

Е.Н. Охотникова, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою педіатрії № 1 Національної медичної академії последипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Механізми формування і клінічні особливості течения «аллергічного марша» у дітей



Е.Н. Охотникова

С 60-х годов XX столетия отмечается неуклонный рост распространенности аллергической патологии как у взрослых, так и у детей, в связи с чем ее называют глобальной проблемой человечества. В настоящее время аллергические заболевания (АЗ) встречаются у 25-30% детей, при этом наблюдается их значительное «омоложение» (смещение начала на более ранний возраст) и тенденция к учащению тяжелых клинических форм, что выдвигает проблему лечения и профилактики аллергии у детей на одно из ведущих мест в современной клинической педиатрии.

Развитие АЗ в течение жизни у предрасположенных к возникновению атопии лиц получило название «аллергического» или «атопического марша». У детей первыми проявлениями аллергии чаще всего являются пищевая аллергия и атопический дерматит (АД). Его первые симптомы, как правило, возникают в грудном возрасте и часто совпадают по времени с прекращением грудного вскармливания, с введением прикорма или нарушением диеты кормящей матерью. В этот период наибольшее значение имеют пищевые аллергены. В дальнейшем развивается аллергия к бытовым и пыльцевым аллергенам и формируются (чаще в первые 5-6 лет жизни) респираторные АЗ – бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР). Частота АД и гастроинтестинальных проявлений аллергии с возрастом уменьшается (рис. 1). У детей школьного возраста и подростков преобладают АЗ органов дыхания – АР и БА. Одним из факторов высокого риска развития БА у детей является АД, который можно считать первым (по срокам возникновения) АЗ, а также начальным этапом «аллергического марша»: АД – АР – БА или АД – БА – АР/БА.

продукции поликлональных IgE. В связи с этим G.K. Scadding (2007) выдвинул предположение о существовании минимум двух типов «аллергического марша»: первый сочетается с отягощенной предрасположенностью (сильная генетическая склонность), стартует в раннем детстве с АД с кожной сенсибилизацией, второй начинается позднее и связан со значительным воздействием окружающей среды и первоначальной сенсибилизацией дыхательной системы.

Эволюция «аллергического марша» изучалась неоднократно. Так, 8-летнее наблюдение за течением АД, проведенное в Германии, показало, что из 94 детей, включенных в исследование, у 84 отмечалось улучшение кожного процесса, однако в 43% случаев наблюдалось развитие БА, а в 45% – АР. И только у пациентов, имевших минимальные симптомы АД, не отмечались какие-либо, кроме основного, АЗ. В ходе этого исследования степень тяжести АД была расценена как фактор высокого риска развития БА, поскольку при тяжелом течении болезни БА развивалась у 70%, а при легком – только у 30% детей. В другом исследовании (MAS) изучалась эволюция атопических заболеваний у 1314 детей на протяжении

риска увеличилась до 77%. У детей без АД или атопии в семейном анамнезе респираторные признаки аллергии выявили только в 12% случаев. В исследовании K. Paul было показано, что атопия, генетическая предрасположенность и АД являются факторами риска раннего возникновения и дальнейшего развития затрудненного свистящего дыхания (wheezing) у пациентов 1-6 лет. У детей старшего возраста выявлена тесная связь между АД и гиперреактивностью бронхов. L. Businco и соавт., рассматривающие АД как начальное проявление АЗ, показали, что 30-76% детей с БА имеют симптомы АД. В работах S. Illi и соавт. (2004) по наблюдению за детьми с АД также установлена его связь с развитием БА в возрасте до 7 лет. Частота АД к 2-летнему возрасту составила 21,5%. Из них у детей с ранним началом АД у 43,2% отмечено полное выздоровление к 3 годам, 38,3% больных имели редкие обострения, у 18,5% заболевание рецидивировало ежегодно.

Результаты приведенных выше многочисленных клинических исследований подтверждены экспериментальными данными, полученными на модели АД у животных. Установлено, что кожная сенсибилизация к аллергенам предрасполагает к развитию гиперреактивности дыхательных путей. Отсюда вытекает вывод о том, что АД служит «входными воротами» для последующих системных АЗ (рис. 2), а, следовательно, есть возможность с помощью эффективного лечения АД предотвратить развитие респираторной аллергии или, по крайней мере, уменьшить степень тяжести БА и АР.

