

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 2 (49), июнь 2017 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

М.М. Абелевич — Нижний Новгород
О.В. Борисова — Самара
Е.А. Бородулина — Самара
В.А. Булгакова — Москва
А.В. Жестков — Самара
О.В. Зайцева — Москва
А.Л. Заплатников — Москва
И.Н. Захарова — Москва
А.В. Караулов — Москва
И.В. Кондратенко — Москва
Н.Г. Короткий — Москва
И.М. Корсунская — Москва
А.В. Кудрявцева — Москва
Л.В. Лусс — Москва
Т.Г. Маланичева — Казань
Т.П. Маркова — Москва
Н.Б. Мигачёва — Самара
Д.Ю. Овсянников — Москва
А.Н. Пампура — Москва
Д.В. Печкуров — Самара
В.А. Ревякина — Москва

Г.И. Смирнова — Москва
Р.Ф. Хакимова — Казань
М.А. Хан — Москва
А.А. Чебуркин — Москва



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru

E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.06.2017 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 49 • Number 2 • June 2017

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia

Editor-in-Chief Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*

Editorial Board

Abelevich Maya M., *N-Novgorod, Russia*
Borisova Olga V., *Samara, Russia*
Borodulina Elena A., *Samara, Russia*
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*
Karaulov Aleksander V., *Moscow, Russia*
Khakimova Rezeda F., *Kazan, Russia*
Khan Maya A., *Moscow, Russia*
Kondratenko Irina V., *Moscow, Russia*
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*
Korsunskaya Irina M., *Moscow, Russia*
Kudryavtseva Asya V., *Moscow, Russia*
Luss Ludmila V., *Moscow, Russia*
Malanicheva Tatiana G., *Kazan, Russia*
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*
Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*

Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*

ОБЗОР

ТУЧНАЯ КЛЕТКА КАК ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ <i>В.Н. Цибулькина, Н.А. Цибулькин</i>	4
--	---

СЕМИНАР

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ <i>И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева</i>	12
НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ <i>Д.Ш. Мачарадзе, Х.А. Янаева, В.И. Пешкин, Б.Г. Кулумбеков</i>	23
СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ <i>Е.А. Бородулина</i>	29

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ <i>Т.Ф. Голубова, О.И. Гармаш, Л.Л. Алиев</i>	34
---	----

ДЕЛИМСЯ ОПЫТОМ

СПЕЦИФИКА УХОДА ЗА КОЖЕЙ ПРИ ДЕРМАТОЗАХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ <i>И.М. Корсунская, Е.В. Дворянкова, З.А. Невозинская</i>	42
--	----

REVIEW

MAST CELL AS POLY-FUNCTIONAL ELEMENT OF IMMUNE SYSTEM <i>V.N. Tsybulkina, N.A. Tsybulkin</i>	4
--	---

SEMINAR

IMMUNOPATHOGENESIS AND MODERN POSSIBILITIES OF TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN <i>I.I. Balabolkin, V.A. Bulgakova, T.I. Eliseeva</i>	12
SOME QUESTIONS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN FOOD ALLERGY <i>D.Sh. Macharadze, H.A. Janaeva, V.I. Peshkin, B.G. Kulumbegov</i>	23
SCREENING FOR TB INFECTION. MODERN RECOMMENDATIONS <i>E.A. Borodulina</i>	29

ORIGINAL ARTICLE

DYNAMICS OF PROVISCULAR CYTOKINES AND INDICATORS OF ENDOTHELIAL SYSTEM IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER INFLUENCE OF SANATORIUM-SPA TREATMENT <i>T.F. Golubova, O.I. Garmash, L.L. Aliev</i>	34
--	----

WE IMPART EXPERIENCE

SKINCARE FOR DERMATOSES OF PREGNANCY <i>I.M. Korsunskaya, E.V. Dvoryankova, Z.A. Nevozhinskaya</i>	42
---	----

ТУЧНАЯ КЛЕТКА КАК ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В.Н. Цибулькина, Н.А. Цибулькин

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

В статье рассматриваются современные представления о функции тучных клеток в физиологических условиях и при патологии. В последнем случае тучные клетки как часть иммунной системы могут играть как защитную, так и патогенетическую роль. Баланс этих двух направлений в конечном итоге и определяет развитие патологического состояния и качество жизни пациента. Широкий спектр функций тучных клеток во всех формах иммунного ответа определяет их решающую роль в патологических состояниях практически всех органов и тканей человеческого организма.

Ключевые слова: иммунная система, тучная клетка, функция.

Mast cell as poly-functional element of immune system

V.N.Tsybulkina, N.A.Tsybulkin

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

The paper reviews current understanding of mast cell's functions in physiological conditions and during disease. In the latter case mast cells, as part of immune system, are capable to elicit both protective and pathogenic role. The balance of these two trends determines the ultimate effect of mast cell's influence on patient's health and life. Broad functional spectrum of mast cells in innate as well as in adaptive immune response determines their crucial role in pathological conditions of virtually all organs and tissues in human organism.

Key words: immune system, mast cell, functions.

По происхождению тучные клетки (ТК) принадлежат к миелоидному ростку гемопоэза и, по существу, являются клетками крови, хотя в норме зрелые формы ТК в циркуляции не встречаются. ТК обнаруживаются практически во всех периферических тканях за исключением центральной нервной системы и сетчатки. Они располагаются в соединительнотканной строме, вблизи эпителиальных поверхностей, сосудистых сетей и нервных стволов. Наибольшая доля ТК находится под кожей и слизистыми, вдоль линии контакта органов человека с окружающей средой, где вероятность появления инфекционных возбудителей, чужеродных антигенов и тканевых повреждений наиболее высока [1].

Основной функцией ТК является синтез, накопление и выделение биологически активных веществ, находящихся в многочисленных внутриклеточных гранулах. К биологически активным веществам (БАВ) относятся медиаторы острого воспаления (гистамин, простагландины, лейкотриены), факторы поддержания и хронизации воспаления (цитокины, хемокины),

а также факторы ремоделирования тканей (протеазы, факторы роста). Выделение БАВ может происходить постепенно и иметь гомеостатический характер, что типично для физиологических условий. Напротив, при реакции на внешние патогенные влияния и антигены выделение содержимого гранул происходит одномоментно, в форме дегрануляции. После дегрануляции ТК возобновляют процесс синтеза и накопления. Дегрануляция является наиболее ярким, но лишь начальным этапом активации ТК, которая также включает долговременное стимулирование синтеза и выделения новых компонентов. Вначале выделяются готовые медиаторы острого воспаления, затем следует синтез и постепенное высвобождение цитокинов, способных формировать хроническое воспаление [2].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РОЛИ

Тучные клетки считаются частью иммунной системы, а их постоянное присутствие в здоровых тканях позволяет рассматривать ТК как резидентные клетки. В то же время при воспа-

лении может наблюдаться локальное повышение числа ТК вследствие миграции их предшественников из кровотока. В качестве резидентных клеток ТК влияют на состояние окружающих тканей как в физиологических условиях, так и при воспалении и иммунном ответе. Это делает ТК нормальным и необходимым элементом большинства периферических тканей. В физиологических условиях ТК играют гомеостатическую роль и участвуют в регуляции сосудистого тонуса и активационного состояния эндотелия в микроциркуляторном русле, модифицируют ангиогенез и обмен минералов, влияют на процессы ремоделирования соединительной и костной ткани, способны изменять количественный и качественный состав матриксных белков, могут иметь нейтрализующий эффект в отношении экзогенных токсинов и биологических ядов. В условиях гиперчувствительности и при иммунном ответе ТК выделяют медиаторы острого воспаления, протеазы и цитокины, формируя местную воспалительную реакцию [3].

В иммунной системе основной функцией ТК является инициирование острого и поддержание хронического воспаления, а также высвобождение химически активных молекул (различных протеаз), способных повреждать и разрушать крупные чужеродные биологические объекты, такие как возбудители паразитарных инвазий. Особенностью иммунной роли ТК является их участие не только в защитных реакциях противопаразитарного иммунитета, но и в патогенетических механизмах аллергических, аутовоспалительных и аутоиммунных состояний [4]. Широкая распространенность и характерная локализация ТК определяют разнообразие клинических проявлений таких реакций. Обычно они включают кожу и слизистые, подкожные и подслизистые ткани, микроциркуляторное русло, дыхательную систему,

желудочно-кишечный тракт и ряд других локализаций.

