

АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ. РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Л.Д. Ксензова

Медицинский центр «Институт аллергологии и клинической иммунологии», г. Москва, Россия

В статье дано определение atopического марша, под которым понимают этапность развития atopических заболеваний: при наличии atopического дерматита с возрастом происходит последовательное присоединение аллергического ринита и бронхиальной астмы. Проанализированы существующие на настоящее время гипотезы развития atopического марша, а также последние данные, которые идут вразрез с существующим устоявшимся представлением о данном феномене. Проведенный в статье анализ заставляет задуматься о возможности прогноза развития данных заболеваний и необходимости дальнейших исследований для понимания процессов прогрессирования atopических заболеваний, поисков их маркеров и возможности прогнозирования их возникновения и, соответственно, возможности профилактики.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, atopический дерматит, atopический марш, аллергический ринит, бронхиальная астма.

Atopic March. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis

L.D. Ksenzova

Medical center "Institute of Allergology and Clinical Immunology", Moscow, Russia

The article gives a definition of an atopic march which refers to the typical progression of atopic diseases: when a patient has atopic dermatitis, as they get older they also develop allergic rhinitis and bronchial asthma. The existing hypotheses of development of an atopic march as well as the latest research the results of which contradict the long held perceptions about this phenomenon are analyzed. The analysis presented in the article makes one consider a possibility of forecast of development of such conditions and the necessity of further research seeking to understand the process of progress of atopic diseases, to determine their markers and the possibility of prognosis of their manifestations and, correspondingly, the possibility of their prevention.

Keywords: children, food allergy, atopic dermatitis, atopic march, allergic rhinitis, bronchial asthma.

Под atopическим маршем понимают этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений у детей с atopией: сначала на первом году жизни возникает пищевая аллергия и atopический дерматит (АД), затем – персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит или поллиноз в виде риноконъюнктивита и бронхиальная астма (БА). Пик пищевой аллергии приходится на возраст примерно 6 месяцев, atopического дерматита – на 1–2

года, аллергического ринита и бронхиальной астмы – на 11–12 лет [1], тогда как манифестация этих заболеваний приходится на 2 года и 6 лет соответственно.

К первичной профилактике аллергии можно отнести предупреждение развития пищевой аллергии – сохранение грудного вскармливания. Вторичной профилактикой аллергии у детей с atopией является предотвращение развития аллергического ринита и бронхиальной астмы – непосред-

Сведения об авторе:

Ксензова Людмила Дмитриевна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Медицинский Центр "Институт аллергологии и клинической иммунологии", 123001, г. Москва, ул. Малая Бронная, д. 30, e-mail: allnczd@mail.ru.

ственно предотвращение развития atopического марша. Третичной профилактикой можно считать устранение (элиминацию) причинно-значимых аллергенов, как правило, аэроаллергенов.

Можно представить три варианта развития atopического марша: 1) у пациентов с АД может возникнуть типичная последовательность развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в определенном возрасте; 2) АД, персистирующий в течение многих лет, до взрослого состояния; 3) АД, имеющий тенденцию к улучшению в течении заболевания или полное разрешение заболевания с возрастом.

Кожа является физиологическим барьером, но в ней также протекают иммунные реакции. В кожном барьере представлены все типы клеток, способные осуществлять широкий спектр иммунных реакций – лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса, кератиноциты.

Распространенность atopического дерматита в развитых странах у детей составляет 1–3%, а у взрослых достигает 20% [2]. Факторами риска развития atopического дерматита являются наследственная предрасположенность к atopическим заболеваниям, чаще по линии матери, иммунологические факторы, неблагоприятные факторы окружающей среды, в основном экологические [2]. В последнее время большое значение в развитии atopического дерматита придается поврежденному кожному барьеру [3]. К нарушениям образования рогового слоя кожи относятся выраженное снижение плотности корнеоцитов и количества межклеточных липидов, дефект терминальной дифференцировки корнеоцитов (уплотнение цитоплазмы, дефект высвобождения липидов), дефекты экспрессии некоторых генов, кодирующих строение рогового слоя кожи, в частности филагтрина. В настоящее время мутации гена филагтрина придается большое значение в возникновении atopического дерматита [4]. К иммунологическим факторам можно отнести гиперпродукцию иммуноглобулина Е, преобладание ТН2-ответа, дефицит гуморального звена иммунитета, снижение синтеза гамма-интерферона, так как повышенное количество ИЛ4 подавляет активность ТН1-клеток, дефицит естественных киллеров – НК-клеток, которые обеспечивают первую линию защиты, дефицит антибактериальных белков –

