

## Проблемы и перспективы развития детской аллергологии

А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

## Development of pediatric allergology: Problems and prospects

A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

**Представлены результаты современных исследований в области аллергологии; данные об эпидемиологии, о новых подходах к диагностике и терапии аллергических заболеваний у детей. Рассмотрены тенденции и проблемы развития детской аллергологии.**

*Ключевые слова:* дети, аллергические болезни, хронические неинфекционные воспалительные заболевания, атопический дерматит, лекарственная аллергия, биомаркеры, терапия, пищевая аллергия.

**The paper presents the results of modern-day studies in allergology and data on the epidemiology of allergic diseases and new approaches to their diagnosis and therapy in children. It considers trends and problems in the development of pediatric allergology.**

*Key words:* children, allergic diseases, chronic non-infectious inflammatory disease, atopic dermatitis, drug allergy, biomarkers, therapy, food allergy.

**И**зменение экологии и принятие западного стиля жизни, происходящие в течение последних десятилетий, ассоциированы с беспрецедентным ростом распространенности хронических неинфекционных воспалительных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит, хронические воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, различные аллергические заболевания, хронические воспалительные болезни легких, нейродегенеративные состояния и т.д.). Общими признаками, объединяющими, на первый взгляд, столь разнородные заболевания, являются воспаление и иммунная дисрегуляция [1]. Обычно наиболее ранние манифестации хронических неинфекционных воспалительных заболеваний связаны с аллергическими болезнями, которые являются наиболее частой хронической патологией в большинстве развитых стран и в наибольшей степени распространены среди детского населения. По прогнозам European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), через 15 лет более чем половина европейцев будет страдать тем или иным аллергическим заболеванием. Наряду со столь широкой распространенностью аллергии, выявляется отчетливая тенденция к увеличению количества больных с тяжелым течением аллергических заболеваний; повышению доли резистентных к стандартной терапии

пациентов; изменению профиля клинических проявлений аллергии; гиподиагностике ряда нозологий; увеличению материальных затрат, связанных с оказанием полноценной помощи больным, и т.д. Все это обуславливает высокую актуальность всестороннего изучения аллергических заболеваний у детей.

Интерес исследователей к проблемам детской аллергологии отражает динамика постоянного увеличения публикаций по данной проблеме (табл. 1, 2). Исследования в области клинической аллергологии подразумевают обязательную оценку получаемой информации как с точки зрения определенной нозологии, так и с позиции гиперчувствительности к конкретным аллергенам. Более того, полноценная интерпретация представляемых результатов возможна только с учетом возраста пациентов.

Для понимания эпидемиологической ситуации актуально изучение существующих трендов. Так, в начале XX века, несмотря на тот факт, что большинство аллергических заболеваний уже было описано, они относились к достаточно редким нозологиям, и эта ситуация в индустриально развитых странах сохранялась до 60–70-х годов [2]. В настоящее время данные о распространенности аллергических заболеваний исключительно вариабельны, что вполне объяснимо с позиций множества внешних воздействий, модулирующих иммунный ответ, а также возможности непосредственного контакта с триггерами, который позволяет реализовать аллергическое заболевание.

Использование исследователями унифицированных опросников, а в дальнейшем и объективных методов обследования позволило установить очевидное увеличение (в разы) распространенности аллерги-

© А.Н. Пампура, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 1:7–15

Адрес для корреспонденции: Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии, главный внештатный специалист аллерголог — иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица 1. Количество печатных источников в PubMed, использующих сочетания ключевых слов по наиболее распространенным аллергическим нозологиям

Год	Children +				
	Allergy	Atopic dermatitis	Asthma	Allergic Rhinitis	Anaphylaxis
1980	736	49	339	52	26
1990	1071	101	582	97	37
2000	2035	200	1311	158	81
2011	2896	303	1774	310	159

Таблица 2. Количество печатных источников в PubMed, использующих сочетания ключевых слов, соответствующих происхождению аллергенов

Год	Children + allergy +			
	Food	Inhalant	Drug	Insect
1980	50	10	135	12
1990	96	73	198	28
2000	207	181	298	33
2011	432	155	466	44

ческих заболеваний как в детском, так и во взрослом возрасте. Вместе с тем столь однозначная оценка, вероятно, не полностью соответствует действительности. Например, показано снижение распространенности бронхиальной астмы и аллергического ринита в англоговорящих странах и западной Европе и их увеличение в странах с невысоким и/или средним экономическим уровнем, где ранее отмечалась низкая распространенность этих заболеваний [3]. Необходимо подчеркнуть, что аллергическим заболеванием, рост распространенности которого не вызывает сомнений, является анафилаксия и, безусловно, с учетом ее потенциальной летальности именно данная нозология вызывает пристальный интерес как у специалистов, так и у общественности.