Совмещая в себе гомеостатические и воспалительные свойства, ТК способны регулировать функции многих клеток как в иммунной системе (макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты), так и в периферических тканях (фибробласты, эндотелиоциты, эпителиальные клетки) [5]. Таким образом, можно выделить три основные функциональные роли ТК: гомеостатическая (ремоделирование матрикса, поддержание баланса вазоконстрикции и вазодилатации в микроциркуляторном русле); иммунная (противопаразитарный иммунитет, формирование острого и поддержание хронического воспаления); иммунопатологическая (IgE-зависимая гиперчувствительность, высвобождение гистамина при анафилактических реакциях, повышенная реактивность при «синдроме активации ТК») [6].

СОСТАВ ГРАНУЛ

Продуцируемые тучными клетками вещества подразделяются на пресинтезированные, готовые к моментальному высвобождению, и вырабатываемые дополнительно после получения активационного сигнала. Первые вызывают острую, но обратимую реакцию; вторые закрепляют изменения, делают их более долгосрочными и устойчивыми.

Гистамин, ведущий медиатор острого воспаления, воздействуя на H1-рецепторы эндотелиальных и гладкомышечных клеток, опосредует моментальную сосудистую и бронхоспастическую реакцию. Отдельную группу воспалительных медиаторов представляют производные арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), известные как эйкозаноиды. Их действие хотя столь же локальное, но более продолжительное и комплексное, сочетающее эффекты гистамина и цитокинов. Простагландины повы-

Сведения об авторах:

Цибулькина Вера Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: vera.tsybulkina@mail.ru.

Цибулькин Николай Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: kldkgma@mail.ru.

шают сосудистую проницаемость и миграцию нейтрофилов (сосудистая реакция); лейкотриены повышают тонус гладкой мускулатуры и секрецию слизи (бронхиальная и интестинальная реакции).

Протеазы (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) являются пресинтезированными компонентами гранул ТК и способны активировать матриксные металлопротеазы (ММП) в соединительной ткани, которые в свою очередь меняют плотность и состав матриксных белков, включая коллаген. Пресинтезированный TNF- α стимулирует тканевые макрофаги на продукцию общевоспалительных цитокинов и индуцирует экспрессию молекул адгезии и хемокинов (в частности CCL3, адресованного моноцитам и нейтрофилам) на эндотелиальных клетках. Фактор активации тромбоцитов (PAF) сочетает свойства хемокинов и цитокинов, привлекая большинство лейкоцитов, но избирательно активируя гранулоциты и тромбоциты. Синтезируемые на более позднем этапе цитокины и факторы роста (IL-3, IL-5, IL-8, GM-CSF) активируют клетки, более типичные для хронического воспаления. Это, в частности, хемокины CXCL10 и CCL5 для Т-лимфоцитов, хемокин CCL20 и TNF- α для дендритных клеток, интерлейкины IL-3 и IL-5 для эозинофилов, участвующих в противопаразитарной защите наряду с ТК [7, 8].

Весь комплекс поэтапно выделяемых медиаторов предполагает быстрое развитие сосудистой реакции и острого воспаления, что должно способствовать изгнанию паразитов если не из тканей, то хотя бы из полостных пространств. В случае невозможности быстро избавиться от паразитарного возбудителя начинается постепенная трансформация острого воспаления в хроническое с целью разрушить или как минимум инкапсулировать и изолировать его. Однако те же самые механизмы, будучи активированы вследствие гиперчувствительности или IgE-независимых реакций, могут существенно повредить ткани организма или привести к летальным последствиям.

ГЕНЕЗ И МИГРАЦИЯ

Тучные клетки берут свое начало от плюрипотентных предшественников в костном мозге, и в виде незрелых форм мигрируют через крово-

ток в периферические ткани. Окончательную дифференцировку ТК проходят в местах своего дальнейшего постоянного пребывания под воздействием локального ткане-специфического набора факторов роста и цитокинов в зависимости от состава окружающих клеток. Следствием этого является определенная фенотипическая и функциональная гетерогенность ТК, находящихся в разных тканях. В связи с этим выделяют ТК, располагающиеся в непосредственной близости от слизистых, и ТК, локализующиеся более глубоко в соединительной ткани, отличающиеся составом синтезируемых ими протеаз. Первые выделяют почти исключительно триптазу, вторые – весь набор протеаз (триптазу, химазу, карбоксипептидазу, катепсин G). Широкий спектр протеаз в последнем случае позволяет, вероятно, более эффективно менять свойства и состав межклеточного матрикса при ремоделировании соединительной ткани. В то же время различия наблюдаются не только в свойствах ТК, но и в той реакции, которая возникает в разных тканях в ответ на их присутствие и активацию [9].

Миграция предшественников ТК в периферические ткани проходит обычным образом. Она включает экспрессию мембрано-ассоциированных хемокинов (CCL-2), E-интегринов и молекул адгезии (VCAM-1) на эндотелии сосудов той ткани, куда идет миграция, а также встречную экспрессию L-интегринов, хемокиновых рецепторов (CXCR2, CCR-2) и молекул адгезии на мембране предшественников ТК. Состав хемокинов и молекул адгезии в разных тканях отличаются, что, по-видимому, также определяет тканевую вариабельность ТК еще на этапе их миграции. Интенсивность и доминирующее направление миграции ТК меняются в зависимости от наличия и характера иммунного ответа и локализации воспаления. Начальная дегрануляция зрелых ТК может приводить к усилению миграции в этот участок ТК-предшественников.

IGE-ЗАВИСИМАЯ ФУНКЦИЯ

Функциональная роль ТК во многом определяется ее рецепторным аппаратом. Наиболее изученными, вследствие их участия в патогенных механизмах гиперчувствительности, яв-

ляются высокоафинные рецепторы для Fc-фрагмента антител класса IgE (FcεRI). В отличие от других типов Fc-рецепторов, способных фиксировать уже сформированные иммунные комплексы, рецепторы FcεRI фиксируют «пустые» антитела, готовые связать антиген непосредственно на поверхности клетки. Это придает ТК уникальную для клеток миелоидного ряда способность реагировать на специфические антигены, способностью, которой обладают только лимфоциты, да и то не все. В отличие от лимфоцитов, ТК на связывание с антигеном реагируют не пролиферацией, а дегрануляцией. Для эффективной IgE-зависимой активации ТК носитель антигена должен иметь несколько одинаковых, близко расположенных антигенных детерминант, чтобы осуществить одновременное перекрестное связывание нескольких FcεRI рецепторов. Это напоминает Т-независимую активацию В-лимфоцитов полимерными углеводными антигенами, когда степень активации клетки пропорциональна числу связанных рецепторов. Аналогия не случайна, так как в обоих случаях клетки активируются только связыванием антигена, самостоятельно, без участия внешних ко-активирующих сигналов от других клеток, что обеспечивает быстроту и независимость их специфического реагирования [10].

Внутриклеточная передача сигнала от FcεRI осуществляется типичным для лейкоцитарных клеток образом, через фосфорилирование тирозина в радикалах ITAM на цитоплазматической части рецептора с последующим формированием вторичных мессенджеров – инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Они, в свою очередь, инициируют выход из эндоплазматического ретикула ионов кальция, обеспечивающего мобилизацию гранул и высвобождение их содержимого за пределы клетки. Помимо дегрануляции, кальций опосредует передачу сигнала в ядро клетки, инициируя синтез цитокинов как универсальных провоспалительных (IL-6, TNF-α), так и профильных Th2 (IL-13), ассоциированных с функциями ТК [11]. Таким образом, связывание антигена через IgE и FcεRI, наряду с высвобождением медиаторов острого воспаления и протеаз, вызывает формирование более длительной и многокомпонентной воспа-

лительной реакции. Данный активационный механизм можно считать основным для защитной функции ТК при паразитарных инвазиях, и для их аутопатогенной роли в реакциях гиперчувствительности. Одной из форм отрицательной обратной связи при IgE-зависимой дегрануляции является расщепление поверхностных молекул IgE триптазой, которая была выделена самой тучной клеткой [12].