кателицидинов, а также дефенсинов – группы антимикробных пептидов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, что в свою очередь ведет к нарушению микробиоценоза кожи [5]. Дисбаланс в экспрессии антимикробных пептидов существует по всей поверхности кожи у детей с atopическим дерматитом. Нарушенный кожный барьер служит местом сенсibilизации к аллергенам и колонизации бактериальными суперантигенами [3]. Это вызывает системный ТН2-ответ, что приводит к аллергическим реакциям со стороны слизистой оболочки носа, а также способствует гиперреактивности бронхов [1].

К факторам риска появления поллиноза относятся наследственная предрасположенность к аллергии, дебют atopического дерматита в первый год жизни, неблагоприятное экологическое окружение, неблагоприятные психологические факторы, изменение климатических условий проживания, а также рождение ребенка в период цветения растений [6].

По данным зарубежных исследователей, существуют еще факторы риска развития как atopического дерматита, пищевой аллергии, так и раннего свистящего дыхания [7]. В частности, atopический дерматит чаще развивается у детей, родители которых имеют atopический дерматит. Также на более частое возникновение atopического дерматита влияют высшее образование у родителей, частая уборка помещения, экспозиция с атмосферными поллютантами диаметром 10 микрон и меньше, переезд из слаборазвитых стран в страны с высоким уровнем развития; этот фактор также влияет и на возникновение раннего свистящего дыхания. Имеется сильная корреляционная связь между возникновением atopического дерматита и положительными прик-тестами у детей в развитых странах и отсутствует у детей, проживающих в бедных странах. На развитие пищевой аллергии влияет содержание животных в доме во время беременности.

На развитие раннего свистящего дыхания влияют пассивное курение, проживание в городах, а не в сельской местности, высокие уровни общего IgE, высокие уровни общего IgE, положительные кожные прик-тесты. Следует особо подчеркнуть, что длительное грудное вскармливание снижает риск развития пищевой аллергии и atopического дерматита на первом году жизни ребенка [7].

В настоящее время много работ посвящается выделению факторов риска развития atopического марша. В частности, наличие atopического дерматита само по себе рассматривается как фактор риска развития atopического марша.

Выделяют внешний и внутренний типы atopического дерматита. Пациенты с внешним типом имеют высокие уровни специфических IgE к аэроаллергенам, присутствующим с 2 до 4 лет жизни, они имеют более высокий риск развития atopического марша. У пациентов с atopическим дерматитом без сенсибилизации (общего и специфических IgE) внешние триггеры играют меньшую роль в провоцировании обострений. При этом типе выявляются дефекты врожденного иммунитета, в том числе изменение экспрессии генов антимикробных пептидов. У пациентов с внутренним типом atopического дерматита реже развивается аллергический ринит и бронхиальная астма. Для них характерно снижение врожденного иммунитета, снижение выработки противомикробных пептидов клетками кожи, в результате чего у них чаще происходит колонизация кожных покровов условно-патогенной флорой, в частности, золотистым стафилококком. Внутренний тип atopического дерматита может прогрессировать с возрастом [1].

К основным факторам риска развития atopического марша, по данным ряда исследований, относятся высокий уровень общего IgE, ранняя манифестация atopического дерматита и тяжелое течение atopического дерматита [8]. Бронхиальная астма развивается при наличии тяжелого atopического дерматита у 70% детей, при легком – у 20–30%, всего в популяции – у 8% детей. Тяжесть atopического дерматита также коррелирует с риском развития аллергического ринита (у детей с atopическим дерматитом в 3 раза чаще развивается бронхиальная астма и в 3 раза чаще – аллергический ринит к 5 годам по сравнению с детьми без atopического дерматита) [8].

Манифестация atopического дерматита до 2-х летнего возраста является фактором риска возникновения бронхиальной астмы и аллергического ринита к 6 годам при легком и среднетяжелом течении atopического дерматита. У каждого третьего ребенка с atopическим дерматитом развивается бронхиальная астма, но в течение более позднего детского возраста [9, 10].

Данные недавно проведенных исследований показали, что у 30% детей с «внешним» atopическим дерматитом бронхиальная астма развивалась к 6 годам. 66% детей с atopическим дерматитом к 3-м годам имели аллергический ринит, бронхиальную астму или аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой [11].