Наряду с данными, касающимися динамики распространенности достаточно хорошо исследованных аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма), в последнее время появляются единичные сообщения об эпидемиологии менее изученных нозологий, в частности, различных аллергических поражений желудочно-кишечного тракта. Так, в проспективном популяционном исследовании показано, что кумулятивная заболеваемость энтероколитом, индуцированным пищевыми белками (молоко), на первом году жизни составляет 0,34% [4].

Исключительно важным является вопрос о динамике и профиле IgE-опосредованной сенсибилизации к различным аллергенам. Основными факторами, определяющими возможность развития сенсибилизации, являются наличие экспозиции и свойства (биохимические и физические) конкретного аллергена. Уровень экспозиции ингаляционных аллергенов

напрямую зависит от множества, в том числе экологических, факторов: влажность, температура, воздушные потоки и т.д. За последний век произошли глобальные изменения климата, которые отразились в изменении физико-химических констант, определяющих существование биологических систем. Так, концентрация CO<sub>2</sub> в атмосфере повысилась с 280 ppm в преиндустриальную стадию до 379 ppm в 2005 г. [5]. За столетний период (1906–2005) глобальная средняя температура на поверхности Земли повысилась на 0,74±0,18°C [6]. Эти климатические изменения повлияли на количество пыльцы, ее аллергенность, длительность сезона пыления, распределение пыльцы и т.д. Так, в новых условиях установлено увеличение продукции (например, амброзия, полынь) [7] и аллергенности пыльцы — повышение в ней концентрации главных аллергенов. Потепление создает условия для расширения ареала жалящих и кусающих членистоногих. Повышение уровня моря и изменение режима выпадения осадков ведут к большей распространенности аллергии к плесневым грибам.

В течение последних 15–20 лет отмечается рост распространенности пищевой аллергии, так называемая «вторая волна» эпидемии аллергии. Данная ситуация в настоящее время касается, прежде всего, развитых государств. Например, в США за период с 1997 по 2006 г. распространенность аллергии к арахису и орехам увеличилась в 3 раза [8]. В Великобритании за десятилетний период показано увеличение в 2 раза распространенности клинических проявлений аллергии к арахису и в 3 раза — количества детей раннего возраста с сенсибилизацией к данному аллергену [9].

Распространенность аллергических реакций к пищевым аллергенам и спектр их клинических прояв-

лений зависят от множества факторов: экспозиции аллергена, возраста, географического расположения, пищевого рациона, особенностей употребления продуктов, индивидуальной чувствительности, экспозиции других аллергенов и т.д. Еще совсем недавно аллергологи сосредоточивали свое внимание на так называемой «большой восьмерке» (коровье молоко, яйцо, рыба, ракообразные, арахис, соя, орехи деревьев, пшеница) продуктов, на долю которой приходилось 90% всех аллергических реакций на пищу. В настоящее время резко увеличилось количество детей с гиперчувствительностью и к другим продуктам. Принятие концепции здорового образа жизни неуклонно ведет к увеличению в пищевом рационе растительных продуктов. Вероятно, следствием изменения рациона явилось резкое повышение в популяции количества пациентов с анафилаксией, связанной прежде всего с пищевыми продуктами растительного происхождения [10]. Кроме того, за последние годы резко расширился спектр растительных продуктов, входящих в пищевой рацион. Появились случаи возникновения у детей аллергии к «новым» продуктам растительного происхождения (киви, манго, кунжут, специи, каперсы и т.д.), которые широко используются в пищевой промышленности (например, экстракты для напитков, соусы, кондитерские изделия). В целом, характерна тенденция: чем тяжелее протекает аллергическое заболевание, тем с большей вероятностью, наряду с сенсibilизацией к общеизвестным аллергенам, можно обнаружить IgE-опосредованную гиперчувствительность к «редким» пищевым аллергенам.

Использование новых технологий в пищевой промышленности кардинальным образом изменило общепринятые представления о составе конкретного продукта. Например, в продуктах животного происхождения могут содержаться растительные аллергены (различные колбасные изделия могут содержать соевые белки, орехи деревьев, специи и т.д.).