IGE-НЕЗАВИСИМАЯ ФУНКЦИЯ

ТК также имеют Fc-рецепторы для IgG и IgA, что позволяет им участвовать в адаптивном иммунном ответе на любом этапе его развития после переключения класса синтезируемых антител с IgM на IgG и далее под влиянием цитокинов, производимых Th-лимфоцитами. Рецепторы FcγR для IgG обладают существенно меньшей афинностью, чем FcεRI, и это, возможно, позволяет им участвовать в краткосрочной и обратимой регуляции функционального состояния и реактивности ТК. Считается, что связывание антигена через FcγR приводит к более медленному и постепенному высвобождению содержимого ТК в отличие от одномоментной массивной дегрануляции. Вследствие этого рецепторы FcγR иногда рассматриваются как «ингибирующие» по сравнению с «активирующими» FcεRI. Это отчасти соответствует действительности, так как оба рецептора используют один путь внутриклеточной передачи сигнала. Таким образом, занятие этого пути сигналами от рецептора FcγR может конкурентно блокировать реагирование ТК на сигналы от FcεRI. По сути же, FcγR-зависимый путь вызывает не ингибирование ТК, а альтернативную форму их активации. Более того, именно этот путь представляется актуальным для физиологических условий, не связанных с аллергией и гиперчувствительностью [13]. Кроме того, ТК экспрессируют ряд рецепторов для антиген-независимой, неспецифической активации. К таковым относятся мембранные PRR-рецепторы (TLR) для неантигенных детерминант патогенных микроорганизмов (PAMP), рецепторы к анафилатоксинам, продуктам активации компонента (C3a). Внешние модифицирующие сигналы ТК также получают через рецепторы для цитокинов, хемокинов, аденозина [14].

РОЛЬ В ИММУНИТЕТЕ

В целом, выделение из ТК медиаторов остро-го воспаления повышает сосудистую проницае-мость, приводит к локальному скоплению жид-кости и инициирует миграцию в ткани неспеци-фических иммунных клеток, таких как грануло-циты (нейтрофилы, эозинофилы) и NK-клетки. При различных условиях эта реакция может иметь ряд особенностей.

Одной из основных иммунных функций ТК является противопаразитарная защита, реали-зуемая главным образом в желудочно-кишеч-ном тракте (ЖКТ). Высвобождаемые при IgE-зависимой дегрануляции медиаторы повышают сосудистую проницаемость в кишечнике, вызы-вают спастическое сокращение его гладкой мус-кулатуры, что способствует форсированному удалению паразита из ЖКТ. Содержимое ТК не столько повреждает паразита, сколько создает ему неблагоприятные условия пребывания в тканях. В одних случаях это приводит к его "бег-ству" из организма, а в других настолько затруд-няет жизнеобеспечение, что паразит погибает. Второй вариант, очевидно, является менее пред-почтительным, так как сопровождается локаль-ным повреждением тканей, развитием фиброза и кальциноза [15].

Помимо этого, ТК могут распознавать пепти-догликан грам-положительных бактерий через рецепторы TLR2 с последующей IgE-независи-мой дегрануляцией и синтезом IL-4 (профиль Th2). Распознавание липополисахарида (LPS) грам-отрицательных бактерий через TLR4 при-водит к выделению общевоспалительных IL-1, IL-6 и TNF- α (близких к профилю Th1), но уже без общей дегрануляции [16]. Помимо медиато-ров, протеаз и цитокинов, ТК синтезируют анти-микробные пептиды (AMP), включая дефензи-ны и кателицидин, способные непосредственно повреждать мембраны бактерий [17].

Регуляторные свойства ТК проявляются в их способности активировать общевоспалитель-ными цитокинами IL-1 и TNF- α антиген-пре-зентирующие дендритные клетки, стимулиро-вать их созревание и миграцию в регионарные лимфатические узлы. Также ТК могут влиять на поляризацию Th-лимфоцитов. Непосредствен-ный контакт ТК с Th-лимфоцитами и синтез IL-12 сдвигают баланс в направлении Th1, а выде-

ление гистамина и синтез IL-10 – в направлении Th2. Кроме того, показано, что ТК сами могут осуществлять захват, процессинг и презентацию антигена Т-лимфоцитам в сочетании с молеку-лами МНС как I (преимущественно), так и II класса. Такая способность ТК специфически активировать не только Th, но и цитотоксиче-ские Т- (CTL) и NK-клетки может иметь значе-ние в тканевом противоопухолевом надзоре [18].

АНГИОГЕНЕЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Одной из ключевых физиологических функ-ций ТК является стимуляция ангиогенеза и ассоциированного с ним ремоделирования соединительной ткани. Механизмами здесь являются: выделение факторов роста, вызываю-щих пролиферацию эндотелиальных и других вовлеченных клеток (VEGF, bFGF), продукция активирующих цитокинов широкого спектра действия (TNF- α , IL-8), вырабатываемых также тканевыми макрофагами и фибробластами, ремоделирующие свойства протеаз, эффекты гепарина, а также вазодилатация и повышенная проницаемость микроциркуляторного русла, вызванные гистамином. Обратной стороной перечисленных свойств является стимуляция ангиогенеза в интенсивно растущих злокаче-ственных опухолях [19].

Пресинтезированные протеазы, высвобож-даемые при дегрануляции ТК, расщепляют и тем самым активируют металлопротеазы (ММР) соединительной ткани. Активирован-ные ММР расщепляют коллаген и другие мат-риксные белки, создавая разреженную конси-стенцию соединительной ткани, необходимую для внутритканевой миграции воспалительных клеток. Уменьшение плотности матрикса также повышает его емкость для входящей плазмы, что позволяет сформировать необходимый отек без существенного повышения внутритканевого давления и повреждения клеток паренхимы [20].

Сходные процессы происходят и при долго-временной активации ТК в условиях хрониче-ского воспаления. В этом случае наблюдается существенная перестройка соединительной ткани с повышением ее плотности и прочности, что может быть использовано для рубцевания

поврежденных воспалением тканей или инкапсуляции паразитарных возбудителей. В условиях иммунопатологии такое ремоделирование приводит к нарушению функции вовлеченных тканей и усугублению тяжести заболевания, что наблюдается в коже при хронических формах atopического дерматита и в подслизистом слое респираторного тракта при бронхиальной астме.

РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ

В отличие от защитной функции, механизмы патогенного влияния ТК не столь многообразны и чаще всего включают классическую IgE-зависимую дегрануляцию от контакта с аллергеном и IgE-независимое высвобождение медиаторов вследствие действия прямых либераторов гистамина. Вещества, вызывающие дегрануляцию ТК, называются триггерами и могут иметь различную природу, а клиническая картина таких реакций зависит от их локализации.

Массивная дегрануляция ТК в ЖКТ повышает проницаемость сосудистого эндотелия и кишечной стенки, вызывая отек слизистой и выход жидкости в просвет кишечника, усиливает спастические сокращения гладкой мускулатуры, вызывая усиленную перистальтику, рвоту и диарею. Триггерами таких реакций могут быть медикаменты и пищевые продукты. Всасывание этих веществ в нерасщепленной форме и их попадание в кровь может вызвать симптомы в других органах вследствие аналогичного реагирования расположенных там ТК [21]. Во всех случаях возможен системный эффект в виде тяжелого сосудистого коллапса.

Поступление триггеров респираторным путем вызывает острый бронхоспазм, отек слизистой дыхательных путей, гиперпродукцию слизи, т.е. выраженную, но обратимую бронхиальную обструкцию. Повторные поступления триггеров (аллергенов) закрепляют воспалительную реакцию. Хроническое воспаление создает бронхиальную гиперреактивность и снижает обратимость бронхиальной обструкции, тем самым завершая формирование симптоматики atopической астмы. Те же механизмы вызывают ринит и синуситы.

Контактный путь поступления триггеров дегрануляции ТК вызывает острую кожную реакцию от покраснения и зуда до буллезных эле-

ментов и крапивницы. Активация ТК в более глубоких слоях кожи, особенно в зоне высокой васкуляризации, может проявляться ангиоотечком – массивным отеком подкожных тканей и ближайших слизистых, несущим риск асфиксии, если развивается в области головы и шеи. Наиболее тяжелые кожные реакции (синдром Лайелла) возникают не при контактном, а при системном поступлении триггера вследствие распространенной острейшей воспалительной реакции в глубоких слоях кожи. Хроническое кожное воспаление может иметь пролиферативный или экссудативный характер, проявляясь контактными дерматитом или экземой.

Одной из причин высокой частоты аллергических заболеваний (астма, пищевая аллергия, поллинозы и пр.) в развитых странах считается отсутствие естественной профильной стимуляции антиинфекционных механизмов (включая IgE-зависимые) в процессе функционального становления иммунной системы в раннем детстве. Это может приводить к их переориентации на реактивность в отношении непатогенных, но потенциально антигенных структур (белков непривычной пищи, пыльцы растений, компонентов меха животных и пр.).