Еще одно исследование показало, что дети с младенческим atopическим дерматитом, у которых заболевание возникло до 1 года жизни, в предпубертковом возрасте имеют высокий риск развития бронхиальной астмы и аллергического ринита, что не может быть отнесено к предпубертковому atopическому дерматиту с сопутствующими бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Исследование проводилось с наличием контрольной группы – группы пациентов с предпубертковым atopическим дерматитом, у которых проявления atopического дерматита возникли в предпубертковом возрасте.

Но до сих пор остается вопрос: почему часть детей, имеющих atopический дерматит в младенчестве, «перерастают» данное заболевание, в то время как другие развивают atopический марш, то есть такие atopические состояния, как аллергический ринит и/или бронхиальную астму в более позднем детском возрасте.

Итак, факторами прогрессирования atopии являются: присутствие мутаций гена филагтрина, время манифестации atopического дерматита в первые 2 года жизни, тяжесть течения atopического дерматита.

На сегодняшний день существуют две гипотезы развития atopического марша.

Гигиеническая гипотеза: atopические болезни – результат пониженной микробной экспозиции в раннем детском возрасте. Недостаток экспозиции микробных продуктов, в частности экзотоксинов, смещают иммунную систему в сторону TH2-ответа после экспозиции с аэроаллергенами. Это ведет к предрасположенности к развитию заболеваний, характеризующихся IgE-сенсибилизацией, и воспалению дыхательных путей под воздействием IL-4, IL-5, IL-13.

Нарушение кожного барьера. Недавнее открытие мутации гена филагтрина показало, что эта мутация предрасполагает к развитию atopического дерматита и бронхиальной астмы. Это открытие дает новое возможное понимание взаимосвязи

между атопическим дерматитом и другими атопическими заболеваниями. Дефекты филаггрина ведут к сухости кожи из-за снижения натуральных факторов увлажнения эпидермиса, к нарушению кожного барьера, а также к повышению ТН2-ответа и повышенной продукции IgE после антигенной стимуляции эпидермиса [12].

Мишенью в развитии атопического марша является кожный барьер. Пусковым механизмом развития атопического марша является нарушение кожного барьера. Нарушенный кожный барьер – место для сенсибилизации к антигенам и колонизации бактериальных суперантигенов. Следствием этого является индукция системного ТН2-иммунитета, миграция сенсибилизированных Т-клеток в дыхательные пути, что вызывает у пациентов аллергическую назальную реакцию и способствует гиперреактивности дыхательных путей [1].

В нарушении кожного барьера большую роль играет цитокин тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), который связывает нарушение кожного барьера и системный аллергический ответ. Продуцируемый кератиноцитами, он стимулирует развитие ТН2-лимфоцитов и является повреждающим кожные покровы триггером при атопическом дерматите. Тимусный стромальный лимфопоэтин вызывает созревание дендритных клеток, повышает их выживаемость, экспрессию МНС II, CD54, CD 80, CD 83, CD86 и специфического для них белка DC-LAMP, усиливает размножение наивных CD4 Т-клеток, обеспечивает гомеостаз Т-лимфоцитов, способствует ТН2-памяти. Он образуется преимущественно покровными эпителиями в тельцах Гассала тимуса [12]. Продуцируется также фибробластами, эпителиальными клетками и различными типами стромальных и стромоподобных клеток.

Основными функциями ТСЛП в организме являются иммунная защита и развитие аллергических реакций, поддержание баланса ТН1-ТН2 (усиление или подавление защитных реакций в зависимости от типа инфекции), иммунная защита от некоторых глистов, участие в развитии аллергических реакций – атопического дерматита, астмы и аллергического ринита. Важную роль в индукции регуляторных Т-клеток играют дендритные клетки тимуса, активированные этим цитокином, секретируемым эпителиальными клетками телец Гассала.

