А. В. Сукало, Г. Ф. Елиневская, В. А. Прилуцкая

АЛЛЕРГИЯ

У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

УДК 616-056.43-056.31
ББК 57.33
С89

Р е ц е н з е н т ы :
доктор медицинских наук, профессор В. Ф. Жерносек,
кандидат медицинских наук, доцент Т. В. Гнедько

Сукало, А. В.

С89 Аллергия у новорожденных детей / А. В. Сукало, Г. Ф. Елиневская, В. А. Прилуцкая. – Минск: Беларус. навука, 2013. – 138 с.

ISBN 978-985-08-1588-0.

Отражены современные представления о возможных механизмах развития аллергических заболеваний у новорожденных детей, представлены эпидемиология, факторы и группы риска формирования аллергии. Подробно описаны клинические проявления пищевой аллергии у новорожденных детей. Изложены современные представления о механизмах развития и проявлениях лекарственной аллергии. Представлены международные рекомендации по лечению аллергических проявлений у новорожденных. Особое внимание уделено вопросу первичной и вторичной профилактики аллергических заболеваний у новорожденных и детей грудного возраста в работе врача-педиатра и неонатолога.

Предназначено для врачей: педиатров, неонатологов, акушеров-гинекологов, аллергологов, студентов 5–6-го курса педиатрического факультета медицинских университетов.

УДК 616-056.43-056.31
ББК 57.33

ISBN 978-985-08-1588-0

© Сукало А. В., Елиневская Г. Ф., Прилуцкая В. А., 2013
© Оформление. РУП «Издательский дом «Беларуская навука», 2013

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергические заболевания в детском возрасте приобретают все более широкое распространение во всем мире, в том числе и в Республике Беларусь. Многие педиатры определяют аллергические болезни как «эпидемию века». Многолетние исследования позволили сделать серьезный прорыв в понимании генетических основ аллергии, механизмов патогенеза, выделить факторы риска, способствующие развитию аллергического процесса. Сообщества аллергологов и иммунологов развитых стран мира систематически разрабатывают руководства и национальные рекомендации по различным направлениям аллергологии. Достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении различных форм аллергических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита.

В то же время у врачей: неонатологов, педиатров амбулаторно-поликлинической сети не сформировалась еще необходимая аллергологическая настороженность в отношении детей неонатального периода. Это связано с тем, что клинические проявления такой патологии у новорожденных очень разнообразны, неспецифичны, зачастую напоминают инфекционную патологию или протекают на фоне последней. Сказывается также и недостаточная информированность педиатров в вопросах неонатальной аллергологии. Лишь работы последних лет содержат разделы, посвященные диагностике и первичной профилактике аллергических проявлений у новорожденных. В связи с этим авторы настоящего издания предприняли попытку систематизировать фрагментарные данные опубликованных литературных источников и свой клинический опыт в области неонатальной аллергологии.

В монографии отражены современные представления о возможных механизмах развития сенсибилизации и формирования «аллергического фенотипа» у плода и новорожденного на основе данных литературы и результатов собственных исследований.

Представлен анализ факторов риска формирования аллергии у новорожденных детей. изложены основные клинические проявления аллергии у новорожденных: аллергодерматозы, пищевая и лекарственная аллергия, представлена собственная классификация токсической эритемы новорожденных. Охарактеризованы основные методы аллергологического и иммунологического обследования младенцев: как доступные для выполнения в практическом звене здравоохранения, так и высокотехнологичные методики, которые могут быть выполнены в специализированных перинатальных центрах.

Указаны основные направления и методы лечения новорожденных с аллергическими проявлениями. Большое внимание уделено вопросам первичной и вторичной профилактики аллергии у детей в антенатальном и постнатальном периодах.

