

А.Е.Богорад

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

A ROLE OF GENETIC FACTORS FOR BRONCHIAL ASTHMA OCCURRENCE IN CHILDREN

A.E.Bogorad

Summary

We assessed a contribution of genetic factors to the bronchial asthma development in children basing on the genealogy analysis of 302 asthmatic children. It was demonstrated that the inherited factors play the principal role in the disease occurrence providing by the additive action of polygens.

The genetic predisposing markers of bronchial asthma were revealed in Russian children (alleles HLA DRB1) and their distribution was investigated in the families burdened by the disease. This information could be used to form the high-risk groups for the bronchial asthma development and to predict its occurrence in the families.

Резюме

На основе анализа родословных 302 детей с бронхиальной астмой проведена оценка вклада генетических факторов в развитие заболевания у детей; показано, что наследственным факторам принадлежит определяющая роль в формировании болезни, при этом генетическая составляющая обеспечивается преимущественно за счет аддитивного действия полигенов.

Выявлены генетические маркеры предрасположенности к развитию бронхиальной астмы и ее отдельных форм у детей российской популяции (аллели HLA DRB1), изучен характер распределения этих маркеров в семьях с накоплением заболевания, что может быть использовано для выявления групп повышенного риска развития болезни, а также ее прогнозирования в семьях.

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных в популяции заболеваний. В детском возрасте ее частота варьирует в различных странах и составляет от 2 до 10% [1]. По данным Американской академии педиатрии, уровень распространенности астмы в детской популяции с 1980 по 1989 г. вырос на 29% [2]. Отмечены увеличение числа больных, требующих госпитализации, а также рост показателей смертности детей от астмы [3,4]. Подобные тенденции объясняют широкий интерес к исследованиям, касающимся основ формирования заболевания, результаты которых могут привести к повышению эффективности его профилактики и лечения.

Установлено, что факторы, детерминирующие развитие бронхиальной астмы, отличаются многообразием и могут быть объединены в 2 большие группы — генетические и средовые [5-7].

Все работы, посвященные генетическим проблемам бронхиальной астмы, в конечном итоге имели своей целью установление типа наследования и выяснение роли отдельных генов в передаче заболевания. Исследования проводили по 3 основным направлениям — изучение семей, близнецов и популяций.

Более чем за 100-летнюю историю изучения этого вопроса обсуждались различные модели наследования заболевания — моногенные (аутосомно рецессивная и доминантная), полигенные, сцепленные с половыми хромосомами [8,9]. Вместе с тем в ходе исследований постепенно стало ясно, что сложные механизмы наследования астмы (как и атопии) не могут быть объяснены простой (моногенной) моделью; появление клинических симптомов болезни является результатом действия средовых факторов на предрасположенных индивидуумов [11].

Большинство современных исследователей генетический компонент бронхиальной астмы рассматривают как полигенную систему с комплексным эффектом отдельных генов, каждый из которых в отдельности не способен (или крайне редко способен) вызвать болезнь [12,13]. Таким образом, бронхиальная астма, как и многие распространенные в популяции заболевания [14], рассматривается как полигенная болезнь с наследственной предрасположенностью или как мультифакториальная болезнь. Для этой группы заболеваний характерны следующие признаки, сформулированные еще в 1969 г. *C.O.Carter* [15]: а) относительно

высокая частота болезни в популяции и в то же время значительная семейная подверженность; б) наличие патогенетических и ассоциированных маркеров предрасположения; в) хроническое течение и наличие форм, образующих непрерывный ряд проявлений от ярко выраженных до субклинических — так называемый клинический континуум; г) более раннее начало и утяжеление клинических симптомов в нисходящих поколениях семьи; д) относительно невысокая (в сравнении с моногенными болезнями) конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов (не более 60%); е) повышенный риск повторного рождения предрасположенных к болезни детей с появлением каждого последующего пораженного болезнью ребенка; ж) однотипность проявлений болезни у больного ребенка и ближайших родственников, что отражает коэффициент наследуемости, превышающий 50–60%; з) несоответствие закономерностей наследования болезни простым менделевским моделям (доминантное, рецессивное и др.).

Характер семейного накопления для большинства болезней с наследственной предрасположенностью лучше всего объясняется с позиций аддитивного взаимодействия нескольких генов и факторов среды, т.е. каждое заболевание представляет собой генетически гетерогенную патологию. Это в полной мере может быть отнесено к бронхиальной астме и объясняет крайне сложный генетический анализ этого заболевания [16,17].

Целью генетического анализа в рамках полигенной модели является разделение общей фенотипической дисперсии (фенотипического разнообразия) заболевания на генетическую и средовую компоненты [14]. Вклад наследственных факторов при мультифакториальных заболеваниях оценивается на основе предложенной в конце 60-х годов *J.H. Edwards* и *D.S. Falconer* [18,19] в модификации *C. Smith* [20] "пороговой" модели подверженности. При помощи коэффициента наследуемости заболевания (h^2) можно получить количественную характеристику его генетической составляющей в процентах от суммарного действия всех (генотипических и средовых) факторов, принимаемых за 100%.

Согласно "пороговой" модели, кривая подверженности заболеванию имеет нормальное распределение как в общей популяции, так и среди родственников пробандов, но при этом для родственников пробандов она смещена вправо, так как последние имеют более высокий, чем в популяции, уровень средней подверженности [21]. Точка на кривой, за которой все индивидуумы имеют проявления болезни, является "порогом" подверженности. В общей популяции пропорция индивидуумов за пороговым значением отражает частоту заболевания в популяции, а среди родственников пробандов — семейную частоту. Основу современного клинко-генеалогического анализа бронхиальной астмы составляет рассмотрение корреляций между родственниками по подверженно-

сти заболеванию [22]. По сути, наследуемость — отношение фенотипической корреляции между родственниками к их генетической корреляции, определяемой долей общих генов, — коэффициентом родства. В работах некоторых авторов, посвященных изучению коэффициента наследуемости астмы, значения этого показателя (h^2) в среднем колеблются в интервале от 50 до 70% [23–25]. В других публикациях приводятся более высокие показатели — порядка 80% [21]. Следует, однако, заметить, что в большинстве исследований проводился анализ популяции взрослых больных, исходя из особенностей клиники и классификации, а также существовавшего ранее определения бронхиальной астмы, учитывавшего в качестве основного признака заболевания повторные приступы удушья. Вместе с тем в настоящее время подходы к определению заболевания, его патогенезу претерпели существенные изменения [26].