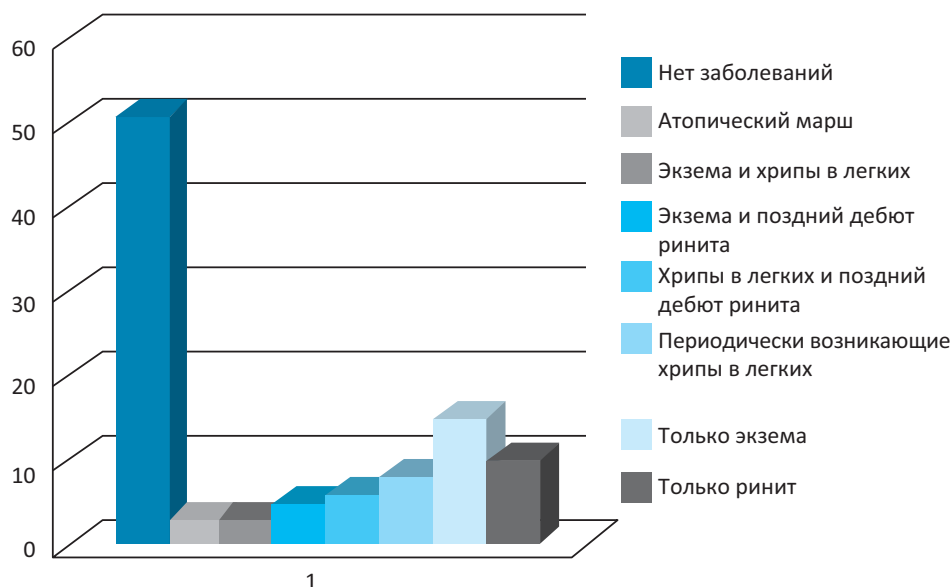
Этот цитокин, появляясь в коже, вызывает зуд. Клетки иммунной системы имеют рецепторы, чувствительные к этому веществу. ТСЛП заставляет их вырабатывать вещества, способные привлекать другие иммунные клетки, вызывая воспаление и появление типичных красных зудящих пятен. Похоже, что эти же воспалительные химические вещества распространяются по всему организму и могут вызывать воспаление в лёгких, кишечнике и носовых каналах, что и приводит к аллергии и астме.

Ряд ученых сосредоточили своё внимание на процессах, вызывающих острый, немедленно появляющийся зуд. Изучив чувствительные нейроны в кожном покрове, они обнаружили, что некоторые нейроны имеют рецепторы для тимусного стромального лимфопоэтина [13].

Факторы, вовлеченные в развитие аллергических заболеваний, увеличивают экспрессию ТСЛП в эпителии, что приводит к сильному повышению активности ТН2 дендритными клетками и усугубляют воспалительные реакции. Результаты исследования ТСЛП могут быть использованы для разработки новых методов лечения аллергических реакций [13].

Концепция атопического марша, описанная выше, подвигла исследователей к поиску профилактики респираторных проявлений аллергии у детей с атопическим дерматитом.

Однако в настоящее время существует и иная концепция развития атопического марша. Было проведено многолетнее исследование, в котором наблюдался 9801 ребенок от рождения до 11 лет. Проводилось анкетирование родителей о проявлениях у детей атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита в возрасте 1 года, 3, 5, 8 и 11 лет [14]. На основании индивидуальных «картин» развития атопических заболеваний были сформированы группы детей с похожими моделями развития атопических заболеваний, таким образом было определено 8 фенотипов развития аллергических заболеваний: атопические заболевания отсутствовали у 51,3%; атопический марш развился у 3,1%; персистирующий атопический дерматит и наличие хрипов (бронхиальная астма) выявлено у 2,7%; стойкий атопический дерматит и позднее начало аллергического ринита – у 4,7%; постоянные хрипы при бронхиальной астме и позднее начало аллергического ринита – у 5,7%;

Рисунок. *Восемь фенотипов развития аллергических заболеваний*

периодические хрипы при бронхиальной астме – у 7,7%; изолированный атопический дерматит – у 15,3%; изолированный аллергический ринит – у 9,6% (рисунок).

Результаты данного исследования продемонстрировали неоднородность развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита. В связи с этим можно предположить, что такие распространенные атопические заболевания, как атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма чаще сосуществуют у пациента как независимые друг от друга заболевания, хотя и связанные с наличием атопии, сенситизации к различным группам аллергенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы по исследованию развития атопического марша можно сделать вывод, что однозначного ответа на вопрос, как развивается атопический марш, пока нет. Определенно можно сказать, что при внешнем типе атопического дерматита атопический марш развивается чаще, чем при внутреннем типе. Выделенные 8 фенотипов развития аллергических заболеваний показывают, что далеко не у всех больных атопическим дерматитом с возрастом формируется аллергический ринит и бронхиальная астма (по классическому представлению атопического марша), а в весьма небольшом проценте случаев. Исходя из этого следует иметь в виду, что врачи – педиатры и аллергологи-иммунологи, не