Патогенным фактором активации ТК также является гипоксия, приводящая к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением тонуса микроциркуляторного русла и экспрессией на эндотелии хемокинов и молекул адгезии. Далее, мигрирующие лейкоциты формируют локальную хроническую воспалительную реакцию. Гипоксическая активация ТК может вызываться свободными радикалами, возникающими при реперфузионном повреждении. Другим возможным механизмом является формирование анафилатоксинов C3a и C5a при активации комплемента на поврежденных ишемией клетках. В среднем, пик ишемической дегрануляции ТК приходится на первые два часа после реперфузии. Считается, что реперфузионные аритмии сердца также могут быть следствием ишемической активации ТК.

Содержание ТК, наряду с мононуклеарами, повышено в области атеросклеротических бляшек [22]. Расположение ТК на периферии бляшки и ближе к просвету сосуда повышает риск дестабилизации бляшки вследствие выбро-

са воспалительных медиаторов. Окисленные липиды в основании бляшки обладают свойствами неантигенных детерминант патогенных микроорганизмов и способны активировать иммунные клетки, включая макрофаги и ТК. В эксперименте на мышах триптаза из ТК нарушала обратный транспорт липидов из стенки сосуда, делая их отложение в интиме необратимым, а химаза могла вызывать апоптоз миофибробластов, снижая общую прочность бляшки. Механизм активации ТК в данном случае может быть как IgE-зависимым, так и IgE-независимым: мыши, дефицитные по их аналогу FcεRI, имели меньшие отложения липидов, но в бляшках также выявлены иммунные комплексы липидов с IgG, способные долговременно активировать ТК без дегрануляции.

Патогенный эффект в данном случае могут оказывать все компоненты гранул ТК – и медиаторы острой сосудистой реакции, и цитокины, усиливающие клеточную инфильтрацию, и протеазы, способные ослабить фиброзную крышку бляшки и вызвать ее дестабилизацию. Дегрануляция ТК провоцирует кровоизлияние в бляшку, что может вызвать острый тромбоз артерии и инфаркт миокарда. Нарастающая клеточная инфильтрация увеличивает размер бляшки и степень стеноза артерии, утяжеляя хроническую коронарную недостаточность [23]. Постепенная дестабилизация бляшки протеазами повышает общий риск острого тромбоза. Тем не менее многообразие воспалительных стимулов не позволяет считать ТК основной причиной атеросклероза и его осложнений. Аллергический фенотип, как состояние повышенной системной активации ТК, также не является фактором риска атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр потенциальных ролей ТК постоянно расширяется. Основными на сегодняшний день представляются: метаболическая – поддержание баланса сосудистого тонуса и состава белков межклеточного матрикса в норме; защитная – в основном противопаразитарная, в меньшей степени другие; иммунопатогенная – участие в гиперчувствительности, IgE-независимые реакции, хронические системные состояния как атеросклероз. Выделение медиаторов из ТК может

проходить по нескольким механизмам: классическая IgE-зависимая дегрануляция – как защитная противопаразитарная, так и иммунопатогенная при аллергии; IgG-зависимое постепенное высвобождение медиаторов без дегрануляции – как защитное при хроническом воспалении, как иммунопатогенное при атеросклерозе и системных воспалениях; Ig-независимый путь – как иммунопатология при дегрануляции от прямых либераторов гистамина, как медленное гомеостатическое выделение в норме. ТК способны вызывать острую сосудистую реакцию, хроническое защитное воспаление, а также острые и хронические воспалительные иммунопатологические состояния. В адаптивном иммунитете ТК способны активировать антигенпрезентирующие дендритные клетки, самостоятельно представлять антиген Т-клеткам, а также влиять на поляризацию Th-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collington S., Williams T., Weller C. *Mechanisms underlying the localization of mast cells in tissues* // *Trends Immunol.* 2011. Vol. 32, № 10. P. 478–485.
2. Dawicki W., Marshall J. *New and emerging roles for mast cells in host defense* // *Curr. Opin. Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 31–38.
3. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. *Mast cell function: a new vision of an old cell* // *J. Histochem Cytochem.* 2014. Vol. 62, № 10. P. 698–738.
4. Galli S., Tsai M. *Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity* // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40, № 7. P. 1843–1851.
5. *Mast cells promote Th1 and Th17 responses by modulating dendritic cell maturation and function* / A. Dudeck, C. Suender, S. Kostka et al. // *Eur. J. Immunol.* 2011. Vol. 41. P. 1883–1893.
6. Valent P. *Mast cell activation syndromes: definition and classification* // *Allergy* 2013. Vol. 68. P. 417–424.
7. *Allergic airway inflammation induces migration of mast cell populations into the mouse airway* / D. Schmit, D. Le, S. Heck et al. // *Cell Tissue Res.* 2017. Mar 25. doi: 10.1007/s00441-017-25979.
8. *Active caspase-3 is stored within secretory compartments of viable mast cells* / G. Garcia-

- Faroldi, F. Melo, E. Ronnberg et al. // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191, № 3. P. 1445–1452.
9. Theoharides T., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis and related disorders // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 163–172.
10. Siraganian R. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. Vol. 15, № 6. P. 639–646.
11. Bulfone-Paus S., Bahri R. Mast cells as regulators of T cell responses // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 394.
12. Mast cell-derived proteases control allergic inflammation through cleavage of IgE / I. Rauter, M. Krauth, K. Westritschnig et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 197–202.
13. Seneviratne S., Maitland A., Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017, Mar. Vol. 175, № 1. P. 226–236.
14. Activation-induced upregulation of MMP9 in mast cells is a positive feedback mediator for mast cell activation / Xu L., Cai Z., Yang F. et al. // *Mol. Med. Rep.* 2017, Apr. Vol. 15, № 4. P. 1759–1764.
15. Abraham S., St. John A. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 440–452.
16. Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance / A. St. John, A. Rathore, H. Yap et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 9190–9195.
17. Di Nardo A., Vitiello A., Gallo R. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. P. 2274–2278.
18. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system / D. Strauss-Albee, A. Horowitz, P. Parham et al. // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193, № 10. P. 4871–4879.
19. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters? / A. Faustino-Rocha, A. Gamma, M. Neuparth et al. // *Anticancer Res.* 2017, Mar. Vol. 37, № 3. P. 1013–1021.
20. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats / D. Murray, J. Gardner, G. Brower et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287, № 5. P. 2295–2299.
21. Goto Y., Kurashima Y., Kiyono H. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015. Vol. 27, № 4. P. 388–396.
22. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL-37 inhibition / P. Conti, G. Lessiani, S. Kritas et al. // *Tissue Cell.* 2017, Apr. № 12. pii: S0040-8166(17)30100-3.
23. Hartman J., Frishman W. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy // *Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 22, № 3. P. 147–151. ■

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

И.И. Балаболкин¹, В.А. Булгакова¹, Т.И. Елисеева²

¹ ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО ННГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

В статье обсуждаются иммунологические аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита у детей. Показана важная роль генетически детерминированного Th2-иммунного ответа в развитии болезни. Выделены два типа atopического дерматита: IgE-опосредованный и не-IgE-опосредованный. Патогенетическую основу atopического дерматита составляет воспаление кожи, возникающее вследствие активации Th2, Th1, Th17, дендритных и тучных клеток, эозинофилов, базофилов, кератиноцитов, повышения продукции медиаторов, цитокинов, адгезивных молекул. Показаны эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при IgE-опосредованном atopическом дерматите и сопутствующей бронхиальной астме, иммуносупрессивной терапии циклоспорином и таргетной терапии биологическими препаратами при резистентных к стандартной фармакотерапии формах atopического дерматита и возможность применения иммуномодуляторов при ассоциированном с бактериальной и вирусной инфекцией течением болезни.

Ключевые слова: atopический дерматит, IgE-опосредованный, не-IgE-опосредованный, Th2-, Th1-, Th17-лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, цитокины, адгезивные молекулы, аллергенспецифическая иммунотерапия, таргетная терапия, циклоспорин А, иммуномоделирующая терапия.