Манифестация «аллергического марша» с появления кожных симптомов обусловлена особенностями строения кожи у детей с АД, которые создают условия для проникновения аллергенов: уменьшено содержание керамидов, повышена

трансэпидермальная потеря влаги (кожа не удерживает воду), изменен метаболизм основных жирных кислот с нарушением синтеза фосфолипидов мембран клеток, нарушены функции потовых и сальных желез, а также микроциркуляция и трофика кожи за счет нейровебральной дисфункции и патологии гемостаза и т.д. Все это приводит к повреждению кожи при действии различных экзо- и эндогенных факторов и повышению ее проницаемости для аллергенов. Эпидермис детей с АД содержит повышенное количество клеток Лангерганса и воспалительных дендритных клеток. Эти клетки представляют антигены (аллергены) Th₂-лимфоцитам, которые в свою очередь стимулируют В-клетки к синтезу IgE. Кроме того, клетки Лангерганса и дендритные клетки несут на себе FcεR1-рецепторы к IgE и поэтому аккумулируют в коже аллергены. Клетки Лангерганса с FcεR1 мигрируют в лимфоузлы и стимулируют нулевые Т-клетки, вызывая расширение пула Th₂-клеток, разносят аллергены по лимфатическим сосудам и представляют их Th₂-лимфоцитам в лимфоузлах. Th₂-клетки памяти и сенсибилизированные Th₂-клетки транспортируются из лимфоузлов по сосудистому руслу к другим органам (слизистым оболочкам носа, бронхов, желудочно-кишечного тракта, костному мозгу), в которых развивается типичная картина АР, БА, аллергического гастроэнтерита (рис. 2). В свою очередь ингаляции аллергенов приводят к их презентации местными дендритными клетками системным Т-клеткам, богатым Th₂-цитокинами, способствуя аллергическому ответу в дыхательных путях. Такие взаимодействия вызывают активацию эозинофилов и эпителиоцитов, продукцию IgE, гиперсекрецию слизи и пролиферацию тучных клеток и гладкомышечных клеток бронхов, наблюдаемые при БА. Экспрессия клеток Лангерганса с FcεR1-рецепторами в коже коррелирует с тяжестью АД, БА и АР, то есть чем сильнее повреждена кожа, тем

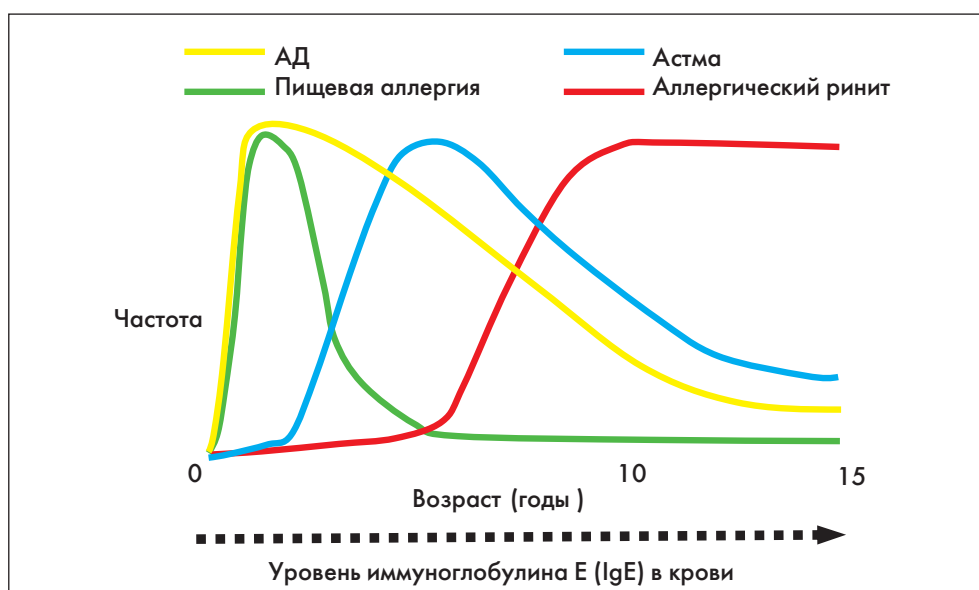


Рис. 1. Атопический дерматит является зачастую первым шагом в развитии «аллергического марша»