Достижения в области исследования важнейших механизмов развития астмы позволили сформулировать новую концепцию патогенеза заболевания, согласно которой в основе клинических проявлений болезни лежит хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей [27]. У детей бронхиальная астма в абсолютном большинстве случаев формируется на основе атопии [28], которая, как известно, характеризуется более значительным вкладом наследственных факторов [29].

Наряду с повышенной выработкой общего IgE у детей с атопией выявляются признаки специфической сенсибилизации к распространенным аллергенам внешней среды. При этом процесс иммунного ответа на аллергены обеспечивается продуктами генов HLA II класса (HLA-D) [8]. Благодаря высокому полиморфизму, система генов HLA осуществляет взаимодействие организма с факторами внешней среды и одновременно отражает особенности генетической регуляции атопического процесса [30]. Это позволяет рассматривать гены, кодирующие продукты HLA II класса (HLA-D), в качестве генетических маркеров заболевания. Современные молекулярно-генетические методы предоставляют возможность изучения этих генов на основе полимеразной цепной реакции [31].

Несмотря на значительное число исследований, проблема наследственности при бронхиальной астме продолжает оставаться одной из наиболее актуальных. До настоящего времени недостаточно освещены вопросы количественной оценки вклада генетических факторов в развитие заболевания. Неполностью изучены патогенетические маркеры, участвующие в реализации наследственной предрасположенности при бронхиальной астме. Между тем установление ассоциации болезни с определенными генетическими маркерами (аллелями HLA II) может способствовать выявлению лиц, входящих в группу повышенного риска по формированию заболевания, развитию его тяжелых форм. В связи с изложенным, определение соотношения вклада генетических и средовых факто-

ров в развитие бронхиальной астмы и выявление иммуногенетических маркеров предрасположенности к заболеванию, особенно при изучении отдельных семей, является весьма актуальным.

Для установления соотносительного вклада наследственных и внешнесредовых факторов в формирование бронхиальной астмы у детей нами были обобщены результаты наблюдения и анализа медицинской документации 302 детей (214 мальчиков и 88 девочек в возрасте от 9 мес до 15 лет), больных бронхиальной астмой, лечившихся в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ в 1995–1999 гг.

У 153 детей из числа обследованных клинические проявления бронхиальной астмы сочетались с другими атопическими заболеваниями — атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, поллинозом. У 13 пациентов атопическая бронхиальная астма сочеталась с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Тяжесть заболевания у наблюдавшихся детей определялась частотой, характером и продолжительностью приступов, а также наличием и выраженностью изменений со стороны различных органов и систем организма. Тяжелую бронхиальную астму имели 56,6% детей (171 ребенок), среднетяжелую — 43,4% (131 ребенок).

Среди обследованных детей 254 (84,1%) ребенка имели наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям (в том числе по бронхиальной астме). Частота семейных случаев бронхиальной астмы составила 71,2%, частота спорадических случаев — 28,8% ($p < 0,001$).

У родственников I степени родства детей обследованной выборки частота бронхиальной астмы (у 21%) и всех атопических заболеваний (у 40,4%) была достоверно ($p < 0,001$) выше частоты этих заболеваний у родственников II степени родства (у 11,6 и у 20,7% соответственно).

Установлена более высокая частота бронхиальной астмы и всех атопических заболеваний у родственников обследованных детей по линии матери в сравнении с линией отца ($p < 0,05$). Это совпадает с наблюдениями *Moffatt* [32], а также подтверждается результатами ряда молекулярно-генетических исследований астмы и атопии [33,34], объясняющими этот феномен эффектом отцовского генного импринтинга и преимущественной передачей материнских генов.

Вклад генетических факторов в формирование бронхиальной астмы, определенный на основании показателя наследуемости (h^2), составил $73,17 \pm 4,25\%$. Этот результат был близок к значениям h^2 , полученным другими исследователями, и соответствовал наблюдаемому при мультифакториальных заболеваниях (50–60% и выше по *C.O.Carter*).

Вместе с тем известно, что h^2 лишь частично отражает долю наследственных факторов в развитии болезни, преимущественно аддитивную генетическую компоненту, обеспечиваемую действием полиге-

нов. Более точная количественная характеристика вклада генетических факторов в формирование заболевания может быть получена при компонентном разложении общей фенотипической дисперсии подверженности бронхиальной астме (рис.1).

Согласно полученным результатам, суммарный вклад генетических факторов в развитие заболевания составил 82,2%; при этом значение аддитивной генетической компоненты дисперсии (V_a) составило $74,2 \pm 5,84\%$ и оказалось очень близким к величине коэффициента наследуемости ($73,17 \pm 4,25\%$). Эти данные подтверждают положение о том, что h^2 отражает преимущественно аддитивную составляющую в общем вкладе генетических факторов. Величина доминантной генетической компоненты дисперсии (V_d), составившая $8 \pm 30,5\%$, позволяет с большой определенностью говорить о наличии эффекта "главного" гена, на роль которого могут в первую очередь претендовать локусы, ответственные за продукцию высокого уровня базального IgE [29]. На долю совокупной средовой компоненты (V_{cp}) приходится 17,8%.

Таким образом, данные генетико-статистического анализа обследованной выборки детей продемонстрировали адекватность взгляда на бронхиальную астму как на мультифакториальное заболевание, в формировании которого определяющая роль принадлежит наследственным факторам. Последние, согласно полученным результатам, преимущественно представлены сочетанием эффектов различных генов. Полученная величина совокупной средовой составляющей демонстрирует значимость вклада внешнесредовых факторов в формирование бронхиальной астмы у детей.

Известно, что для болезней с наследственной предрасположенностью характерно влияние наследственной отягощенности на возраст детей к началу заболевания и его тяжесть [35]. Среди наблюдавшихся больных 55% (167 детей) заболели бронхиальной астмой до 3-летнего возраста, тогда как только 6,3% (19 детей) заболели в возрасте старше 8 лет ($p < 0,001$). При этом установлено, что фактором, достоверно определяющим более раннее начало заболевания у детей ($p = 0,009$), являлось наличие бронхиальной астмы у сибсов.