IMMUNOPATHOGENESIS AND MODERN POSSIBILITIES OF TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

I.I. Balabolkin¹, V.A. Bulgakova¹, T.I. Eliseeva²

¹ FSAI «National Scientific and Practical Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

The article discusses the immunological aspects of pathogenesis and treatment of atopical dermatitis (AtD) in children. It shows the importance of genetically determined Th2-immune response in the development of the disease. There are two AtD types: IgE-mediated and non-IgE-mediated. Pathogenetic basis of AtD is skin inflammation that occurs as a result of activation of Th2, Th1, Th17, dendritic and mast cells, eosinophils, basophils, keratinocytes, increased mediators, cytokines, adhesion molecules production. The article proves the effectiveness of allergen specific immunotherapy for IgE-mediated AtD and concomitant bronchial asthma, immunosuppressive therapy with cyclosporine and targeted therapy with biological agents for resistant to standard pharmacotherapy forms of AtD and possibility of immunomodulators use for disease course associated with bacterial or viral infection.

Keywords: atopical dermatitis, IgE-mediated, no IgE-mediated, Th2-, Th1-, Th17-lymphocytes, dendritic cells, mast cells, eosinophils, basophils, keratinocytes, cytokines, adhesion molecules, allergen immunotherapy, targeted therapy, Cyclosporin A, immunomodulating therapy.

Атопический дерматит (АтД) – распространенное аллергическое заболевание у детей. По данным эпидемиологических исследований, в различных странах распространенность АтД в детской популяции колеблется от 15 до 24%. [1, 2]. В принятом в 2006 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и имму-

нологии согласительном документе (с последующими дополнениями, новыми положениями) АтД определяется как хроническое воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с комплексным процессом, включающим взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды, дефектов барьерной функции кожи и иммунологического ответа [3–5].

СОСТОЯНИЕ КОЖИ КАК ИММУННОГО ОРГАНА

В условиях здорового организма кожа является органом иммунной системы, обозначаемым термином SALT (Skin associated lymphoid tissue) [6, 7]. В ее состав входят гистиоциты, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты, а также дендритные клетки.

Дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом: они осуществляют индукцию и регуляцию адаптивного иммунитета против микробных антигенов, обеспечивают активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в процессе иммунного ответа. Выделяют три линии дендритных клеток: миелоидные, плазмоцитоподобные клетки и клетки Лангерганса. По своей функциональной направленности миелоидные дендритные клетки сходны с макрофагами. Предшественниками дендритных клеток являются моноциты. Созревание дендритных клеток индуцируется взаимодействием на их поверхности Toll-рецепторов с микробными лигандами. Миелоидные дендритные клетки способны эффективно презентировать антиген и повышать синтез IL-12, вызывающего преобладание Th1-клеточного ответа.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки продуцируют интерферон- α (IFN- α). Эти клетки снижают продукцию IL-1 и способствуют развитию Th2-иммунного ответа.

Клетки Лангерганса составляют 2–4% от всех эпидермальных клеток, они поглощают проникающие через кожу аллергены и инициируют развитие АД. На их мембранах обнаруживаются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для IgE. После проникновения аллергенов через кожу происходит связывание их со специфическими IgE-рецепторами клеток Лангерганса, что приводит к активации этих клеток, при этом активация их сопровождается последующей эпикутанной сенсибилизацией.

Кератиноциты способны синтезировать и секретировать различные соединения, участвующие в реализации иммунного ответа. При воздействии аллергена эти клетки продуцируют IL-1 α , IL-1 β , IL-10, IL-12, IFN- γ , фактор некроза опухоли α (TNF- α), нейропептиды, простагландин E2 и D2 (PGE2 и PGD2) [8]. Кератиноциты могут осуществлять презентацию антигена Т-лимфоцитам.

Защитная функция кожи от экзогенных антигенных субстанций осуществляется эпителиальным барьером и иммунной системой организма. Гуморальные факторы врожденного иммунитета (β -дефензины, кателицидины, SIgA, лизоцим, лактоферрин, α - и β -интерфероны, IL-1) оказывают свое протективное действие в поверхностных слоях кожи. Дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, натуральные киллеры (NK-клетки) составляют клеточное звено врожденного иммунитета. Дендритные клетки, клетки Лангерганса являются основными антигенпрезентирующими клетками. Макрофаги и тучные клетки также обладают антигенпрезентирующей активностью. На поверхности дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток происходит образование рецепторов и среди них – таких, как Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), лептины типа C, Nod-подобные рецепторы (Nod-like-receptor, NLR), пептидогликан-распознающие протеины, а также молекулы адгезии. Взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами вызывает активацию клеток и последующий синтез цитокинов. Под воздействием цитокинов, активированных дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов стромальные клетки приобретают способность вызывать эндоцитоз патогенов, экспрессию системы тканевой совместимости человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) и семейства CD1, осуществлять антигенпрезентирующие функции и продукцию цитокинов и хемокинов.

Сведения об авторах:

Балаболкин Иван Иванович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, email: balabolkin.ivan@yandex.ru.

Булгакова Вера Ахтямовна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, email: irvilbulgak@mail.ru.

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, email: eliseevati@yandex.ru.

Факторы адаптивного врожденного иммунитета кожи осуществляют иммунный ответ преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс, выявляемый в коже, ниже уровня такового в системном кровотоке, что связано с повышением содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов. Выявляется и более низкое содержание в коже (менее 50%) регуляторных Т-лимфоцитов. Большинство периваскулярных Т-лимфоцитов выявляется в активированном состоянии, о чем свидетельствует высокая экспрессия HLA-DR и рецепторов к IL-2, что в свою очередь косвенно свидетельствует о постоянной готовности иммунных клеток кожи к специфическому ответу на антиген [9]. Т-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), наличие которого обеспечивает быстрое перемещение этих клеток в кожу после экспозиции с чужеродным антигеном.

Обнаруженные в последние годы механизмы аллергического воспаления в коже способствовали формированию новой концепции индуцированной лимфоидной ткани iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue), в которой рассматривается образование, в ответ на чужеродное раздражение, кластерных лейкоцитарных структур (периваскулярных скоплений макрофагов), необходимых для эффективной активации эффекторных Т-клеток [10]. Образование кластеров лейкоцитов не обнаруживается в здоровой коже и наблюдается лишь в процессе воспалительной реакции [7].

УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2 типу. Возникновение воспаления кожи при АтД является следствием активации аллергенспецифических CD4 2-го типа клеток (Th2-лимфоцитов) в дерме [3, 5]. Аллергенспецифические Th2-лимфоциты продуцируют IL-4, индуцирующий повышение продукции IgE, и IL-5, вызывающий повреждение кожи вследствие инфильтрации ее эозинофилами. Аллергенспецифические Th2-лимфоциты экспрессируют молекулы адгезии (homing receptors), играющие ключевую роль в

миграции Т-клеток в кожу. Активация Th2-лимфоцитов сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток, приводящей к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в свою очередь способствующих проникновению провоспалительных клеток из крови в кожу. В пораженных АтД участках кожи увеличено количество лимфоцитов, моноцитов, клеток Лангерганса, эозинофилов, а также воспалительных дендритных клеток, сходных с клетками Лангерганса, но не содержащих их диагностического признака – гранул Бербека [8].

Инициированию воспаления в коже способствует наличие высокоаффинных рецепторов для IgE (FcεRI) на клетках Лангерганса. Дендритные клетки поглощают аллергены осуществляют его процессинг. Активированные дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы и стимулируют дифференцировку Т-клеток в аллерген-реактивные (сенсibilизированные) Th2-лимфоциты. Последующее связывание причинно-значимых аллергенов со специфическими IgE на поверхности лангергансов-ских клеток, тучных клеток, базофилов, вызывает высвобождение медиаторов и провоспалительных цитокинов.

При острых воспалениях в коже доминируют Th2-лимфоциты, продуцирующие IL-4, IL-13, меньше увеличено содержание IL-5. При хроническом АтД обнаруживается более выраженный гиперкератоз и акантоз клеток, при этом сам клеточный инфильтрат состоит из макрофагов, CD4 и небольшого количества CD8 клеток. В этой стадии преобладает экспрессия Th1-цитокинов: IFN-γ, IL-5, IL-12, GM-CSF, одновременно отмечается выраженная инфильтрация кожи эозинофилами. Выделяемый активированными тучными клетками и базофилами гистамин вызывает характерный для АтД симптом – зуд кожи.

