у подростков 13–14 лет в 6 муниципалитетах штата Гуэрреро. Использовали анкеты ISAAC. В муниципалитете Акапулько БА выявлена у 33,5% обследованных, в сельских районах – у 31,8%. Основным фактором риска развития БА в городской зоне муниципалитета было наличие цементного завода, в сельских районах – использование детьми игрушек из хлопка. Наиболее часто БА встречалась у подростков 13–14 лет, в одинаковой степени у девочек и мальчиков [23]. Параллельно проводилось исследование по исследованию частоты БА в Комарка Лагунера в зависимости от качества окружающей среды. Комарка Лагунера – территория площадью 40 523 км<sup>2</sup>, расположенная на границах штатов Коауила и Дуранго (Мексика). На этой территории с 1892 г. создавались промышленные предприятия. В настоящее время там функционируют предприятия текстильной, пищевой и нефтехимической промышленности, а также осуществляется добыча минерального сырья. Среди местных жителей широко распространена БА, что в первую очередь связано с загрязнением воздуха частицами, а также повышенным содержанием SO<sub>2</sub> и NO<sub>2</sub>. Обнаружено также присутствие грибов различных видов [24].

На основе анкетирования по ISAAC оценивали частоту АЗ у детей в Турции (область Бурса). Опрос проводили среди детей 6–7 лет (n=2154) и подростков 13–14 лет (n=3110). Различные проявления аллергии зарегистрированы у 2–15,3% детей в разных группах [25].

В Израиле обследованы 447 детей и подростков 7–14 лет, большей частью эмигрантов с Украины. АЗ выявлены у 57 детей и подростков, в том числе БА – у 12, астматический бронхит – у 14, аллергический дерматит – у 15, пищевая аллергия – у 16. Инфекционные заболевания чаще встречались при тонзиллитах (79 случаев) и дискинезиях желчевыводящих путей (45 случаев) [26].

Исследователи из Мичиганского университета (США) изучали распространенность БА и респираторных симптомов в результате обследования 213 семей в общинах Меревента (97% индийцев) и Аустервилля (98% лиц негроидной расы) в южно-центральной Дурбане, одной из наиболее загрязненных областей Южной Африки. Обследованная популяция состояла из 367 детей и 693 взрослых. Около 10% детей и 12% взрослых имели ранее диагностированную БА. Распространенность свистящего дыхания (37–40%) и экспираторной одышки (16–28%) были выше распространенности ди-

агностированной БА. Распространенность других респираторных симптомов составляла 33–35% для хронического кашля, 31–31% – для отделения мокроты, 44–50% – для ринита, 16–27% – для синуситов. Курение, использование инсектицидов и домовладение явились факторами, связанными с БА, свистящим дыханием, одышкой во взрослой популяции. Не найдено очевидных связей между БА в детской популяции общин и числом домашних факторов риска, включающих сырость, ковры, домашних животных или использование пестицидов. Распространенность БА коррелировала с

пропусками школьных занятий детьми. Исследование привлекает внимание к растущей, но не уделяемой вниманию проблеме общественного здравоохранения в городских районах Африки [27].