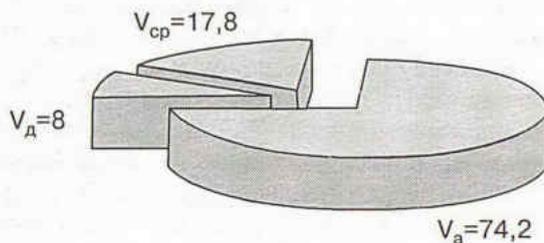


Рис.1. Компонентное разложение (в %) общей фенотипической дисперсии подверженности бронхиальной астме.

V_a — аддитивная генетическая компонента дисперсии,
 V_d — доминантная генетическая компонента дисперсии,
 V_{cp} — средовая компонента дисперсии.

Анализ влияния наследственной отягощенности на тяжесть бронхиальной астмы выявил зависимость тяжести заболевания у детей от наличия бронхиальной астмы у их родителей ($p < 0,05$) в сравнении с другими группами родственников. Тяжелая бронхиальная астма достоверно чаще ($p < 0,025$) отмечалась у наблюдавшихся детей при наличии этого заболевания у матери, чем при болезни отца. Когда астмой страдали оба родителя, в абсолютном большинстве случаев бронхиальная астма была тяжелой.

В ряду доказательств наследственной предрасположенности при мультифакториальных болезнях существенная роль принадлежит изучению ассоциации заболевания с полиморфными генетическими маркерами [14,36,37]. В этом отношении система генов главного комплекса гистосовместимости и, в частности, гены HLA-DR представляют особый интерес, учитывая их непосредственное участие в патогенезе воспалительных изменений, лежащих в основе клинических проявлений заболевания.

Результаты исследований ассоциации бронхиальной астмы с различными HLA-маркерами имеют разноречивый характер. Это может объясняться не только различием применяемых методов (серологический или ДНК-типирование), подходами к отбору обследуемых контингентов (верификация диагноза), но и (в первую очередь) имеющимися различиями в частоте отдельных антигенов (аллелей, когда речь идет о ДНК-генотипировании) в различных популяциях [38]. В отечественной литературе данные по исследованию ассоциации бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний с антигенами HLA немногочисленны [39–42]. Приводимые результаты затруднительно сравнивать между собой, поскольку они получены в основном для различных популяций и выполнены с применением серологических методов. Среди зарубежных исследований последнего времени имеет особый интерес работа *V. Stephan и соавт.* [43], которые, изучая участие молекул HLA-II в регуляции ответа на клещевой аллерген *Der.p.1* (главный эпитоп аллергена клеща домашней пыли *Dermatofagoides pteronissinus*), пришли к заключению об отсутствии различий в частоте аллелей HLA-D у детей с сенсibilизацией к клещевому антигену и без нее. Вместе с тем была выявлена положительная ассоциация отдельных гаплотипов (DRB1*03, DRB1*11, DRB1*02/04) с наличием у детей атопических заболеваний. На этом основании авторы сделали вывод о значимости определенных HLA-II гаплотипов в качестве предикторов атопических заболеваний [43]. При сравнительном исследовании HLA-II-профилей у больных китайской популяции с различными нозологическими формами заболеваний легких (бронхиальная астма и хронический бронхит) установлено существенное повышение частоты определенных аллелей DRB1 (DRB1*15) у больных бронхиальной астмой в отличие от других заболеваний легких [44]. Имеются указания на наличие ассоциации HLA-мар-

керов с "профессиональной" астмой, возникающей у контактирующих с толуэндиизоцианатом [45], являющимся одной из причин астмы у индивидуумов с латексной аллергией [46]. Представленные данные убедительно свидетельствуют о большей подверженности развитию бронхиальной астмы носителей отдельных аллелей и гаплотипов HLA среди всех индивидуумов, имеющих контакт с определенным промышленным аллергеном.

Нами был изучен характер распределения аллелей локуса HLA-DRB1 у 46 детей с бронхиальной астмой и в ряде семей с "накоплением" заболевания. Исследования аллелей HLA проводили методом PCR-SSP в лаборатории "ДНК-Технология" Института иммунологии Минздрава РФ. При этом было отмечено, что с наибольшей частотой в группе больных бронхиальной астмой детей встречались аллели DRB1*04, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*15. Достоверно высокие показатели относительного риска были выявлены для аллелей HLA-DRB1*04 ($RR=1,9$; $p < 0,025$), HLA-DRB1*15 ($RR=1,85$; $p < 0,025$) (рис.2).

Эти аллели могут рассматриваться в качестве маркеров бронхиальной астмы у детей российской популяции. Риск развития заболевания для носителей этих аллелей в 1,9 и 1,85 раза соответственно превышает таковой в популяции. Полученные данные совпадают с результатами ряда авторов, продемонстрировавших наличие положительной ассоциации аллелей DRB1*15 и DRB1*04 с бронхиальной астмой и атопией [47,48].

При разделении больных на группы согласно тяжести бронхиальной астмы установлена ассоциация маркера DRB1*15 ($RR=2,75$; $p < 0,001$) со среднетяжелой, а DRB1*04 ($RR=2,65$; $p < 0,001$) — с тяжелой

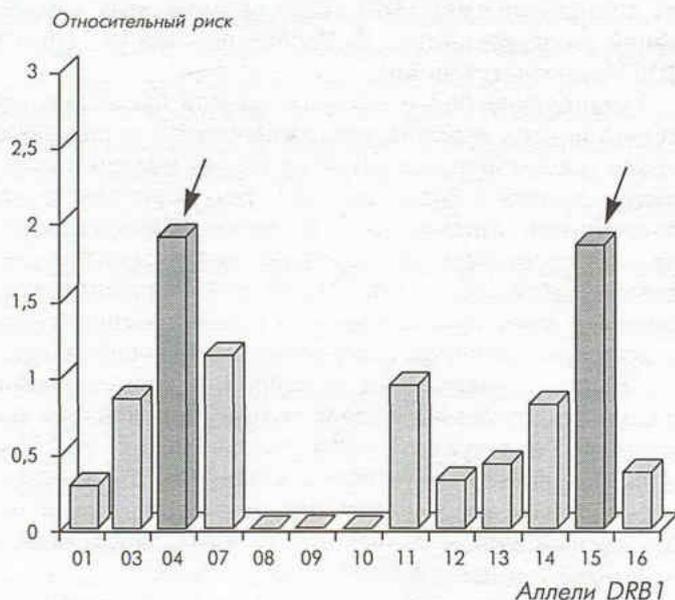


Рис.2. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей ($n=46$) с бронхиальной астмой. Темный столбец — достоверно высокие значения показателей относительного риска — здесь и на рис.3, 4.