Возрастающая роль растительных аллергенов нашла свое отражение и в Директиве EU 2005, согласно которой необходимо указание пищевых продуктов, обладающих аллергенными свойствами [11]. Так, обязательно маркировка зерновых, содержащих глютен (пшеница, рожь, ячмень, овес и гибридные сорта), арахиса, соевых бобов, орехов деревьев (миндаль, лесной орех, кешью, пекан, бразильский орех, фисташки и др.), сельдерея, горчицы, семян сезама. Растительные продукты наиболее часто становятся объектом для применения генно-инженерных технологий, позволяющих изменить белковый состав продукта и, следовательно, сделать его потенциально аллергенным. Необходимо подчеркнуть, что генно-модифицированные продукты в обязательном порядке проходят многоэтапную экспертизу на предмет возможности возникновения у них аллергенных свойств [12].

Исследования, позволяющие прогнозировать изменение аллергенного воздействия, обосновывают адекватную стратегию первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний. При этом надо понимать, что механическое экстраполирование эпидемиологических данных, полученных в конкретных исследованиях, на другие популяции неправомерно. Соответственно необходим мониторинг ситуации, который является определяющим в оптимизации профилактических мероприятий.

К наиболее актуальным поисковым исследованиям, связанным с изучением иммунного ответа при аллергических заболеваниях, относятся: получение иммунологических данных, позволяющих объяснить «эпидемию» аллергии; оценка влияния факторов, воздействующих на врожденный иммунный ответ с точки зрения формирования IgE-опосредованных реакций; установление клинической значимости субпопуляций Т- и В-клеток в развитии аллергии; определение структурно-функциональных особенностей эпителиального барьера в развитии аллергических заболеваний; разработка механизмов иммунной толерантности и возможности ее индукции; изучение эпигенетических механизмов регуляции адаптивного иммунитета; создание принципиально новых или модифицированных терапевтических средств; идентификация биомаркеров, позволяющих оптимизировать как профилактические, так и лечебные мероприятия.

Представляется перспективной оценка индивидуального иммунного ответа у детей с аллергическими заболеваниями с использованием последних достижений «омики» — протеомики, транскриптомики, метаболомики, эпигеномики, нутригеномики и др. Необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени, несмотря на «красивые» результаты, получаемые при использовании приборов, изучающих «омики», интерпретация этих данных имеет, прежде всего, теоретическую ценность. В этой связи особую актуальность имеют этические аспекты, соблюдение которых обязательно при заборе материала, интерпретации полученных результатов и использовании «омик»-технологий с коммерческой целью.

Особую ценность для практической медицины представляет выявление геномных и других биомаркеров, обладающих определенной клинической ценностью. Например, в случае атопического дерматита актуальными являются следующие типы биомаркеров: скрининга/риска (идентификация и стратификация детей до клинических проявлений — формирование групп риска); диагностический (установление или подтверждение диагноза); тяжести заболевания (объективизация клинических симптомов, особенно важно при оценке эффективности терапии); прогностический (выделение клинко-иммунологического варианта — фенотипа, позволяет определить риск

прогрессирующего течения заболевания); предиктивный (стратификация эффективности терапии); фармакодинамический (стратификация особенностей метаболизма и предполагаемого риска серьезных побочных явлений) [13]. Следует отметить, что один и тот же показатель может относиться к разным типам биомаркеров. Так, геномный биомаркер филаггрин (фиксируются наиболее частые и характерные для популяции мутации гена FLG — R501X, 2282del4, R2447X, 3702delG, S3247X, кодирующего белок, определяющий барьерные свойства эпидермиса) может являться скрининг/риск маркером раннего начала атопического дерматита и прогностическим маркером развития тяжелых форм заболевания, формирования бронхиальной астмы, возникновения сенсibilизации к арахису [14]. Наиболее широко исследованы биомаркеры тяжести атопического дерматита. По результатам проведенных исследований наиболее высокая корреляция отмечена между степенью выраженности клинических симптомов (индекс SCORAD) и концентрацией интерлейкина-16, эозинофильного катионного протеина, макрофагального хемокина [15], тимического стромального лимфопоэтина [16]. Идентификация и дальнейшее клиническое применение биомаркеров широко используются и у больных бронхиальной астмой (например, оксид азота, эозинофильный катионный протеин, IL-33, лейкотриен B4 и т.д.). Исключительно актуальным в настоящее время является применение маркеров с целью выделения фенотипов бронхиальной астмы, для которых конкретное лечение обладает высокой эффективностью. Примером может служить выявление лейкотриенчувствительных [17] или стероидрезистентных больных [18]. Необходимо отметить, что в педиатрической практике особое значение приобретает разработка оценочных шкал для формирования групп высокого риска развития бронхиальной астмы [19].