Приведенные в обзоре данные зарубежных исследователей представляют значимый научно-практический интерес в развитии изучения вопросов эпидемиологии и патогенеза атопических и аллергических заболеваний у детей и подростков. Данная работа является дополнением к многочисленным публикациям последних лет, касающихся проблем аллергизации населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dumitrascu D. Allergy as a systemic disease. Rom. Arch. Microbiol. and Immunol. 2001; 60(3): 227–236.
2. Neukirch F. Infections de la petite enfance et atopie: Apport des etudes epidemiologiques. Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 2001; 41(1): 31–35.
3. Pruszkowsk A. Atopie, famille et societe. Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 2000; 40(1): 105–109.
4. Yonathan Garfias, Ramos Enrique Rojas, Ricardo Ledesma et al. Avances recientes en el estudio de la inmunopatologia de los padecimientos atopicos. Rev. Alergia Mex. 2001; 48 (3): 68–74.
5. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. М.: Мир, 2000.
6. Jeremy OS. Molecular genetics of allergic diseases. Ann. Rev. Immunol. Palo Alto (Calif). 2000; 18: 347–366.
7. Gawronska-Szklarz B, Luszawska-Kutrzeba T, Czaja-Bulsa G, Kurzawski G. Relationship between acetylation polymorphism and risk of atopic diseases. Clin. Pharmacol. and Ther. 1999; 65 (5): 562–569.
8. James Francis, Stephen Till, Clare Lloyd et al. CCR-4 expression by peripheral blood lymphocytes (PBL) derived from atopic donors. Scand. J. Immunology. 2001; 54: 67.
9. Фрейдхельм Д. Цитокины у больных с атопией и без атопии – влияние факторов внешней среды. Мед. иммунология. 2001; 3 (1): 15–25.
10. Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pediatrique en 2000? Revue de la litterature internationale d' octobre 1999 a octobre 2000. Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 2001; 41 (2): 199–220.
11. Gert Folkerts, Gerhard Walzi, Peter JM. Openshaw. Do common childhood infections 'teach' the immune system not to be allergic? Immunology Today. 2000; 21 (3): 118–120.
12. Mutius E. Role of immunizations and infections for the development of atopy. Fr. Allergol. et Immunol. Clin. 1999; 39 (8): 649–652.
13. Wood P, Lammas DJ Casanova L et al. Lack of Th1 cytokines and atopic disease. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1) Pt 2: 109.
14. Hedlin G, Haglund B, Hjern AJ. Ethnicity, childhood environment and atopic disorder. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1): Pt 2: 128.
15. Borksten B. Epidemiology of allergies. Microb. Ecol. Health and Disease. 1999; 11 (3): 183–184.
16. Kitch Barrett T, Ginger Chew, Burge Harriet A et al. Socioeconomic predictors of high allergen levels in homes in the greater Boston Area. Environ. Health Prospect. 2000; 108 (4): 301–307.
17. Barnes C, Pacheco F, Hu F et al. The relation of fungal allergen measurements to airborne spore counts in suburban residential housing. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1). (Pt. 2): 291.
18. Russell BJ, Miller B. Comparison of mold spores in 1998 and 1999. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1). (Pt. 2): 336.
19. Patton L, Lopez M. Effects of air pollutants on the allergic response. Allergy and Asthma Proc. 2002; 23 (1): 9–14.
20. Utsugi M. Koshu eisei kenkyu. Bull. Inst. Public Health. 2001; 50 (3): 209–210.
21. Kramer U, Koch T, Ranfi U et al. Association of traffic-related air pollution with atopy in cities and a small town. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1). (Pt. 2): 287.
22. Linaker Catherine H, Chauhan Anoop J, Inskip Hazel M et al. Personal exposures of children to nitrogen dioxide relative to concentration in outdoor air. Occup. and Environ. Med. 2000; 57 (7): 472–476.
23. Rojas MN, Legorreta SJ, Olvera GF. Prevalencia y factores de riesgo de asma en municipios del estado de Guerrero, Mexico. Rev. Alergia Mex. 2001; 48 (4): 115–118.
24. Martinez OVA, Rincon CCB, Velasco RVM et al. Asma y medio ambiente en la Comarca Lagunera. Rev. Alergia Mex. 2000; 47 (4): 138–145.
25. Canitez Y, Sapan NJ. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: An ISAAC study. Allergy and Clin. Immunol. 2000; 105 (1). (Pt. 2): 318.
26. Platkov E, Khalemsky S, Fischbein A et al. Allergic disorders in children from the Chernobyl region. Int. J. Immunorehabil. 2000; 2 (3): 112.
27. Nriagu J, Robins T, Gary L et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in south-central Durban, South Africa. J. Epidemiol. 1999; 15 (8): 747–755.