могут давать родителям точных прогнозов по развитию у ребенка в будущем респираторных форм аллергии, в случае, если их ребенок страдает атопическим дерматитом. Сами врачи должны тщательно анализировать анамнез и принимать во внимание отягощающие факторы развития атопического марша, которые есть у данного конкретного ребенка, для создания индивидуального подхода к лечению и профилактике развития других аллергических заболеваний. Подводя итог вышесказанному, можно

говорить о необходимости проведения дальнейших исследований по поиску маркеров данных заболеваний для прогнозирования их появления и разработке мер по их профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma* / Tao Zheng et al. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Apr. Vol. 3, № 2. P. 67–73.
2. Nutten S. *Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors* // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 66, № 1. P. 8–16.
3. *Атопический дерматит у детей. Некоторые проблемы диагностики и лечения* / А.В. Кудрявцева, Ф.С. Флуер, Ю.А. Богусловская и др. // *Педиатрия.* 2017. Т. 96, № 2. С. 227–231.
4. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеєва Т.И. *Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей* // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2017. № 2 (49). С. 12–22.
5. *Определение уровня экспрессии антимикробных пептидов у пациентов с атопическим дерматитом* / П.В. Жигалкина, А.В. Кудрявцева, К.А. Нескородова и др. // *Научный форум: Инновационная наука: сб. ст. по материалам II междунар. науч.-практ. конф. № 1 (2).* М.: Изд. МЦНО, 2017. С. 5–9.
6. *Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic disease* / W.L. Wang et al.

- // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P.18–26.
7. *Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies* / Belgrave D.C.M. et al. // *PLoS Med.* 2014. Oct. Vol. 21, № 11 (10): e1001748. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748. eCollection 2014 Oct.
 8. *Simpson E.L. Comorbidity in Atopic Dermatitis.* *Curr. Dermatol. Rep.* 2012. Mar. Vol. 1, № 1 (1). P. 29–38.
 9. *Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze* / I. Stelmach et al. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:382–389.
 10. *Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: a cohort study* / J. Wan et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 77, № 4. P. 634–640
 11. *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age* / D. Gustafsson et al. // *Allergy.* 2000. Vol. 55. P. 240–245.
 12. *Risk of Developing asthma in young with atopic eczema: a systematic review* / A.E. van der Hulst et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 565–569.
 13. *Eczema in childhood is strongly associated with the Development of asthma and rhinitis in a prospective cohort* / L.B. von Kobyletski et al. // *BMC Dermatol.* 2012. 12:11.
 14. *Early eczema in the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study* / M. Saunes et al. // *BMC Pediatr.* 2012; № 12. P. 168. ■

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Ю.А. Богуславская¹, А.В. Кудрявцева¹, О.А. Свитич², И.В. Макарова³

¹ ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

² ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, г. Москва, Россия

³ НИУ ВШЭ Центр психологического консультирования, г. Москва, Россия

В статье представлены особенности ведения детей с атопическим дерматитом (АД) в разных странах – в русскоговорящих (первая группа) и англоговорящих семьях (вторая группа) в сравнении со здоровыми детьми. Проанализированы он-лайн анкеты матерей, имеющих детей с АД. Отмечено, что в семьях из России и СНГ чаще всего детей наблюдали аллергологи, больные с АД из первой группы были рождены в большинстве случаев от первых родов, пищевая аллергия у них в основном расценивалась как проявление кожного симптома в отличие от детей из второй группы, где наравне с кожными проявлениями пищевой аллергии отмечались такие симптомы, как приступ удушья, появление волдырей на коже, диарея и другие. Дети из России намного чаще получали при кормлении лечебные смеси на основе полного гидролиза белка коровьего молока и реже аминокислотные смеси. Их матери не так часто, как в англоговорящих семьях, чувствовали свою вину перед ребенком, при этом почти всегда спали во время обострения заболевания в одной с ним постели.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, лечебные смеси, наружная терапия, психосоматика.

Features of the management of children with atopic dermatitis in different countries

J.A. Boguslavskaya¹, A.V. Kudryavtseva¹, O.A. Svitich², I.V. Makarova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University), Moscow, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ National Research University Higher School of Economics, Psychological Counseling Centre, Moscow, Russia

This article shows features of management of atopic dermatitis (AD) in different countries: Russian-speaking countries (the first group) and English-speaking countries (the second group) in comparison with healthy children. Online forms filled in by mothers, whose children suffer from AD, were analyzed. It was shown that children from Russia and were more often treated by allergologists. Children with AD from the first group were most-