Изучение взаимосвязи инфекционных факторов и формирования аллергических заболеваний у детей представляет интерес как с теоретической, так и практической точки зрения. Показано, что инфекция риновирусами-16 (RV-16) эпителия дыхательных путей вызывает стероидрезистентность. Ингибирование RV-16-индуцированной активации с-Jun N-терминальной киназы и нуклеарного фактора активации kB нарушает как GR $\alpha$  ядерную транслокацию, так и трансактивацию/транспрессию глюкокортикоидов [20]. Атопики, длительно получающие пероральные кортикостероиды, имеют повышенный риск тяжелой или атипичной ветряной оспы. Эти больные должны лечиться противовирусными иммуноглобулинами или получать противовирусную терапию (ацикловир) в случае контакта с больным [21].

Значение золотистого стафилококка в развитии атопического дерматита является предметом всесто-

ронных исследований в течение последнего десятилетия. Вместе с тем до настоящего времени не ясна тактика ведения детей с наличием специфических IgE к суперантигенам стафилококка, высоким уровнем колонизации кожи золотистым стафилококком и т.д. Аналогичным образом рассматривается ситуация в отношении ведения больных с колонизацией кожи и сенсibilизацией дрожжами рода *Malassezia*. Вероятно, принципиальное изменение взглядов на роль микроорганизмов в развитии аллергических заболеваний и, соответственно, дифференцированную терапию возможно только при использовании методов метагеномики.

Знаковыми являются работы, посвященные взаимосвязи физико-химических свойств аллергенов и клинико-иммунологических аспектов развития аллергического заболевания. Данные исследования обосновали введение в клиническую практику молекулярной диагностики и возможность создания баз данных по аллергенам [22]. В 1992 г. был впервые поставлен диагноз IgE-опосредованной аллергии с использованием рекомбинантных аллергенов, а в 1999 г. R. Valenta и соавт. [23] предложили термин «компонентная диагностика» (Component Resolved Diagnostics), под которой понимают не только установление источника аллергена (например, коровье молоко), но и определение конкретного белка, к которому выявляются специфические IgE (например, к  $\alpha$ -лактоальбумину). Более того, аллерген может иметь несколько эпитопов, обладающих способностью индуцировать синтез специфических IgE. Компонентная диагностика имеет принципиальное значение, поскольку различные аллергены, обладая определенными физико-химическими характеристиками, вероятно, ассоциированы с различными клиническими проявлениями аллергии. В настоящее время доступен первый мультиплексный тест для определения специфических IgE, основанный на технологии чипов с иммобилизованными аллергенами на твердой фазе (Immuno-Solid phase Allergen Chip, ISAC), и это значительно расширяет диагностические и эпидемиологические возможности. Наличие специфических IgE к определенному белку связано с клинической эффективностью аллергенспецифической иммунотерапии, а также рекомендациями по элиминации аллергена [24]. Особый интерес представляет определение специфических IgE к рекомбинантным аллергенам у детей с тяжелой пищевой аллергией, в том числе с множественной непереносимостью пищевых белков. Результаты этих исследований обосновывают оптимальную элиминационную диетотерапию и своевременное введение в рацион ранее исключенных продуктов [25].

Одной из отличительных особенностей современной аллергологии является ее тесная взаимосвязь с другими медицинскими специальностями. В веду-

щих европейских клиниках эти взаимодействия достаточно четко прописаны. Так, аллерголог ведет больных в кооперации с пульмонологом при подозрении на экзогенный аллергический альвеолит; с оториноларингологом при наличии полипоза; с дерматологом и диетологом в случае подозрения на пищевую аллергию; реаниматологом при системных реакциях; ревматологом при подозрении на аутовоспалительные заболевания и т.д. Безусловно, зоны кооперации не исчерпываются представленными примерами. Аллергология относится к числу исключительно динамичных областей медицины и это, в частности, проявляется в постоянном расширении контингента больных, направляемых на консультацию к аллергологу. Например, показаниями для консультации являются симптомы, связанные с экспозицией индустриальных агентов; системные реакции; рецидивирующие инфекции; необъяснимая эозинофилия; побочные реакции на лекарственные средства и т.д.

Все больше появляется свидетельств ассоциаций аллергических и других заболеваний. Например, дети с одним и более аллергическим заболеванием чаще страдают эпилепсией по сравнению с детьми без аллергии. Тяжелые формы атопического дерматита в большей степени связаны с вероятностью наличия эпилепсии, нежели легкие или среднетяжелые. По мере увеличения количества аллергических заболеваний у ребенка шансы иметь эпилепсию в анамнезе и на момент обращения к врачу также увеличиваются [26]. Ряд исследований посвящен поиску ассоциации между онкологическими и аллергическими заболеваниями. Оценка этих взаимосвязей неоднозначна, однако стоит отметить, что наличие атопического дерматита или его присутствие в анамнезе обратно ассоциировано с риском опухоли мозга [27].