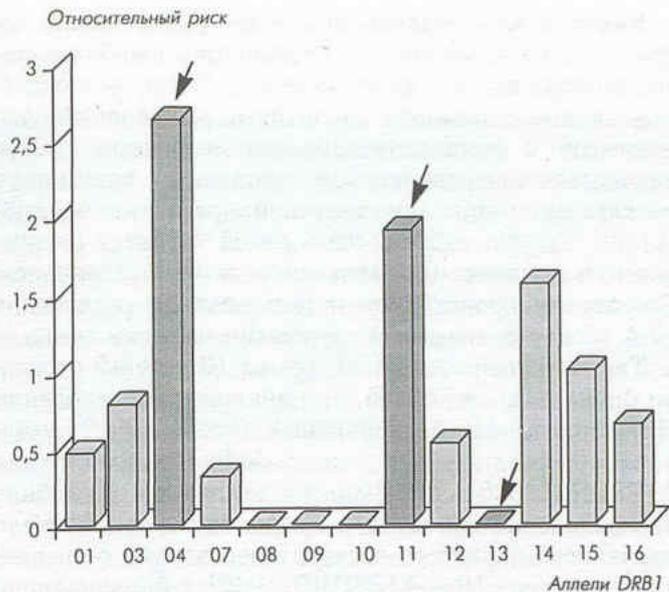


Рис.3. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей (n=24) с тяжелой бронхиальной астмой.

бронхиальной астмой. В дополнение к выявленным аллелям обнаружена ассоциация тяжелой астмы с аллелем DRB1*11 ($RR=1,98$; $p<0,05$). Отмечено также, что аллель DRB1*13 не встречался ни у одного больного с тяжелой бронхиальной астмой ($RR=0,01$; $p<0,025$) (рис.3). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [49,50].

Выявленные ассоциации указывают на то, что наследственная предрасположенность при бронхиальной астме реализуется с участием отдельных аллелей комплекса HLA. Особенности генетической регуляции лежащего в основе заболевания аллергического воспаления могут объяснять установленные нами различия в частоте аллелей HLA-DRB1 при различной тяжести заболевания. Так, по данным *M.F.Moffatt* и *W.O.C.M.Cookson* [51], установлено сцепленное наследование отдельных аллелей HLA-DRB1 с высокосекреторными аллельными вариантами гена фактора некроза опухолей α . Последний, как известно, является активной провоспалительной молекулой, способствующей персистирующему течению воспаления бронхиальной стенки, что в конечном итоге может привести к развитию субэпителиального фиброза, характерного для больных с тяжелой бронхиальной астмой [52].

Патогенетическая роль продуктов аллелей HLA-D реализуется, как известно, на этапе презентации антигена (аллергена) клеткам иммунной системы. Они принимают непосредственное участие во взаимодействии сенсibilизированного организма с внешней средой. В этой связи нами было проведено сопоставление характера специфической сенсibilизации и отдельных аллелей HLA-DRB1 у обследованных детей.

У абсолютного большинства (77,5%) больных отмечалась поливалентная сенсibilизация. Это позволяло заключить, что каждый из HLA-DRB1-аллелей,

выявленных с повышенной частотой в группе обследованных детей, не отражал гиперчувствительности к какому-либо причинно-значимому аллергену. Более вероятным представлялось, что "маркерные" аллели определяли предрасположенность к формированию атопического фенотипа. Иными словами, носители частотных аллелей предрасположены к развитию заболевания, а не к определенному виду сенсibilизации. Такая позиция разделяется и другими авторами [43,53].

Нами также было проведено изучение распределения HLA-гаплотипов в семьях с множественными случаями бронхиальной астмы. Во всех обследованных семьях среди больных детей отмечено увеличение частоты пар sibсов с повторяющимися гаплотипами. Пары с хотя бы одним повторяющимся гаплотипом составляли 85% от всех больных, что превышало величину, ожидаемую теоретически в соответствии с независимым менделевским расщеплением [54]. Полученный результат подтверждал участие генов HLA в реализации наследственной предрасположенности к бронхиальной астме у детей.

Проведенное в семьях исследование характера HLA-гаплотипов у больных позволило выявить в их составе аллели, наиболее часто встречавшиеся у детей с бронхиальной астмой.

Так, в одной семье (А.), где бронхиальной астмой страдали все 6 детей, результаты HLA-типирования (табл.1) продемонстрировали, что выявленные у больных HLA-D-гаплотипы содержали в различных сочетаниях аллели DRB1*07, 11, 15, для которых ранее была установлена положительная ассоциация с бронхиальной астмой. Существенным представлялся

Таблица 1

Результаты HLA-типирования семьи А.

Больные дети	Родители
Дочь, 15 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	Мать DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601
Дочь, 10 лет DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	
Дочь, 8 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301	Отец DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8
Сын, 4,5 года DRB1*07DQA1*0201DQB10201 DRB1*11DQA1*0501DQB10301	
Сын, 4,5 года DRB1*15DQA1*0103DQB1*0601 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	
Сын, 2,5 года DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8	

Таблица 2

Результаты HLA-типирования семьи З.