Для контроля уровня информированности в вопросах неонатальной аллергологии разработаны и представлены в монографии тест-контрольные задания и ситуационные задачи с эталонами правильных ответов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у 25–30% детей регистрируются аллергические реакции и болезни, причем их частота постоянно возрастает. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что реализация атопической наследственной предрасположенности в болезнь в большинстве случаев происходит в раннем возрасте, чаще в первые три года жизни ребенка. Научные исследования указывают, что дебют аллергии у 65% детей наблюдается на первом году жизни. Начавшись в раннем возрасте в виде атопического дерматита (АтД), атопия у детей может позднее трансформироваться в бронхиальную астму, аллергический ринит, поллиноз. В Республике Беларусь показатель заболеваемости АтД, по данным государственной статистической отчетности, в группе детей до 1 года составил в 2009 г. 1964,0 на 100 тыс. детского населения.

В настоящее время распространенность доказанных побочных реакций на пищевые продукты составляет от 6 до 8% у детей до 3-летнего возраста. Причем в популяционных исследованиях показано, что аллергия к коровьему молоку выявляется у 1,9–3,2% детей младшего возраста, а к аллергенам куриных яиц – у 2,6% (среди детей до 2,5 лет). В США диагноз аллергия к белкам коровьего молока (БКМ) подтверждается у 8% детей первого года жизни и у 2,5% детей второго года жизни. В доступной нам литературе не выявлено достоверных сведений о частоте различных видов аллергических проявлений у новорожденных детей, хотя формирование аллергии начинается еще антенатально и в периоде новорожденности. Чаще всего у новорожденных регистрируется пищевая аллергия (ПА) в связи с тенденцией к раннему введению докорма молочными смесями. Согласно недавнему многоцентровому исследованию, проведенному в Японии, распространенность аллергии к БКМ составляет 0,21% у новорожденных и 0,35% у недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г).

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Аллергия является мультифакториальным состоянием, обусловленным множеством внешнесредовых и генетических факторов. Наследственная предрасположенность к атопии связана с полигенным наследованием, известно более 20 генов, участвующих в развитии атопии. Однако до настоящего времени не идентифицирован ни один генетический маркер, который бы точно предсказывал вероятность развития конкретного аллергического заболевания. Доказана лишь возможность наследования определенного типа иммунного ответа, который может фенотипически проявиться несколькими атопическими заболеваниями в различные возрастные периоды. Имеются доказательства участия в формировании атопии генов хромосомы 6 – гены гистосовместимости II класса – DR и DQ. В хромосоме 11 локализуется ген FcεRI, определяющий реакцию взаимодействия аллергена с фиксированными на тучных клетках IgE-антителами. В хромосоме 5 находится кластер цитокиновых генов, в том числе ИЛ4, одного из ключевых факторов, контролирующих развитие аллергии. К генам аллергии относится также ген β-цепи рецепторов для ИЛ4, ИЛ9, ИЛ13, хемокинов факторов хемотаксиса эозинофилов (RANTES), β-адренорецепторов, триптазы тучных клеток, β-цепи Т-клеточного рецептора. Генетические факторы обусловливают преобладание дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов второго типа (Th2) с последующей секрецией ими цитокинов ИЛ4 и ИЛ5, отвечающих за синтез основного маркера атопии – иммуноглобулина Е (IgE), экспрессию рецепторов для этих цитокинов (CD124 и CD125), молекул активации синтеза IgE (CD23 и др.), гиперреактивности бронхов.

В полигенном наследовании атопии определенную роль играет недостаточная активность Т-супрессоров, сдерживающих избыточный синтез IgE. В последние годы начаты исследования по изучению роли полиморфизма генов распознающих рецепторов врожденного иммунитета в развитии аллергических заболеваний. Выявлена связь таких заболеваний, как атопический дерматит и бронхиальная астма, с полиморфизмом генов Toll-подобных рецепторов, распознающих антиген (TLR2, TLR6, TLR9). Установлено также, что развитию аллергодерматозов и бронхиальной астмы способствует мутация гена, кодирующего белок филлагрин, обеспечивающий плотность эпидермального барьера. Повышение проницаемости эпидермиса может быть первопричиной чрезкожной сенсибилизации пищевыми и аэроаллергенами. В то же время единственным достоверным фактором, позволяющим выделять детей с высокой степенью риска развития аллергии, остается наследственно отягощенный анамнез. Установлено, что при наличии атопического заболевания у одного из родителей вероятность развития аллергии составляет 30%, а у обоих родителей – 60–70% (табл. 1).