Особую роль отводят аллергологам в решении вопросов проведения фармакотерапии при подозрении на побочные реакции к лекарственным препаратам. Современные достижения в терапии различных заболеваний еще более актуализировали проблему лекарственной аллергии, взгляды на патогенез которой претерпели за последнее десятилетия значительные изменения. Так, наряду с общеизвестными I–IV типами иммунопатологических реакций (классификация Gell–Coombs) для лекарственной аллергии среди IV типа реакций принципиально выделение четырех подтипов, каждый из которых имеет определенные клиничко-патогенетические особенности. При IVa подтипе наблюдается активация Th1-клеток (интерферон- $\gamma$ ), преобладание моноцитарного воспаления, что клинически проявляется в виде экземы, возникающей в 1–21-й день после начала терапии. Для IVb подтипа характерна активация Th2-клеток (IL-4 и IL-5) и эозинофильного воспаления, что проявляется макулопапулезной экзантемой или лекарственной реакцией с эозинофилией и системными

симптомами (DRESS), возникающими после лекарственного воздействия через несколько дней и 2–6 нед соответственно. В случае IVc подтипа обнаруживается активация цитотоксических Т клеток (пеперин, гранзим В, FasL), гибель кератиноцитов, клинические манифестации в виде макулопапулезной или пустулезной экзантемы, развивающейся через 1–2 дня после начала приема препарата, синдром Стивенса–Джонсона/синдром Лайелла, возникающие через 4–28 дней. При IVd подтипе происходит активация Т клеток (IL-8/CXCL8), развитие нейтрофильного воспаления, что проявляется острым генерализованным экзантематозным пустулезом обычно через 1–2 или более дней после употребления препарата.

Столь многообразный патогенез лекарственной аллергии объясняет значительные проблемы в ее диагностике. В клинической практике до настоящего времени разработаны только тесты для диагностики IgE-опосредованных реакций, однако и они обладают далеко не 100% диагностической ценностью. Если рассматривать заболевания, связанные с реакциями замедленной гиперчувствительности, выявление их причины с использованием лабораторной диагностики более чем затруднительно.

Особый как практический, так и теоретический интерес представляют исследования, посвященные выявлению групп высокого риска лекарственной аллергии (например, показана ассоциация HLA-A\*3101 с макулопапулезной экзантемой, лекарственной реакцией с эозинофилией и системными симптомами DRESS, синдромом Стивенса–Джонсона/синдромом Лайелла, индуцированными карбамазепином) [28], механизмам прямого взаимодействия лекарственного препарата и иммунных рецепторов, значению вирусов в патогенезе побочных реакций реактивации герпесвирусов у больных с DRESS [29]. К большому сожалению, в Российской Федерации установление клинического диагноза, связанного с лекарственной аллергией, скорее представляется исключением, чем стандартом.

Наряду с общими тенденциями развития аллергологии перспективы развития детской аллергологии связаны с рядом как теоретических, так и практических аспектов. Прежде всего, необходимо изучение механизмов, определяющих естественное течение аллергических заболеваний, а также описание соответствующих клинических проявлений. Во-вторых, принципиальным является разработка и/или адаптация диагностических тестов к их использованию у детей первых 3 лет жизни. При этом необходимо введение в клиническую практику понятий, отражающих диагностическую ценность тестов (специфичность и чувствительность). В-третьих, крайне актуальным считается доказательное определение эффективности первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний у детей. Предполагается, что именно

последнее позволит остановить или замедлить глобальную тенденцию роста распространенности аллергических заболеваний.

Одной из краеугольных проблем детской аллергологии является прогнозирование естественного течения аллергических заболеваний, а также понимание механизмов, обуславливающих спонтанную ремиссию и развитие толерантности. Предложен ряд критериев (уровень специфических IgE, тип иммуннопатологической реакции и т.д.), которые с определенной долей вероятности позволяют предсказать прогноз течения пищевой аллергии, однако для успешного их применения в клинической практике необходимо проведение дополнительных исследований. Прогнозирование течения ингаляционной сенсибилизации в настоящее время представляется открытой проблемой.

Механизмы формирования толерантности связывают в первую очередь с активностью субпопуляций регуляторных Т-клеток. Вместе с тем подавляющее большинство исследований, оценивавших методы индукции толерантности, выполнены в эксперименте на животных и транспонировать эти результаты на людей далеко не всегда возможно.