Следует отметить, что не все АЗ развиваются по законам классического «аллергического марша». Результаты когортных исследований демонстрируют, что 11,2% детей имеют отсроченную манифестацию атопии с АР к 10-му году жизни с последующим развитием БА. Предполагается, что более позднее начало АР и БА в этом случае связано с участием не столько IgE-зависимых реакций, сколько с включением другого механизма – естественных Т-киллерных клеток, активируемых бактериальными гликопептидами, в частности стафилококковыми суперантигенами, что индуцирует активацию

7 лет. К группе высокого риска были отнесены 38% детей, имевших положительный семейный анамнез атопии или уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в пуповинной крови выше 0,9 кЕ/л. К 3-месячному возрасту у 69% младенцев этой группы развился АД, к 5 годам отмечалась повышенная чувствительность к аэроаллергенам. К 5 годам у 50% детей, у которых наблюдались раннее развитие АД и наследственная предрасположенность к АЗ, отмечалась аллергическая патология верхних дыхательных путей или БА. К 7 годам частота сенсибилизации к аэроаллергенам в группе высокого

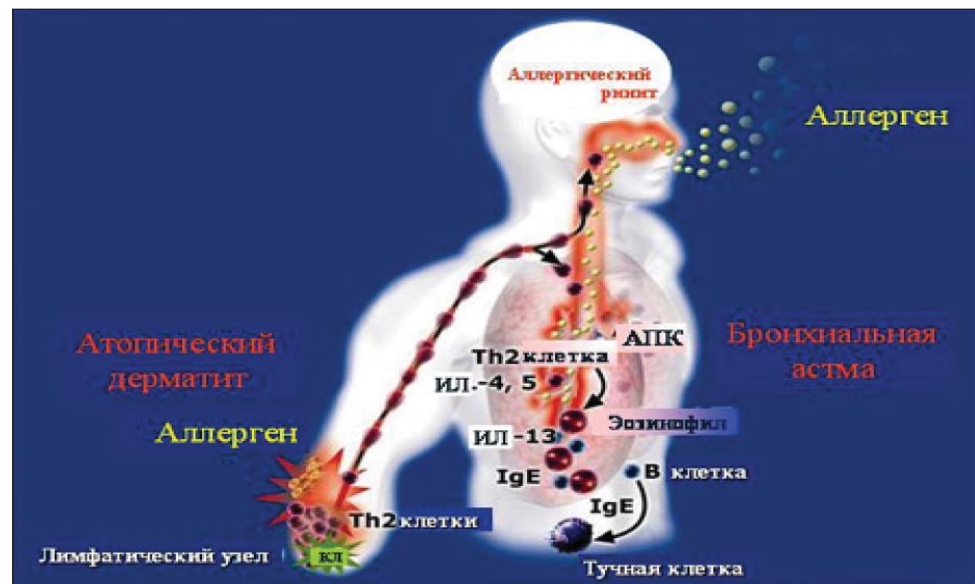


Рис. 2. Чрескожная сенсибилизация приводит к системному иммунному ответу и быстрой сенсибилизации органов дыхания и пищеварения

выше уровень сенсibilизации. Следовательно, тяжелое течение АД является фактором высокого риска развития БА.

Таким образом, АД в детском возрасте следует рассматривать как важную медицинскую и социальную проблему, тяжесть которой обусловлена не только широким распространением, но и началом «аллергического марша», когда болезнь прогрессирует от кожных до респираторных проявлений аллергии, наиболее тяжелой из которых является БА. Это, в свою очередь, позволяет рассматривать АД как «входные ворота» для последующего развития атопии, а тяжелое течение АД является фактором высокого риска формирования БА.

Наблюдения последних десятилетий свидетельствуют о том, что существует четкая тенденция к увеличению количества больных с сочетанными формами кожной и респираторной аллергии. Среди последних особое место занимает сочетание БА и АД, получившее название «дермо-респираторный синдром» (ДРС). Этот термин широко используется в клинической практике, хотя и не получил официального признания и не нашел отражения в Международной классификации болезней. Частота сочетанных кожно-респираторных проявлений аллергии в структуре АЗ у детей зависит от возраста и достигает 50-65%. Необходимо отметить, что ДРС следует рассматривать не как совокупность различных АЗ, а как естественное движение «аллергического марша». Одной из особенностей ДРС у детей является быстрое расширение спектра этиологически значимых аллергенов с развитием поливалентной сенсibilизации к различным видам аллергенов (пищевым, бытовым, клещевым,

пыльцевым, эпидермальным и грибковым), чем и обусловлено тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Клиническая картина ДРС у детей напрямую связана с их возрастом и особенностями воспалительных изменений в коже и бронхах. Так, у детей раннего возраста поражение кожи проявляется экзематозными элементами, а бронхообструкция возникает за счет отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи. У детей старшего возраста преобладают лихеноидные и пруригинозные высыпания на коже, а бронхообструкция определяется спазмом гладких мышц бронхов и склеротическими изменениями, развивающимися в стенке бронхов. Таким образом, необходимость системной, а не только наружной терапии АД является важнейшей частью профилактики респираторной аллергии и полиорганной аллергической патологии в целом.