Таблица 1. **Риск развития аллергических заболеваний при отягощенном семейном анамнезе** (Жерносек, Дюбкова, 2003; Смолкин, Балаболкин, Маркова, 2010)

Семейный анамнез	Риск, %
Оба родителя «атопики» с разными аллергическими заболеваниями	40–60
Оба родителя «атопики» с одинаковыми аллергическими заболеваниями	50–80
Один родитель «атопик»	20–40
Один из родственников с атопией	25–35
Отрицательный по атопии семейный анамнез	5–16

Помимо генетической предрасположенности существенное значение в формировании аллергической реактивности имеют различные внешнесредовые факторы. Аллергические реакции являются результатом активации иммунной системы под воз-

действием большого количества антигенных субстанций, являющихся поликомпонентными соединениями, содержащими не только белки, но и сахара, липиды, нуклеиновые кислоты и их соединения. Неблагоприятные факторы начинают действовать уже в антенатальном периоде и в периоде новорожденности, способствуя формированию «атопического фенотипа».

Развитию внутриутробной сенсибилизации плода могут способствовать:

избыточное употребление беременной женщиной продуктов питания с высоким сенсибилизирующим потенциалом (молоко, рыба, яйца, орехи, цитрусовые, мед, клубника и др.), а также продуктов с избыточным содержанием консервантов, красителей, вкусовых добавок и т. д., особенно в первые шесть месяцев беременности;

курение матери во время беременности и пассивное курение, способствующие индукции синтеза IgE химическими соединениями, входящими в состав табака;

воздействие лекарственных препаратов, особенно антибиотиков (АБ), назначаемых беременной по поводу острых и хронических воспалительных заболеваний;

острые респираторные инфекции, перенесенные во время беременности, активирующие синтез IgE-антител путем изменения баланса Th1/Th2-систем с активацией Th2-цитокинового ответа;

воздействие реактивных химических соединений на организм беременной при работе на химических предприятиях или химических лабораториях, а также побочных продуктов промышленных предприятий и транспорта.

Усилению внутриутробной сенсибилизации и формированию гиперэргической реактивности у плода способствует осложненное течение беременности и родов. При гестозах развивается сенсибилизация как матери, так и плода, при этом в плаценте возникают иммунопатологические реакции, вызывающие нарушение кровообращения и гипоксию плода. Причиной внутриматочной гипоксии и сенсибилизации плода могут быть сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания у матери, угроза прерывания беременности, осложненные роды (слабость родовой деятельности, стремительные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, родостимуляция, родоразрешение с помощью операции

кесарево сечение). Способствуют внутриутробной сенсибилизации ожирение у матери и гестационный сахарный диабет. Лабораторным подтверждением внутриутробной сенсибилизации плода может быть повышение уровня IgE в пуповинной крови.

Неблагоприятные антенатальные воздействия сочетаются с такими факторами риска у новорожденных, как асфиксия при рождении, перинатальная энцефалопатия, задержка внутриутробного роста (ЗВУР), недоношенность, морфофункциональная незрелость и избыточная масса тела при рождении. У недоношенных детей существенное значение для развития в последующем гиперреактивности бронхов имеет бронхолегочная дисплазия.