Использование диагностических тестов у детей раннего возраста с аллергическими заболеваниями сопряжено с рядом трудностей. Так, практически не разработаны пороговые концентрации специфических IgE к пищевым аллергенам, обладающие высокой (90–95%) прогностической ценностью; отсутствуют тесты для не-IgE-опосредованных аллергических заболеваний, доля которых значительна у детей первого года жизни; интерпретация кожных аллерготестов зачастую неоднозначна и т.д. Вместе с тем определенные надежды в совершенствовании аллергодиагностики в данной возрастной группе связаны с использованием аппликационного теста, определением специфических IgE к рекомбинантным аллергенам, оценкой активации лимфоцитов под действием аллергена. Необходимо подчеркнуть, что в Российской Федерации до настоящего времени не зарегистрированы ланцеты для прик-тестов, отсутствуют сертифицированные наборы для проведения аппликационных тестов с пищевыми аллергенами.

Первичная профилактика аллергических заболеваний является одной из наиболее острых проблем как детской аллергологии, так и педиатрии в целом. Проведено множество исследований, выпущены методические рекомендации, защищено огромное количество диссертаций, однако с точки зрения доказательной медицины рекомендации для клинициста более чем ограничены. Незыблема приоритетность грудного вскармливания. Доказан защитный эффект грудного вскармливания, проводимого не менее 3–4 мес, в отношении развития аллергических заболеваний у детей из группы риска. При невозмож-

ности грудного вскармливания (искусственное или смешанное) показано использование высоко- или частично гидролизованных смесей (положительный эффект отчетлив при начале их введения до 6-месячного возраста). Сравнительная превентивная эффективность высоко- или частично гидролизованных смесей широко обсуждается, однако в реальности проведение таких исследований чрезвычайно проблематично, а интерпретация получаемых результатов более чем затруднительна. Длительное время существовавшая концепция защитного эффекта «элиминации аллергенов» в настоящее время пересматривается. Так, накапливаются доказательства превентивной эффективности введения прикорма на 4–6-м месяце жизни, а не после 6 мес, как ранее рекомендовалось для детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям. Общеизвестна необходимость снижения экспозиции табачного дыма как во время беременности, так и в течение раннего возраста ребенка [30]. Особый интерес представляет выявление группы детей с высоким риском развития аллергических заболеваний, что, вероятно, позволит оптимизировать профилактические мероприятия. Однако до настоящего времени в клинической практике используются только два показателя: наличие аллергических заболеваний у родителей или сибсов; высокий уровень общего IgE в пуповинной крови.

Исключительно дискуссионными с точки зрения первичной профилактики остаются вопросы времени введения и вида прикорма, снижения экспозиции ингаляционных бытовых аллергенов, присутствия животных в помещении, употребления про- и пребиотиков. Необходимо отметить, что в настоящее время проводится ряд перспективных проектов, посвященных первичной профилактике аллергических заболеваний. Например, «Barriger Enhancement for Eczema Prevention» исследование, позволит оценить эффективность превентивного использования эмолентов как средств, предупреждающих развитие чесоточной сенсибилизации [31]. Безусловно, будут представлять интерес и результаты ряда проспективных исследований, анализирующих взаимосвязь различных биомаркеров (например, концентрация витамина D) возникновения сенсибилизации и формирования аллергических заболеваний.

Доказательные подходы к вторичной и третичной профилактике аллергических заболеваний в значительной степени отличаются от общепринятых взглядов, в том числе и некоторых аллергологов. Эти несоответствия связаны как с особенностями подготовки специалистов, так и с агрессивным маркетингом со стороны финансово заинтересованных лиц. Практически любая консультация ребенка с подозрением на гиперчувствительность к бытовым аллергенам завершается рекомендациями по приобретению тех или иных воздухоочистителей у соответствующего

агента. Вместе с тем, несмотря на общее мнение, что устранение контакта с аллергенами должно привести к улучшению симптомов, эта точка зрения не доказана при изучении отдельных химических и физических методов, в том числе и при использовании НЕРА-фильтров. Необходимо подчеркнуть, что снижение концентрации клещей домашней пыли не соотносится с клиническим эффектом [32]. Принципиальными являются не столько отдельные мероприятия, сколько многоаспектный комплексный подход к устранению аллергенов, что может оказаться полезным для некоторых высокочувствительных пациентов [33].