В современной аллергологии постулатом является тот факт, что предрасположенность к аллергии формируется еще в период внутриутробного развития ребенка.

Мероприятия по пренатальной профилактике развития аллергии у ребенка должны быть направлены на предупреждение патологического зачатия и устранение внутриутробной сенсibilизации плода. К основным механизмам антенатальной сенсibilизации плода относятся:

- семейная предрасположенность к аллергии, особенно наличие АЗ у родителей;
- экспозиция экзогенных аллергенов (пищевых продуктов, лекарств, ингаляционных аллергенов, химических агентов);
- вирусная инфекция;
- курение матери, поскольку существуют прямые доказательства значимости активного курения родителей в развитии

у малышей заболеваний с клиническими проявлениями бронхообструкции, а также негативного влияния активного и пассивного курения женщины во время беременности на формирование легких у плода и развитие бронхообструкции у ребенка первого года жизни;

– осложненное течение беременности и родов;

– повышение уровня ИЛ-4, общего IgE и снижение ИФН-γ в пуповинной крови.

Вопросы пренатальной профилактики формирования аллергии еще не разработаны, хотя перспективные направления уже очерчены и активно изучаются. Базисом для разработки пренатальных мероприятий служат данные экспериментальных и клинических исследований о влиянии некоторых факторов на развитие фетальной сенсibilизации на различных этапах гестации. Оказалось, что у всех новорожденных наблюдается доминирование Th₂-цитокинового профиля с увеличением продукции ИЛ-4 и недостаточной продукцией ИФН-γ. Доказано, что во II триместре беременности иммунная система плода достаточно зрелая для формирования сенсibilизации через амнион и кишечник. Предполагается также, что антиген может проникнуть через плаценту в организм плода в комплексе с IgE-антителами матери. Следовательно, материнский IgE играет важную роль в новой концепции сенсibilизации плода в антенатальном периоде развития. Кроме того, уже начиная с 22-25 недели беременности плод может сенсibilизироваться к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцы растений, домашних животных и других аллергенов путем их комплексирования с материнским IgG или за счет проникновения аллергенов из амниотической жидкости через кожу и желудочно-кишечный тракт. При этом низкие

дозы аллергенов вызывают гиперчувствительность к ним, а их высокие дозы ассоциируются с развитием толерантности через индукцию высокого уровня материнского IgG. Результаты, полученные М.С. Jenmalm и В. Bjorksten (2000), показали меньшую частоту развития аллергических проявлений у детей первых 8 лет жизни при наличии у них в пуповинной крови высокого уровня IgG-антител к аллергенам кошачьей шерсти и пыльцы березы. Есть данные о снижении сенсibilизации у детей, рожденных женщинами, получавшими во время беременности специфическую иммунотерапию.

Учитывая механизмы формирования аллергии у детей во внутриутробном периоде жизни, логичными и закономерными становятся следующие пути антенатальной профилактики:

- рациональное питание здоровой беременной женщины;
- гипоаллергенное питание беременной женщины, страдающей АЗ;
- снижение уровня экспозиции экзогенных аллергенов, улучшение экологической обстановки и создание гипоаллергенных бытовых условий;
- прекращение курения;
- лечение осложнений беременности, сопутствующих АЗ, и других соматических заболеваний, профилактика и рациональная щадящая терапия инфекционной патологии у будущих матерей.

Список литературы находится в редакции.

Вопросы профилактики аллергии у детей подробно рассмотрены в статье Е.Н. Охотниковой «Профилактика аллергии у детей: возможна ли она?», прочесть которую вы сможете в следующем тематическом номере.

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України»,
ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Педиатрия. Акушерство. Гинекология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Педиатрия. Акушерство. Гинекология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия. Акушерство. Гинекология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?