Аллергические проявления в неонатальном периоде чаще всего обусловлены пищевой аллергией к белкам коровьего молока и куриных яиц, реже к рыбе, пшенице и соевым бобам. Развитию аллергии к белкам коровьего молока у детей способствует антенатальная сенсибилизация, кормление новорожденного в роддоме стандартными заменителями грудного молока, ранний перевод ребенка на смешанное и искусственное вскармливание смесями на основе коровьего молока, постнатальная сенсибилизация другими аллергенами (бытовыми, пищевыми, лекарственными).

Существенным фактором риска развития аллергических заболеваний является сенсибилизация к лекарственным препаратам, обусловленная широким, не всегда оправданным использованием антибактериальной терапии, и полипрагмазия. Риск развития лекарственной аллергии особенно высок у недоношенных детей при повторных и длительных курсах антибиотикотерапии.

Загрязнение воздушной среды в жилых помещениях, проживание младенца в старых, сырых домах, густонаселенных квартирах со старой мебелью, обилием ковров и других коллекторов пыли способствует развитию сенсибилизации к антигенам домашней пыли и пылевым клещам. При содержании в доме животных возможно развитие сенсибилизации к белкам их шерсти, слюны и секрета сальных желез. Наибольшей сенсибилизирующей активностью обладают антигены кошек. Аллергенные свойства имеют также антигены пера птиц, грызунов и тараканов. В то же время современные строительные технологии с использованием стеклопакетов, застекленных лоджий, сни-

жающие возможность газообмена внутри помещений, способствуют загрязнению воздушной среды. Использование в строительстве и отделке помещений материалов, содержащих формальдегид и выделяющих фтолаты и изоцианиды (пенистые материалы, ковровые покрытия, линолеум, ламинат, лаки, краски, фанера клеевая и др.), также может приводить к формированию аллергии с первых месяцев жизни ребенка. Серьезным фактором развития гиперреактивности иммунной системы и в постнатальном периоде остается пассивное курение.

Значительное влияние на развитие аллергии у детей раннего возраста оказывает сенсибилизация к грибам. В периоде новорожденности наибольшее значение имеют грибы *Candida*, которые являются составной частью нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек, но при повреждении последних обладают выраженной антигенной активностью. По данным ряда исследований, при атопическом дерматите (АтД) сенсибилизация к аллергенам *Candida* составляет 85%. В развитии АтД существенное значение имеет сенсибилизация к *Staphylococcus aureus*. Выявлена прямая корреляционная связь между степенью контаминации кожи *Staphylococcus aureus*, уровнем IgE в сыворотке крови и тяжестью воспалительного процесса на коже.

Дисбаланс микробиоценоза кишечника с дефицитом бифидобактерий и увеличением уровня условно-патогенной флоры способствует развитию сенсибилизации к пищевым и бактериальным антигенам.

Одной из причин возникновения кожной аллергии у младенцев может быть аллергия к латексу, получаемому из каучукового сока. К факторам риска развития сенсибилизации к латексу относятся длительное пребывание детей в больничных учреждениях, особенно в хирургических и реанимационных отделениях, где происходит контакт через кожу и слизистые оболочки с резиновыми перчатками медперсонала, резиновыми катетерами и сосками из латекса.

В последние годы довольно часто встречается контактный пеленочный дерматит на фоне использования подгузников из распушенной целлюлозы, обусловленный как гиперчувствительностью к химическим факторам (целлюлозе, компонентам мочи и кала), так и бактериальной аллергией (к грибам и микроорганизмам).

Вирусная инфекция может рассматриваться как одна из причин формирования атопии при наследственной предрасположенности. Снижение супрессорной функции Т-лимфоцитов на фоне вирусной инфекции способствует пролиферации В-лимфоцитов, синтезирующих IgE с выработкой IgE-антител на антиген вирусов. Образующиеся антитела (АТ) способны фиксироваться на тучных клетках и затем взаимодействовать с вирусным антигеном, стимулируя образование медиаторов аллергии, способствующих обструкции дыхательных путей. Данная реакции доказана при респираторно-синцитиальной инфекции, парагриппе и риновирусной инфекции.