Фармакотерапия аллергических заболеваний у детей развивается по двум принципиально различным направлениям: стандартизация (обычно представляется в согласительных документах в виде ступенчатого подхода, в том числе с учетом фенотипа) и разработка новых препаратов в случае отсутствия эффекта от унифицированной терапии. Например, большинство детей, страдающих бронхиальной астмой, достаточно хорошо отвечают на комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами и коротко действующими  $\beta_2$ -миметиками; для значительно меньшей доли больных необходимо увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов, добавление пролонгированных  $\beta_2$ -миметиков, антагонистов рецепторов к лейкотриенам. Только 4–5% детей имеют тяжелую резистентную к терапии бронхиальную астму [34]. Именно на последнюю группу больных тратится более чем 50% от общих финансовых затрат на детей с бронхиальной астмой и для них интенсивно разрабатываются инновационные препараты [35]. Так, в клиническую практику введен препарат омализумаб (гуманизированное моноклональное IgG<sub>1</sub> каппа антитело, обладающее способностью связывать иммуноглобулин E), который улучшает контроль бронхиальной астмы у больных с резистентными к терапии формами. Вместе с тем отсроченная безопасность и эффективность этого препарата не определены, а его стоимость исключительно высока. Достаточно большая группа антител, специфичных к интерлейкинам или их рецепторам (анти-IL-5 и анти-IL-5R (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), анти-IL-4R (dupilumab), анти-IL-13 (lebrilumab, tralokinumab), анти-IL-4/IL-13 (pitakinra), анти-TNF- $\alpha$  (golimumab, etanercept), используется у взрослых с позитивным эффектом, однако должны быть специфические показания к их использованию, обоснованные с точки зрения патофизиологических аномалий.

Подходы к фармакотерапии атопического дерматита аналогичны (step-up и step-down; выделение больных с резистентными формами). Необходимо отметить повышенный интерес исследователей к системной терапии и соответственно поиску новых инновационных препаратов [36]. Проведен ряд клинических исследований с использованием моно-

клональных препаратов (анти-CD20-rituximab, анти-IL-5-mepolizumab, омализумаб), однако до настоящего времени их эффективность остается сомнительной и далека от ожидаемой. Вероятно, далеко не однозначные результаты применения моноклональных препаратов, в том числе и анти-IgE антител, у больных атопическим дерматитом связаны прежде всего с многокомпонентным патогенезом заболевания и преобладанием в определенные периоды тех или иных, зачастую теоретически антагонистичных механизмов. Более изучены и надежны препараты, оказывающие цитостатическое действие, — циклоспорин, азатиоприн, микрофенолят мофетил. Безусловно, заслуживают интереса результаты аллергенспецифической иммунотерапии в случае клинически значимой гиперчувствительности к клещам домашней пыли или березы [37].

Обратной стороной активного введения в фармакотерапию инновационных препаратов, в том числе моноклональных антител, является возникновение аллергических реакций к ним [38]. Жизненная необходимость биологических препаратов, даже в случае аллергических реакций к ним, обуславливает разработку методов десенсибилизации [39].

При ряде аллергических заболеваний (анафилаксия, энтероколит, индуцированный пищевыми белками и т.д.) адекватная помощь возможна только в случае своевременной постановки диагноза, а эффективность лечебно-профилактической помощи определяется, наряду с элиминационными мероприятиями, прежде всего максимально четко спланированными действиями. К сожалению, в Российской Федерации у детей задержка постановки диагноза пищевой анафилаксии в среднем составляет более 4 лет, а введение адреналина при купировании анафилактических реакций осуществляется только у 7% больных [40]. Столь очевидная гиподиагностика анафилаксии у детей и, как следствие, отсутствие адекватного лечения представляют угрозу жизни пациента.

Таким образом, на сегодня детская аллергология представляет собой динамично развивающуюся область медицины, которая быстро трансформирует теоретические достижения в клиническую практику и находится в центре внимания специалистов смежных областей здравоохранения. При этом социальная значимость детской аллергологии постоянно возрастает в связи с тенденцией к росту распространенности аллергических заболеваний, увеличением количества случаев, резистентных к терапии, значительными экономическими потерями, а также пониманием необходимости адекватного подхода к достижениям цивилизации. Перспективы развития детской аллергологии связаны с разработками «омик»-технологий; проведением «неангажированных» клинических исследований, в том числе проспективных; активным введением в практику биомаркеров; созданием

кооперированных клинико-молекулярных баз данных; взаимодействием специалистов в рамках между-