Повышение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови является важным диагностическим критерием атопической гиперчувствительности и позволяет установить патогенетический вариант АтД. Выделяют IgE-опосредованный (extrinsic) тип АтД и внутренний (intrinsic) тип АтД, обусловленный Т-клеточными реакциями и не связанный с продукцией

IgE, обозначаемый как не-IgE-опосредованный АтД.

IgE-опосредованный АтД характеризуется наличием высокого индекса атопии (т.е. выраженным отягощением наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями, выявлением у ребенка положительных кожных проб с экзогенными аллергенами, выявлением малых клинических признаков аллергии), а также активацией CD3⁺ CD4⁺ лимфоцитов, увеличением продукции IL-4 и повышением синтеза общего и специфических IgE-антител. У детей старшего возраста развитие IgE-опосредованного АтД происходит при участии NK-клеток (CD16⁺CD25⁺ лимфоцитов), принимающих участие в регуляции синтеза IgE, в то время как у детей с не-IgE-опосредованным АтД обнаруживают высокое содержание IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови, нормальные уровни общего IgE и отсутствие в ней специфических IgE [11].

Фиксация на поверхности клеток Лангерганса аллерген-специфических IgE и последующее взаимодействие их с причинно-значимыми аллергенами вызывает активацию этих клеток, повышает синтез ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Вызываемая воздействием экзогенных аллергенов активация Т-лимфоцитов приводит к увеличению количества расположенных в дерме Т-клеток, несущих кожный лимфоцитарный антиген и повышающих уровень сывороточных Е-селектинов. CLA экспрессируется на Th1-клетках в ходе дифференцировки и может быть индуцирован на Th2-лимфоцитах бактериальными суперантигенами и IL-12.

Гиперпродукция IgE и выраженность эозинофилии при АтД ассоциируется с экспрессией Th2 типа цитокинов. Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, активирующие В-лимфоциты, в то время как Th1-лимфоциты продуцируют IL-2, IFN- γ и TNF- α . На формирование Th2 фенотипа стимулирующее влияние оказывает IL-12, синтезируемый клетками Лангерганса, кератиноцитами и эозинофилами. IL-4 и IL-10, синтезируемые Th2-лимфоцитами, а также PGE2 ингибируют продукцию IFN- γ , что тормозит развитие Th1

фенотипа. Указанные изменения приводят к превалированию Th2 фенотипа и увеличению продукции IgE В-лимфоцитами.

В стадии обострения АтД преобладает инфильтрация кожи Th2-лимфоцитами. При хроническом течении АтД отмечается преобладание продукции IFN- γ над синтезом IL-4 при сохранении высокого уровня IL-5 и IL-13. В пораженной коже больных с хроническим течением АтД воспалительная инфильтрация преимущественно обусловлена Th1-лимфоцитами.

В патогенезе АтД существенную роль играют тучные клетки и базофилы, участвующие в развитии ранней и поздней фазы аллергических реакций. Эти клетки экспрессируют на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IgE (Fc ϵ RI) и под воздействием экзогенных аллергенов вовлекаются в аллергическую реакцию с выделением преформированных медиаторов (гистамина, протеаз, протеогликанов), вновь синтезируемых медиаторов (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксинов), провоспалительных цитокинов. Высвобождение гистамина могут вызывать макрофаги, IL-1, IL-8 и гистамин-высвобождающий фактор. Т-лимфоциты через синтезируемый ими гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) повышают способность базофилов крови высвобождать гистамин. Тучные клетки на своей поверхности экспрессируют H1-, H2- и H4-рецепторы. Антагонисты H4-рецепторов влияют на хемотаксис Th2-лимфоцитов, способствуют разрешению острого аллергического воспаления через ингибирующее действие IL-31 [12].

Эозинофилы участвуют в развитии как IgE-опосредованной, так и не-IgE-опосредованной АтД, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и в поддержании аллергического воспаления. У пациентов с АтД часто выявляется эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ЕСР). Т-лимфоциты посредством продукции IL-3, IL-5 и GM-CSF обладают способностью активировать эозинофилы. Клетки Лангерганса и тучные клетки через IL-1, IL-5 и GM-CSF способствуют проникновению эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим

действием, что может быть одной из причин более тяжелого течения АтД.

У больных с не-IgE-опосредованным АтД выявляются сходные механизмы развития воспаления кожи за исключением продукции IgE [13]. При не-IgE-опосредованном дерматите обнаруживается более низкая экспрессия эпидермальными дендритными клетками FcεRI.

Возможно участие аутоиммунных реакций в развитии АтД. Продукция IgE против аутоантигенов может индуцировать развитие 1-го типа аллергических реакций, IgE-опосредованная презентация через дендритные клетки или моноциты может вызвать пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов с развитием гиперчувствительности замедленного типа [14, 15].

Существенное значение в патогенезе АтД имеют изменения в системе Т-регуляторных (Treg) клеток. Treg клетки характеризуются фенотипом CD4⁺CD25⁺ и контролируются фактором транскрипции FoxP3 [16]. Стимулированные Treg или Treg типа 1 клетки секретируют IL-10 с или без трансформирующего росткового фактора β (TGFβ) [17]. Treg клетки способны оказывать существенное действие и на наивные Th0 клетки, и на Th1 и Th2-лимфоциты, а также на тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Через влияние на В-лимфоциты они могут подавлять продукцию IgE. При проведении иммуногистохимического анализа пораженной кожи больных АтД были обнаружены IL-10 секретирующие Treg-клетки и не были выявлены FoxP3⁺CD25⁺-клетки, что указывает на наличие дисбаланса в системе Т-клеточной регуляции [18].

Развитие аллергического воспаления при atopических болезнях зависит от взаимодействия врожденной иммунной системы (прежде всего дендритных клеток) и адаптивного иммунитета (особенно Т-лимфоцитов). В этом взаимодействии важную роль играют Th1, Th2, Th9, Th17 и Th22 лимфоциты. Цитокины семейства IL-10, IL-19, IL-20, IL-21, IL-24, IL-26, IL-17, IL-17A, IL-17E, IL-17C, субсемейство IL-28F, IL-28D, IL-29, синтезируемые лимфоцитами и другими клетками иммунной системы, способны регулировать синтез IgE и в последующем оказывать существенное влияние на формирование аллергических болезней, в том числе и АтД [19].

IL-21 является провоспалительным цитокином, рецепторы к которому экспрессируют Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры. IL-21 избирательно регулирует синтез IgG1 и IgG3 В-лимфоцитами, кооперирует с IL-4 в регуляции синтеза иммуноглобулинов других изотипов и участвует в регуляции созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. IL-25 (IL-17E), относящийся к семейству IL-17, обладает способностью усиливать экспрессию генов IL-4, IL-5, IL-13, увеличивать синтез IgE и IgG1 и количество эозинофилов. IL-17A и IL-17F, обладающие провоспалительной активностью, индуцируют продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами и вызывают эозинофилию. Важную роль в развитии аллергических реакций и аллергического воспаления играет тимический стромальный лимфопоэтин (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP), продуцируемый эпителиальными клетками, эндотелиоцитами, нейтрофилами, тучными клетками, Т- и В-лимфоцитами. TSLP активно продуцируется кератиноцитами при АтД [20]. TSLP повышает функциональную активность миелоидных дендритных клеток, стимулирующих дифференцировку Th2-лимфоцитов и их активное привлечение в ткани за счет синтеза хемокинов. TSLP считается одним из главных цитокинов, индуцирующих развитие аллергического воспаления за счет способности поддерживать развитие и функционирование Th2-клеток памяти [21, 22].

Выявлено различие в экспрессии цитокинов Т-лимфоцитами в пораженной коже больных IgE-опосредованным и не-IgE-опосредованным АтД: в первой группе пациентов было отмечено увеличение экспрессии IL-4, IL-5, IL-13, во второй группе имело место выраженное увеличение экспрессии IL-5 при небольшом увеличении IL-13 и отсутствии увеличения экспрессии IL-4, что свидетельствует об участии атопии в формировании IgE-опосредованного АтД и вероятном участии клеточного типа реакции в развитии не-IgE-опосредованного дерматита [23].

Повреждение кожи при АтД связано с активацией иммунокомпетентных клеток, проявляемой при хроническом течении увеличением инфильтрации кожи Т-клетками, миелоидными (C11c⁺) дендритными клетками [24], увеличением продукции хемокинов и цитокинов акти-

вированными Т-клетками и дендритными клетками при обострении АтД, реактивной гиперплазией эпидермиса [25].