Больные дети	Родители	Здоровые дети
Дочь, 1,5 года A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13	Отец A3B18DRB1*13 A9B12DRB1*07	Сын, 9 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13
Сын, 2,5 года A1B8DRB1*0301 A9B12DRB1*07		Сын, 11 лет A2B12DRB1*12 A9B12DRB1*07
Сын, 2,5 года A1B8DRB1*0301 A9B12DRB1*07	Мать A1B8DRB1*0301 A2B12DRB1*12	Сын, 12 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13
Сын, 7 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13		Сын, 19 лет A2B12DRB1*12 A9B12DRB1*07
Сын, 14 лет A1B8DRB1*0301 A3B18DRB1*13		Сын, 21 год A2B12DRB1*12 A3B18DRB1*13

факт, что в данной семье при наличии бронхиальной астмы у всех детей нам не удалось выявить заболевания среди их ближайших родственников. Вместе с тем условия проживания семьи характеризовались присутствием в жилых помещениях клещей домашней пыли и спор плесневых грибов в количествах, многократно превышающих допустимые. Известно, что наличие в воздухе жилых помещений большого количества домашней пыли, содержащей микроклетки рода *Dermatophagoides*, плесневые грибы и их споры, существенно повышает риск формирования аллергических заболеваний у детей [55]. Контакт с этими аллергенами в раннем детском возрасте играет ведущую роль в развитии бронхиальной астмы, провокации ее обострений [56]. Имеются данные о том, что массивное воздействие антигенов в определенные сроки внутриутробного развития (после 20–23 нед гестации) может привести к формированию уже у плода антигенспецифического IgE-ответа [57]. Высокая внешнесредовая антигенная нагрузка (продолжительный контакт со значительными дозами аллергенов) постоянно воздействовала на детей в домашней обстановке. Тот факт, что дети в данной семье являлись носителями тех или иных "маркерных" аллелей, определяющих предрасположенность к развитию атопических состояний, позволяет рассматривать семью как "модель" с пороговым эффектом, в которой сочетание факторов наследственного предрасположения и средовых влияний привело к реализации бронхиальной астмы у всех детей. Примечательно, что в работе *Lara Marquez* также выявлена ассоциация бронхиальной астмы у детей с гаплотипом DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301, отмеченным у двух детей из представленной нами семьи [58].

Как уже упоминалось, семейные исследования направлены на установление сцепленного с заболеванием маркера для конкретной семьи. Такие исследования важны, поскольку гаплотипы, расщепляющиеся совместно с фенотипом заболевания в семье, могут находиться в неравновесном сцеплении с каким-либо из главных генов, определяющих развитие болезни [14,59]. Внутри наблюдаемых семей характер распределения признака (бронхиальной астмы) различался. По-разному происходило и расщепление гаплотипов HLA между больными и здоровыми членами семьи.

Так, в другой семье (З.), где из 10 детей 5 страдали бронхиальной астмой, при анализе распределения HLA-гаплотипов среди больных детей (табл.2) установлено наличие у всех общего гаплотипа A1B8DRB1*0301, полученного от матери. Подобное распределение гаплотипов среди больных не имело случайного характера и свидетельствовало о сцеплении гаплотипа HLA-A1B8DRB1*0301 с бронхиальной астмой в данной семье. Наблюдая за семьей в течение 5 лет, мы отметили появление клинических и функциональных признаков бронхиальной астмы у здоровых на момент первичного обследования членов семьи — носителей данного гаплотипа: у матери и у 12-летнего брата больных детей). Это не только подтверждало сцепление A1B8DRB1*0301 с заболеванием в данной семье, но и демонстрировало его прогностическое значение в отношении развития бронхиальной астмы у клинически здоровых (на момент первичного обследования) носителей. Примечательно, что в ряде работ отечественных и зарубежных исследователей [41,60] гаплотип A1B8DR3 (DRB1*03 при ДНК-типировании) рассматривается

Таблица 3

Результаты HLA-типирования семьи С.

Больные бронхиальной астмой (родственники по линии матери)	Здоровые члены семьи
Прадед DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	Тетя DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*14DQA1*0101DQB1*0503
Бабушка DRB1*14DQA1*0101DQB1*0503 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Дядя DRB1*11DQA1*0501DQB1*0301 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Мать DRB1*15DQA1*0102DQB1*0602-8 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	Отец DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*03DQA1*0501DQB1*0201
Сын, 7 лет DRB1*07DQA1*0201DQB1*0201 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	
Сын, 3 года DRB1*03DQA1*0501DQB1*0201 DRB1*13DQA1*0102DQB1*0602-8	

как положительно ассоциированный с бронхиальной астмой и атопическими состояниями.

Иной вариант распределения HLA-маркеров мы наблюдали в семье (С.), где больные бронхиальной астмой имелись в четырех поколениях. У всех членов семьи, имевших заболевание, исследование HLA-гаплотипов демонстрировало наличие общего гаплотипа DRB1*13DQA1*0102 DQB1*0602-8. У здоровых индивидуумов в составе гаплотипов были выявлены другие наборы аллелей. При анализе распределения гаплотипов среди больных сибсов в двух последующих поколениях семьи отмечено, что все они наследовали один и тот же гаплотип — DRB1*13DQA1*0102 DQB1*0602-8. Это давало основания говорить о наличии сцепления заболевания с указанным гаплотипом в данной семье (табл.3).

Один из механизмов совместного расщепления фенотипа (бронхиальной астмы) с HLA-гаплотипами, подразумевает наличие неравновесного сцепления генов комплекса HLA с каким-либо из "главных" генов, определяющих развитие заболевания. Целесообразность исследования иммуногенетических маркеров в семьях с "накоплением" бронхиальной астмы определяется тем, что его результаты могут объяснить развитие заболевания у одних и отсутствие его у других членов семьи при проживании в общих условиях внешнесредового воздействия, а также позволяют выделять в семьях индивидуумов, имеющих высокий риск формирования болезни.

Нами были также изучены иммуногенетические особенности детей с аспириновой бронхиальной астмой. Как известно, механизм ее формирования связан со способностью нестероидных противовоспалительных препаратов блокировать циклооксигеназу — фермент, участвующий в метаболизме арахидоновой кис-

лоты, образующейся из липидов клеточных мембран [61]. Результатом измененного метаболизма арахидоновой кислоты является гиперпродукция лейкотриенов (LT) — медиаторов, обладающих бронхоконстрикторными (LT C4, D4, E4) и хемотаксическими свойствами для эозинофилов (LT B4) [62], чем объясняется их активное участие в развитии воспаления при бронхиальной астме.