народных исследовательских проектов, позволяющих оптимизировать решение глобальных проблем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Renz H., von Mutius E., Brandtzaeg P. et al. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 2011; 12: 4: 273–277.
2. Jackson M. Allergy: The History of a Modern Malady Paperback. Chicago University Press 2006; 288.
3. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
4. Katz Y., Goldberg M.R., Rajuan N. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome in cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 3: 647–653.
5. Alley R.B., Berntsen T., Bindoff N.L. et al. Summary for policymakers. In: Solomon S., Qin D., Manning M. et al. Climate change 2007: The physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2007; 1–18.
6. Trenberth K.E., Jones P.D., Ambenje P. et al. Observations: surface and atmospheric climate change. In: Solomon S., Qin D., Manning M. et al. Climate change 2007: The physical science basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge, UK 2007; 235–336.
7. Ziska L.H., Caulfield F.A. Rising CO<sub>2</sub> and pollen production of common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*), a known allergy inducing species: implications for public health. *Aust J Plant Physiol* 2000; 27: 893–898.
8. Sicherer S.H., Munoz-Furlong A., Godbold J.H. et al. US prevalence of self reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322–1326.
9. Grundy J., Matthews S., Bateman B. et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 5: 784–789.
10. Mullins R.J. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995–2006. *Med J Aust* 2007; 186: 618–621.
11. Warner J.O. European Food Labelling Legislation — a nightmare for food manufacturers and allergy sufferers alike. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 1: 1–2.
12. EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Draft Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. *EFSA J* 2010; 8: 7: 1700.
13. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 67: 969–975.
14. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 6: 1333–1336.
15. Angelova-Fischer I., Hipler U.C., Bauer A. et al. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis — from laboratory parameters to clinical scores. *Br J Dermatol* 2006; 154: 6: 1112–1117.
16. Lee E.B., Kim K.W., Hong J.Y. et al. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 2 Pt2: 457–460.
17. Guan W., Zheng J., Gao Y. et al. Leukotriene D4 and methacholine bronchial provocation tests for identifying leukotrieneresponsiveness subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 332–338.
18. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636–645.
19. Castro-Rodriguez J.A. The necessity of having asthma predictive scores in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1311–1313.
20. Papi A., Contoli M., Adcock I.M. et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor kB and c-Jun N-terminal kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1075–1085.
21. Dreyfus D.H. Herpes virus infection and the microbiome. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1278–1286.
22. Radauer C., Nandy A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. *Allergy* 2014; 69: 413–419.
23. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 896–904.
24. Valenta R., Niespodziana K., Focke-Tejkl M. et al. Recombinant allergens: what does the future hold? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 4: 860–864.
25. Пампура А.Н., Колюкова Н.Г., Феденко Е.С. и др. Особенности диагностики сенсибилизации к фруктам семейства Розовых у детей с аллергическими заболеваниями. *Рос аллергол журн* 2012; 1: 66–72. (Pampura A.N., Konjukova N.G., Fedenko E.C. et al. Features of the diagnosis of sensitization to the fruits of the Rose family in children with allergic diseases. *Ros allergol zhurn* 2012; 1: 66–72.)
26. Silverberg J.I., Joks R., Durkin H.G. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* 2014; 69: 95–103.
27. Deckert S., Kopkow C., Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy* 2014; 69: 37–45.
28. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S. et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134–1143.
29. Camous X., Calbo S., Picard D., Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 730–735.
30. Simons E., To T., Moineddin R. et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 2: 201–207.
31. Flohr C., Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 56–61.
32. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8–160.
33. Курбачева О.М., Павлова К.С., Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли. *Рос аллергол журн* 2013; 5: 3–11. (Kurbacheva O.M., Pavlova K.E., Melnikova E.A. The modern view on the problem of sensitization to allergens of house dust mites. *Ros allergol zhurn* 2013; 5: 3–11.)

34. *Bush A., Pedersen S., Hedlin G. et al.* Pharmacological treatment of severe therapy-resistant asthma in children: what can be learnt from where? *Eur Res J* 2011; 38: 947–958.
35. *Sly P.D., Jones C.M.* New and future developments of therapy for asthma in children. In: Carlson KH, Gerritsen J, eds. *European Respiratory Monograph-Paediatric Asthma*. Sheffield, UK: European Respiratory Society 2012; 224–234.
36. *Simon D., Bieber T.* Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 46–55.
37. *Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O. et al.* Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110–117.
38. *Baldo B.A.* Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunol* 2013; 2: 10: 26333.
39. *Hong D.I., Dioun A.F.* Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 1: 13–19.
40. *Есакова Н.В., Пампура А.Н.* Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. *Рос аллергол журн* 2013; 5: 22–26. (Esakova N.V., Pampura A.N. Food anaphylaxis in children: a retrospective analysis of 53 cases. *Ros allergol zhurn* 2013; 5: 22–26.)

Поступила 06.10.14