У больных с IgE опосредуемым АтД отмечается селективное распространение Th2-клеток в кожном периваскулярном пространстве. Обострение атопического дерматита связано с активацией Th2, Th17 и Th22 и соответствующих цитокинов. Установлено, что доминирование в воспалительном ответе цитокинов Th2-лимфоцитов имеет место как в дебюте АтД, так и при хроническом течении болезни [26]. В дебюте АтД ведущая роль в иницировании воспаления принадлежит воздействию причинно-значимых аллергенов, в последующем при хронизации болезни на его течение существенное влияние оказывает микробная колонизация и факторы врожденного иммунитета.

В регуляции производства цитокинов Th2-профиля, имеющих решающее значение в развитии аллергического воспаления, обнаружено участие недавно открытых врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), активация которых, аналогично Th2-лимфоцитам, стимулирует экспрессию IL-4, IL-5 и IL-13 [4, 27]. В то же время, в отличие от Th2-клеток, ILC2 могут активироваться и без аллергенспецифической активности, для их активации достаточно лишь повреждения эпителия, воздействия на кожу различных поллютантов, инфекционных агентов.

Изменения в иммунном ответе у больных АтД носят гетерогенный характер, при этом возможно участие различных типов иммунопатологических реакций в его патогенезе [28]. К основным системным признакам АтД относятся следующие изменения [29]:

- повышение уровня сывороточного IgE;
- эозинофилия;
- повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов;
- снижение количества CD8 супрессор/цитотоксических клеток и их функции;
- повышение экспрессии CD23 мононуклеарными клетками;
- хроническая активация макрофагов с повышением секреции GM-CSF, PGE2, IL-10;
- экспансия Th2-клеток, секретирующих IL-4 и IL-5;

- снижение количества Th1-клеток, секретирующих IFN- γ ;
- увеличение количества рецепторов для IL-2;
- повышение сывороточных уровней эозинофильного катионного протеина, эозинофильного нейротоксина, главного базисного эозинофильного протеина.

Тяжесть течения АтД позитивно коррелирует с количеством выявленных в кожном воспалительном инфильтрате Th2-лимфоцитов и содержанием CD3+ и CD4+ в периферической крови.

Важным фактором в патогенезе АтД является врожденная склонность организма к повышенной продукции специфических IgE к экзогенным аллергенам. Роль пускового механизма в гиперпродукции IgE играет проникновение через слизистую оболочку пищевых и ингаляционных аллергенов вследствие дефицита секреторных IgA. Проникновению аллергенов через кожу способствует снижение ее барьерной функции из-за развития сухости кожных покровов, обусловленной мутацией гена филагтрина (FLG), нарушением метаболизма кожи, возникшим аллергическим кожным воспалительным процессом [30]. Пациенты с мутациями, приводящими к потере функции филагтрина, демонстрируют усиление экспрессии IL-1 в роговом слое кожи и первый тип реакции на стресс – интерферон-опосредованный [31]. Наши исследования показали, что наличие мутации 2282del14 в гене FLG как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии является риском развития непрерывно рецидивирующего среднетяжелого и тяжелого течения атопического дерматита в сочетании с другими аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, круглогодичным персистирующим аллергическим ринитом, поллинозом) [32].

Возникающая вследствие этих причин эпикутанная сенсibilизация способствует повышению активности аллергического воспаления в коже за счет развития преимущественно клеточного типа гиперчувствительности с участием Th1-лимфоцитов.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в настоящее время рассматривается как единственный метод лечения, способный повлиять на естественное течение аллергических болезней. Эффективная АСИТ последовательно

активирует многие механизмы, которые в идеале приводят к клиническому эффекту, в основе которого лежит формирование специфической иммунной толерантности.

Повышенное влияние АСИТ на состояние больных с аллергическими заболеваниями обусловливается переключением эффекторных Т- и В-лимфоцитов на регуляторный фенотип. Индуцируемые IL-10 регуляторные В-клетки в процессе АСИТ способствуют развитию толерантности за счет супрессии Т-клеток, снижения продукции специфических IgE и индукции синтеза IgG4. АСИТ нацелена на клетки 2 типа, включающие Th2-клетки, ILC2-клетки и цитотоксические Т-клетки 2 типа, продуцирующие IL-4, IL-5 и IL-13 цитокины, активирующие тучные клетки, эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин IgE [33].

При атопических болезнях, в том числе атопическом дерматите, АСИТ может проводиться клещевыми, пылевыми аллергенами и аллерговакцинами, приготовленными из плесневых грибов, эпидермальных аллергенов. При проведении АСИТ предпочтительно использование современных стандартизированных лечебных аллергенов. Важным условием для проведения АСИТ является наличие у пациента IgE-опосредуемого механизма болезни. В настоящее время одобрено два пути введения лечебных аллергенов – подкожно или перорально под язык (сублингвально). АСИТ не проводят у детей младше 5 лет. Сублингвальная АСИТ реализуется назначением лечебных аллергенов в форме капель или таблеток. В Европе сублингвальная АСИТ составляет около 80% всех вновь назначаемых схем АСИТ [34].

При изолированном АтД этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективным при сопутствующей БА, аллергическом риноконъюнктивите, сенсibilизации к клещам домашней пыли [2]. АСИТ детям, страдающим АтД, проводится при наличии четких доказательств возникновения обострений этого заболевания с экспозицией к причинно-значимым аллергенам.

Показана эффективность подкожной АСИТ экстрактами аллергенов *Dermatophagoides pteronyssinus* у детей с сочетанными проявлениями АтД и бронхиальной астмы (БА) [35]. АСИТ

аллергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* оказалась эффективной у 16 из 23 (69,7%) пролеченных больных, при этом достижение ремиссии АтД и БА было достигнуто у 4, уменьшение воспаления кожи и обострений БА и более легкое их течение у 12 больных; по завершении АСИТ было отмечено снижение уровня общего IgE, повышение уровня IgG. У 3 детей на фоне АСИТ было отмечено обострение сопутствующего аллергического ринита и у 1 ребенка возник зуд кожи. У 1 ребенка специфическая иммунотерапия была приостановлена и возобновлена после снятия обострения АтД. Показана терапевтическая эффективность АСИТ аэроаллергенами при АтД, при этом было отмечено снижение индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis Severity Index) и количества используемых для лечения топических глюкокортикостероидов [36–38].

Таргетная терапия является новым направлением в терапии аллергических больных, цель которой – повысить эффективность лечения путем воздействия разработанных генно-инженерных биологических препаратов на ряд мишеней иммунного ответа. К таким мишеням при АтД относят IgE, TSLP, Th17, Th22.

За последние годы в аллергологии наиболее широкое применение в лечении тяжелой БА имеет препарат омализумаб, содержащий моноклональные антитела к IgE и показавший при клинических испытаниях и последующем применении в лечебной практике высокий уровень терапевтической эффективности. Применение омализумаба у пациентов с комбинированными проявлениями БА и АтД вселило надежду на возможность использования его для купирования симптомов АтД [39]. Но при последующем рандомизированном проспективном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании не было достигнуто значимого клинического эффекта его применения при лечении АтД [40]. Более эффективным лечение омализумабом может быть при IgE-опосредуемом (extrinsic) АтД.

Неэффективной оказалась терапия моноклональными антителами против IL-5 (препарат меполизумаб): по данным постановки patch test при АтД, было отмечено только небольшое уменьшение отдельных симптомов и снижение уровня эозинофилов [41].

Опубликованы результаты исследований по применению генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба, содержащего моноклональные антитела против В-клеточного антигена CD20. При наблюдении за 6 больными АтД, получавшими лечение ритуксимабом, было выявлено значительное уменьшение тяжести кожного воспалительного процесса [42].

В настоящее время продолжает активно изучаться терапевтическая эффективность при АтД биологического препарата дупилумаба, содержащего моноклональные антитела к рецепторам IL-4 и IL-13. Эффективность его была доказана контролируемыми исследованиями при сочетании с топическими глюкокортикостероидами [43]. Дупилумаб приводит к значительному улучшению состояния больных со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. По своей терапевтической эффективности этот препарат превышает эффективность лечения циклоспорином А в дозе 5 мг/кг курсом в 12 недель у пациентов с аналогичной активностью АтД [44].

Высвобождаемый Th2-лимфоцитами и кератиноцитами TSLP принимает участие в формировании зуда у больных АтД. В последние годы выполнены исследования, в которых TSLP также рассматривается как потенциальная мишень в лечении АтД [45].