Исследование характера аллелей локуса HLA-DRB1 было проведено у 11 пациентов, у которых диагноз аспириновой астмы был подтвержден на основании клиничко-анамнестических данных и результатов стимуляции лейкоцитов периферической крови аспирином (индометацином) *in vitro* [63]. У всех этих пациентов непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов сочеталась с наличием положительного семейного анамнеза по аллергии. Бронхиальной астме у них сопутствовали такие атопические заболевания, как аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз. У всех детей определялся повышенный уровень общего IgE и наличие специфических IgE-антител к аллергенам. С учетом клинических данных у 10 детей была диагностирована тяжелая и у 1 — среднетяжелая астма.

Результаты исследования HLA-DRB1-аллелей продемонстрировали наличие положительной ассоциации аспириновой астмы с аллелем DRB1*04 ($RR=2,53$, $p<0,025$) (рис.4). Как было указано ранее, для этого аллеля была установлена положительная ассоциация с тяжелым течением бронхиальной астмы. Полученные в данном случае результаты согласовались с положением о преимущественно тяжелом течении бронхиальной астмы у детей с аспириновой непереносимостью.

Было проведено также иммуногенетическое обследование семей с множественными случаями

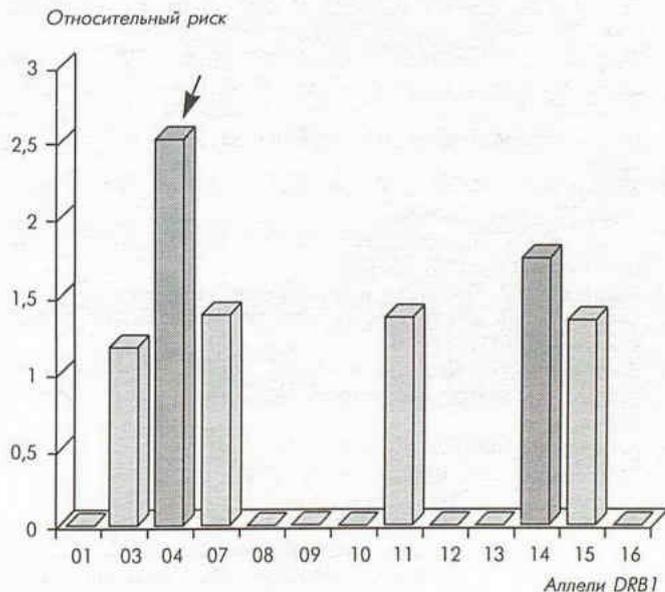


Рис.4. Значение показателей относительного риска для аллелей DRB1 в группе детей ($n=11$) с аспириновой астмой.

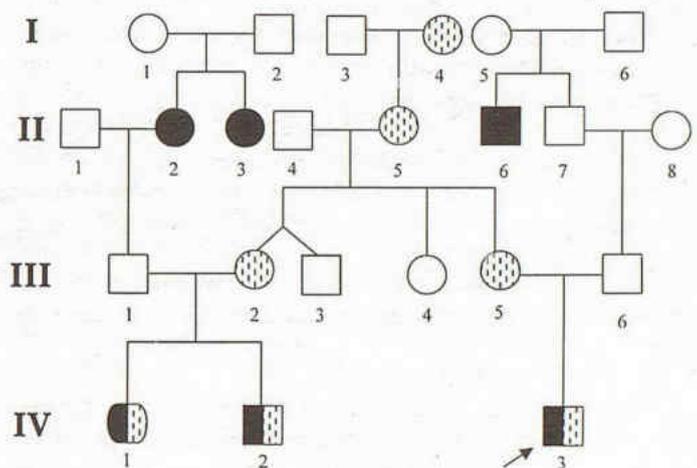


Рис.5. Фрагмент родословной семьи С.

II-2,3,6 — бронхиальная астма, I-4, II-5, III-2,5 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, IV-1,2,3 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов + бронхиальная астма.

Таблица 4

Результаты HLA-типирования семьи Ч*.

Больные дети	Родители
IV-1 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8	III-2 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8
IV-2 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*07 DQA1*0101 DQB1*0503	III-1 DRB1*07 DQA1*0101 DQB1*0503 DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8
IV-3 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301	III-5 DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201 DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301

* Номера в таблице соответствуют номерам членов семьи в родословной.

аспириновой астмы. При этом наличие непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов в семьях сопутствовала отягощенности по атопическим заболеваниям (рис.5).

Полученные результаты позволили отметить в составе генотипов HLA-D у обследованных детей этой семьи (Ч.) аллели DRB1*04,07,11,15, ассоциированные с атопической бронхиальной астмой (табл.4).

Примечательно, что *J. Quiralte и соавт.* [64] отметили положительную ассоциацию аллеля DRB1*11 с анафилактической реакцией на нестероидные противовоспалительные препараты. Другими авторами [65] выявлена высокая частота DRB1*07 у пациентов с аспириновой триадой и полипозом носа. Выявленные в обследованных семьях варианты гаплотипов, в состав которых эти аллели входили — DRB1*07 DQA1*0201 DQB1*0201, DRB1*11 DQA1*0501 DQB1*0301, DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602-8 — были отмечены, как указывалось нами ранее, в семьях с "накоплением" бронхиальной астмы при отсутствии сопутствующих нарушений арахидонового метаболизма. Тот факт, что указанные маркеры обнаруживались при атопической астме, т.е. вне связи со специфическим метаболическим дефектом, согласуется с данными *A.F. Kalioncu* [66], который отметил наличие атопических заболеваний в семье у 67,4% больных с аспириновой астмой наряду с выявлением повышенного уровня базального IgE и наличием специфических IgE-антител у этих пациентов. Заинтересованность реагензависимых иммунологических механизмов при аспириновой астме подтверждалась и сообщениями об обнаружении специфических IgE-антител к дериватам аспирина [67].

Возможность сочетания бронхиальной астмы, обусловленной IgE-зависимыми реакциями, с нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты получила в последнее время подкрепление результатами молекулярно-генетических исследований. Ген, контролирующий выработку энзима, ответственного за продукцию лейкотриенов, LT-C4-синтетазы, локализован на длинном плече хромосомы 5 (регион 5q35)

и вплотную примыкает к кластеру генов цитокинов [68], обеспечивающих гиперпродукцию IgE и реализацию отдельных этапов воспаления при атопической бронхиальной астме. В недавней работе *A. Cowburn и соавт.* [69] сообщили о выявлении аллельного варианта гена LT-C4-синтетазы, повышающего транскрипцию энзима, и ассоциированного с аспириновой непереносимостью. Выявленная нами общность иммуногенетических маркеров (HLA-DRB1*04, DRB1*07, DRB1*11, DRB1*15) при различных вариантах бронхиальной астмы — атопической и аспириновой — объясняет частоту сочетания атопии с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов у детей.