Таким образом, воздействие на ребенка с наследственной предрасположенностью к атопии в антенатальном и неонатальном периодах многих сенсибилизирующих факторов способствует формированию аллергического (атопического) фенотипа и раннему дебюту аллергических заболеваний.

В то же время в ряде научных исследований высказывается мнение, что контакт детей раннего возраста с большим количеством аллергенов способен предотвращать развитие аллергических заболеваний более эффективно, чем элиминация их из окружающей среды. Высокие дозы аллергенов могут способствовать усилению синтеза защитных антител (иммуноглобулинов G – IgG) и созданию адекватного баланса Th1 и Th2 систем иммунного ответа. Кроме того, известно, что у плодов и новорожденных в раннем неонатальном периоде, при малом количестве и функциональной незрелости иммунокомпетентных клеток, небольшие дозы антигена могут вызвать состояние иммунологической толерантности, а не аллергии.

На состояние иммунной системы плода и новорожденного, в том числе и формирование гиперэргической реактивности, большое влияние помимо гуморального иммунитета оказывает так называемый мукозальный иммунитет – система лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (GALT-система), в основном желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 1, см. вклейку), которая секретирует иммуноглобулин А (IgA), элиминирующий антигены на поверхности слизистых оболочек.

Этот иммуноглобулин в отличие от сывороточного IgA имеет специфический секреторный компонент (J-цепь), предохраняющий его от действия протеолитических ферментов. У плодов мукозальный иммунитет начинает функционировать с третьего триместра беременности, но иммунная функция GALT обеспечивается в основном собственными иммуноглобулином М (IgM) и IgG материнского происхождения. IgM, как и секреторный иммуноглобулин А (sIgA), имеет J-цепь, но эффективность его значительно ниже. IgA определяется в секрете кишечной стенки после 10-го дня жизни. Повышению синтеза sIgA способствует увеличение антигенной нагрузки на организм ребенка. Заглатывание иммуноглобулинов и антигенов с амниотической жидкостью еще во внутриутробном периоде способствует развитию GALT, которая затем стимулируется во время родов при контакте с микрофлорой родовых путей матери. Поэтому дети, рожденные с помощью кесарева сечения, имеют значительно более высокий риск развития пищевой аллергии особенно при наследственной предрасположенности к атопии. К атрофии GALT и нарушению ее функции приводят также длительное парентеральное питание и дисбиоз кишечника.

Еще одним фактором риска развития энтеральной сенсибилизации является высокая проницаемость кишечной стенки. У плодов кишечник начинает функционировать с 15–20-й недели гестации. При этом отмечается высокая проницаемость кишечной стенки, так как плод помимо трансплацентарного питания получает дополнительно амниотрофное за счет заглатывания околоплодной жидкости. После рождения происходит значительное уменьшение проницаемости кишечной стенки, «закрытие кишечника», но у части детей этот процесс может затягиваться до двухлетнего возраста. Одной из причин может быть медленная замена IgM на синтез IgA в секрете кишечной стенки.

Таким образом, в зависимости от активности GALT, уровня секреции IgA и степени проницаемости кишечной стенки у новорожденных может развиться как состояние толерантности к антигенам, так и формирование гиперэргической реактивности (при проникновении через порозную стенку нерасщепленных белков).

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 3

Введение 5

Определение понятий 7

Эпидемиология 8

Факторы риска развития аллергии у новорожденных детей 9

Механизмы формирования и патогенез аллергических реакций 16

Кожные аллергические проявления у новорожденных детей 29

Пищевая аллергия 41

Лекарственная аллергия 48

Диагностика аллергических проявлений у детей периода новорожденности 55

Принципы лечения аллергических проявлений у новорожденных детей 64

Профилактика 76

Тесты 89

Ситуационные задачи для самоконтроля 98

Эталоны ответов к ситуационным задачам 103

Литература 104

Приложения 111

Приложение 1 111

Приложение 2 113