Таким образом, многообразие и сложность генетической регуляции патологического процесса при бронхиальной астме определяют необходимость дальнейшей разработки и расширения представлений о механизмах наследственного предрасположения при этом распространенном заболевании. Новые знания в этой области позволят приблизиться к решению вопросов первичной профилактики и ранней диагностики бронхиальной астмы, что особенно актуально для пациентов детского возраста, а также будут способствовать оптимизации терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic exema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
2. Provisional Committee on Quality Improvement of AAP. *RLE Pediatr.* 1998;1: 56-61.
3. *Oganov R.G., Maslennikova G.Ya.* Asthma mortality in Russia between 1980-1989. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (2): 287-289.
4. *Carr W., Zeitel L., Weiss K.* Asthma hospitalisation and mortality in New York City. *Am. J. Publ. Hlth* 1992; 82: 59-65.
5. *Michel F.B., Chanez P., Clauzel A.M. et al.* Facteurs genetiques de l'asthme. *Rev. Fr. Allergol.* 1989; 29: 81-87.
6. *Demoly P., Bousquet J., Godard Ph., Michel F.B.* Le ou les genes de l'asthme allergique? *Presse Med.* 1993; 22: 817-821.
7. *Björkstén B.* The environment and sensitisation to allergens in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8 (suppl. 10): 32-39.
8. *Huang S.K., Marsh D.G.* Genetics of allergy. *Ann. Allergy* 1993; 70 (May): 347-359.
9. *Чучалин А.Г.* Генетические аспекты бронхиальной астмы. *Пульмонология* 1999; 12: 6-10.
10. *Каганов С.Ю.* Решенные и нерешенные проблемы аллергических болезней легких у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1995; 40 (1): 11-16.
11. *Anderson G.G., Cookson W.O.C.M.* Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol. Med. Today* 1999; 5: 264-273.
12. *LeSouef P.* Genetics of asthma: What do we need to know? *Pediatr. Pulmonol.* 1997; suppl. 15: 3-8.
13. *Holgate S.T., Cherch M.K., Howarth P.H., Morton E.N.* Genetic and environmental influences on airway inflammation in asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 29-33.
14. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. М.: Медицина; 1997. 131-146.
15. *Carter C.O.* Polygenic inheritance in man. *Br. Med. Bull.* 1969; 25: 52-57.

16. Barnes K.S. Genetics and bronchial asthma. What is new? Pap. 2nd Int. Congr. Pediatr. Pulmonol., Nice, June 2-5, 1996. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; suppl. 16: 80-81.
17. Plomin R., Owen M.J., McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 164: 1733-1739.
18. Edwards J.H. *Br. Med. Bull.* 1969; 25: 58-64.
19. Falconer D.S. *Am. J. Hum. Genet.* 1965; 29: 51-71.
20. Smith C. *Ibid.* 1971; 36: 578-588.
21. Emery Alan E.N. *Methodology in medical genetics.* Edinburgh Churchill Livingstone; 1976. 55-66.
22. Трубников В.И. Корреляции между родственниками. Из серии: генетико-математические методы, алгоритмы и программы: Метод. разработки. М.; 1988.
23. Украинцева С.В. Генетико-эпидемиологический анализ предрасположенности к бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
24. Якимова М.А. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1984.
25. Родцевич О.Г. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1984.
26. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1.
27. Menz G., Ying S., Durham S.R. et al. Molecular concept of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 45): 15-21.
28. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1999.
29. Cookson W.O.C.M. Genetic aspects of atopic allergy. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 45): 9-14.
30. Del Prete G.F., De Carli M., D'Elisio M.M. et al. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th-2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur. J. Immunol.* 1998; 23: 1445-1451.
31. Alexeev L., Boldyreva M., Trofimov D. et al. New variant of SSP technique for clinical application. *Eur. J. Immunogenet.* 1995; 22 (1): 99.
32. Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. Maternal effects in atopic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl. 1): 56-61.
33. Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandford A.J. et al. Maternal inheritance of atopic IgE responses on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-384.
34. Daniels S.E., Bhattacharyya S., James A. et al. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383: 247-250.
35. Michel F.B., Chanez P., Clauzel A.M. et al. Facteurs génétiques de l'asthme. *Rev. Fr. Allergol.* 1989; 29: 81-87.
36. Уорд Ф.Е., Эймос Д.Б. Лейкоцитарные антигены человека и заболевания. В кн.: Литвин С. (ред.) Иммуногенетика человека. М.: Мир; 1994. 373-393.
37. Kidd K.K. Associations of disease with genetic markers: déjà vu all over again. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 48: 71-73.
38. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat. Genet.* 1997; 15: 389-392.
39. Гаджиев К.М. Исходы бронхиальной астмы у детей по данным отдаленных клинико-иммунологических исследований: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Баку; 1987.
40. Карселадзе Р.Л. Система антигенов HLA и клинические особенности бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси; 1989.
41. Платков Е.М., Семенов Г.В., Левин В.И. Антигены HLA у больных с разными формами бронхиальной астмы. *Иммунология* 1985; 2: 59-61.
42. Fedoseev G.B., Petrova M.A., Totolian A.A. et al. The significance of immunogenetic body characteristics in the formation and development of bronchial asthma. *Ter. Arkh.* 1991; 63 (10): 14-18.
43. Stephan V., Schmid V., Frischer T. et al. Mite allergy, clinical atopy, and restriction by HLA class II immune response genes. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1996; 7 (1): 28-34.
44. Wang C., Peng Z., Li J. et al. Comparative study of HLA — DRB1 allele in patients with chronic bronchitis and bronchial asthma. *Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chih.* 1999; 16 (6): 371-373.
45. Bignon J.S., Aron Y., Ju L.Y. et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (1): 71-75.
46. Raulf-Heimsoth M., Chen Z., Rihs H.P. et al. Analysis of T-cell reactive regions and HLA-DR4 binding motifs on the latex allergen Hev b 1 (rubber elongation factor). *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (3): 339-348.
47. Aron Y., Desmazes-Dufeu N., Matran R. et al. Evidence of a strong positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Ibid.* 1996; 26 (7): 821-828.
48. Senechal H., Geny S., Desvaux F.X. et al. Genetic and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong positive association between atopy and the HLA class II allele DR7. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, pt 1): 395-401.
49. Howell W.M., Holgate S.T. HLA genetics and allergic disease. *Thorax* 1995; 50: 815-818.
50. Haselden B.M., Barry Kay A., Larche M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J. Exp. Med.* 1999; 189 (12): 1885-1894.
51. Moffatt M.F., Cookson W.O.C.M. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum. Molec. Genet.* 1997; 6: 551-554.
52. Дрожжев М.Е., Каганов С.Ю. Гормонозависимая бронхиальная астма у детей. Клинические особенности и лечение. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1995; 6: 31-37.
53. Kostyu D.D., Amos D.B. The HLA complex: genetic polymorphism and disease susceptibility. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al., eds. *The metabolic basis of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 1989. 225-249.
54. Чуканова В.П. Роль наследственности в возникновении и течении туберкулеза легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1986.
55. Sporik R.S., Arruda L.K., Woodfolk J. et al. Environmental exposure to *Aspergillus fumigatus* allergen (Asp f1). *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 326-331.
56. Platts-Mills T.A.E., Vervolet D., Thomas W.R. et al. Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (suppl.): S1-S24.
57. Jones C.A., Holloway J.A., Walker J.O. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55 (1): 2-10.
58. Lara Marquez M.L., Yunis J.J., Layrisse Z. et al. Immunogenetics of atopic asthma: association of DRB1*1101/DQA1*0501/DQB1*0301 haplotype with Dermatophagoides spp-sensitive asthma in a sample of the Venezuelan population. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (1): 60-71.
59. Hafez M., El-Sayed L.H., El-Shennawy F. et al. Inherited immunoregulatory dysfunction in extrinsic bronchial asthma. *J. Asthma* 1987; 24 (5): 271-281.
60. Marsh D.G., Meyers D.A., Friendhoff L.R. et al. Associations of HLA phenotypes A1, B8, Dw3, B7, Dw2 with allergy. *Int. Arch. Allergy* 1981; 66 (1): 48-50.
61. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104 (1): 5-13.
62. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Новые медиаторы аллергии и воспаления липидной природы. *Вопр. мед. химии* 1984; 6: 2-8.
63. Круглый Б.И., Сулаквелидзе И.В., Святкина О.Б. и др. Способ диагностики аспириновой бронхиальной астмы: А.с. № 1483379, 1989 СССР.
64. Quirarte J., Sanchez-Garcia F., Torres M.J. et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (4): 685-689.
65. Molnar Gabor E., Endreffy E., Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110 (3, pt 1): 422-425.

66. Kalyoncu A.F., Karakaya G., Sahin A.A., Baris Y.I. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428–435.
67. Zhu D., Zhao J., Mo L., Li H. Drug allergy: identification and characterisation of IgE-reactivities to aspirin and related compounds. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1997; 7 (3): 160–168.
68. Penrose J.F., Austen K.F. The biochemical, molecular and genomic aspects of leukotriene C4 synthase. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1999; 111 (6): 537–546.
69. Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Clin. Invest.* 1998; 101 (4): 834–846.

Поступила 11.12.01

© МИЗЕРНИЦКИЙ Ю.Л., 2002

УДК 616.248–053.2–02:614.7

Ю.Л.Мизерницкий

ЗНАЧЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

AN IMPORTANCE OF ECOLOGY FACTORS IN CHILDHOOD BRONCHIAL ASTHMA

Yu.L.Mizernitsky

Summary

A role of ecology factors in childhood bronchial asthma development is discussed considering data of epidemiology and immunology studies. This disease is a sensitive biological marker of ecological troubles. Its wide spread is closely related to a total air pollution level. The immunological studies performed proved the chemical industry allergens (nickel, chrome, formaldehyde) sensitizing an organism to contribute the childhood bronchial asthma occurrence. Such immune techniques as a specific mode of complement-binding reaction (CBR) or a specific IgE-binding reaction with a chemical allergen *in vitro* allow detection of chemical industry allergens sensitizing in children. Pathogenic significant immune criteria of sensitizing to industry pollutants are anti-hapten antibodies high titre (CBR, 1:160 and more) combined with an increased concentration of serum total IgE level and the effect of specific IgE binding with the corresponding chemical allergen *in vitro*. Such high anti-hapten antibody levels (1:160 and more) were revealed in 15% and the specific IgE binding with various haptens *in vitro* took place in 18–24% of bronchial asthmatic children. Equally with atmospheric air pollution an important role of air quality inside buildings was shown.

Резюме

На основании данных эпидемиологических и иммунологических исследований обсуждается роль экологических факторов при бронхиальной астме у детей. Это заболевание является чувствительным биологическим маркером экологического неблагополучия. Его распространенность у детей обнаруживает тесную связь с уровнем суммарного загрязнения атмосферного воздуха. Проведенные иммунологические исследования позволили доказать, что промышленные химические аллергены (никель, хром, формальдегид), сенсibiliзируя организм, вносят вклад в формирование бронхиальной астмы у детей. Диагностировать сенсibiliлизацию к промышленным химическим аллергенам у детей позволяют такие иммунологические методы, как специфический вариант реакции связывания комплемента с химическими аллергенами и специфическое связывание IgE с химическим аллергеном *in vitro*. Иммунологическими критериями патогенетической значимости сенсibiliлизации организма промышленными загрязнителями окружающей среды являются: высокий титр выявляемых в РСК антигаптенных антител (1:160 и выше) в сочетании с повышенной концентрацией в сыворотке крови общего IgE и эффектом специфического связывания IgE с соответствующим химическим аллергеном *in vitro*. Патогенетически значимые высокие титры антигаптенных антител (1:160 и выше) обнаружены у 15% детей, а специфическое связывание IgE к разным гаптенам *in vitro* — у 18–24% детей, больных бронхиальной астмой. Наряду с загрязнением атмосферы показана важная роль качества воздуха внутри помещений в формировании бронхиальной астмы у детей.