Иммуносупрессивная терапия проводится детям с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением атопического АтД, торпидным к общепринятой фармакотерапии. Иммуносупрессивное действие циклоспорина А связано с вызываемым им снижением активности Th2-лимфоцитов и ингибированием секреции провоспалительных медиаторов иммунного ответа: подавлением секреции IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ , TNF- α , снижением продукции IL-3, IL-4 тучными клетками и IL-6 моноцитами. На фоне лечения циклоспорином А постепенно уменьшаются зуд кожи, гиперемия и инфильтрация кожи, отмечается достижение ремиссии болезни к концу месяца от начала лечения [46].

Пробиотики. За последние годы в педиатрической практике в комплексной терапии АтД находят применение пробиотики, но с позиции доказательной медицины эффективность их применения пока не имеет веских доказа-

тельств. На сегодняшний день опубликовано несколько статей, подтверждающих эффективность пробиотиков в лечении АтД. Мета-анализ этих публикаций продемонстрировал, что пробиотики оказывают умеренно выраженный эффект при лечении АтД у детей, причём наибольшая польза от назначения пробиотиков была выявлена у пациентов со среднетяжелой формой заболевания [47]. Изучение возможности применения пробиотиков для профилактики АтД показывает, что положительный эффект может быть связан с типом пробиотического штамма, способа введения, дозы и продолжительности приема, а также возраста ребенка. Однако существующие неопределенности требуют дополнительного уточнения, прежде чем подтвердить роль пробиотиков в профилактике и/или лечении АтД [48].

Иммуномодулирующая терапия может быть эффективной у детей с непрерывно рецидивирующим АтД, осложненным вторичной бактериальной и вирусной инфекцией. Повышенная активность Th2-клеток и продукция ими цитокинов при аллергических болезнях явилась основанием для поиска иммуномодуляторов, направленно снижающих активность Th2-клеток и повышающих активность Th1-клеток [49]. Большинство сведений в этом направлении получено российскими исследователями [50]. Наши собственные исследования показали эффективность иммунофармакопрепаратов у таких пациентов: применение ликопида, галавита, полиоксидония способствует устранению бактериальной инфекции и более быстрому достижению ремиссии АтД у детей при продолжении патогенетической терапии [11, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется интенсивным зудом и рецидивирующими экзематозными поражениями [52]. Ведущая роль в патогенезе АтД принадлежит активации Th2-лимфоцитов, дендритных клеток, тучных клеток, базофилов, эозинофилов, кератиноцитов. При АтД выявлены признаки дисбаланса Т-клеточной регуляции. У детей преобладающим является IgE-опосредованный АтД. Не-IgE-опосредованный дерматит ассо-

цируется с клеточными формами гиперчувствительности. С учетом современных сведений об иммунопатогенезе болезни представлены данные об эффективности при АтД аллерген-специфической иммунотерапии, перспективности проведения таргентной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, эффективности иммуносупрессивной терапии при тяжелых резистентных к традиционной фармакотерапии формах атопического дерматита и иммуномодулирующей терапии при осложненном инфекцией течении болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ring J. *Atopic Dermatitis*. Berlin. Springer Verlag. 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-22243-1.
2. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 279–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
3. European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report* / C.A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118, № 1. P. 152–169. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
4. *Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* / A. Muraro, R.F. Jr. Lemanske, P.W. Hellings et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, № 5. P. 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
5. *Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010* / Broide D.H., Finkelman F., Bochner B.S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127, № 3. P. 689–695. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.027.
6. Streilein J.W. *Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions* // *J. Invest. Dermatol.* 1983. Vol. 80 (Suppl), 12s–16s.
7. Ono S., Kabashima K. *Proposal of inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT)* // *Exp. Dermatol.* 2015. Vol. 24. P. 630–631. DOI: 10.1111/exd.12716.
8. Guttman-Yassky E., Nograles K., Krueger J.G. *Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 1420–1432.
9. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / Елисюткина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н. и др. // *Рос. аллергол. журн.* 2015. № 1. С. 3–14.
10. Honda T., Kabashima K. *Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis* // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2016. Vol. 92, № 1. P. 20–28. DOI: 10.2183/pjab.92.20.
11. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты атопического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии // *Педиатрия*. 2013. Т. 92, № 3. С. 6–13.
12. Huang J.F., Thurmond R.L. *The new biology of histamine receptors* // *Curr. Allergy. Asthma Rep.* 2008. Vol. 8, № 1. P. 21–27.
13. Akdis C., Akdis M., Siman H. et al. *T Cells and T Cell-Derived Cytokines as Pathogenic Factors in the Nonallergic Form of Atopic Dermatitis*. *Journal of Investigative Dermatology*. 1999. 113(4); 628–634. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00720.x>.
14. *Autoallergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis* / Valenta R., Seiberler S., Natter S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105, № 3. P. 432–437. DOI: 10.1067/mai.2000.104783.
15. Гервазиева В.Б., Самойников П.В., Сверановская В.В. *Современные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита* // *Рос. аллергол. журн.* 2006. № 3. С. 5–12.
16. *Control of regulatory T-cell by the transcription factor FoxP3* / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi et al. // *Science*. 2003. Vol. 299(5609). 1057–1061. DOI: 10.1126/science.1079490.
17. *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy* / C.A. Akdis, T. Blesken, M. Akdis et al. // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, № 1. P. 98–106. DOI: 10.1172/JCI2250.

18. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin / J. Verhagen, M. Akdis, C. Traidl-Hoffmann et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117, № 1. P. 176–183. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.10.040.
19. Геворкян О.В., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Иммунологические изменения при атопическом дерматите // *Рос. аллергол. журн.* 2010. № 6. С. 14–19.
20. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP / V. Soumelis, P.A. Reche, H. Kanzler et al. // *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3, № 7. P. 673–680. DOI: 10.1038/ni805.
21. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells / Y.H. Wang, T. Ito, Y.H. Wang et al. // *Immunity.* 2006. Vol. 24, № 6. P. 827–38. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.019.
22. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // *Рос. аллергол. журнал.* 2007. № 1. С. 5–19.
23. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112, № 2. P. 252–262.
24. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129, № 4. P. 879–886. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.062.
25. Gittler J.K., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131, № 2. P. 300–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.048.
26. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10 / S. Kaesler, T. Volz, Y. Skabytska et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 1. P. 92–99. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.017.
27. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production // *Cytokine.* 2015, Sep. Vol. 75, № 1. P. 14–24. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
28. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза / Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В. и др. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2001. № 3. С. 61–73.
29. Leung D.Y. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105, № 5. P. 860–876. DOI: 10.1067/mai.2000.106484.
30. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365, № 14. P. 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
31. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis / C. Cole, K. Kroboth, N.J. Schurch et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 1. P. 82–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021.
32. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / Balabolkin I.I., Larkova I.A., Bulgakova V.A. et al. // *Allergy.* 2016. Vol. 71(S102). P. 300–301. DOI: 10.1111/all.12974.
33. International consensus on allergy immunotherapy / Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136, № 3. P. 558–568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
34. Cox L., Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009. Vol. 103, № 6. P. 451–464. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)-60259-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)-60259-1).
35. Атопический дерматит у детей с клещевой сенсибилизацией / Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Иманалиева Ч.Ф. и др. // *Педиатрия.* 1992. № 2. С. 11–13.
36. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study / T. Werfel, K. Breuer, F. Ruëff et al. // *Allergy.* 2006. Vol. 61, № 2. P. 202–205. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x.
37. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? / Bussmann C., Böckenhoff A., Henke H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118, № 6. P. 1292–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.054.
38. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. /

- E.Compallati, A.Rogkakou, G.Passalacqua et al.// *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12, № 4. P. 427–433. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354e540.
39. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study / L.E. Sheinkopf, A.W. Rafi, L.T. Do et al.// *Allergy Asthma Proc.* 2008. Vol. 29.530–7. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160.
 40. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study/ P.M. Heil, D.Maurer, B.Klein et al.// *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010. Vol. 8, № 12. P. 990–998. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
 41. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patient / J.M.Oldhoff, V.Darsoz, T. Werfel et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006. Vol.141, № 3. P. 290–294.DOI: 10.1159/000095299.
 42. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema / D. Simon, S. Hösli, G. Kostylina et al.// *J. Allergy Clin Immunol.* 2008.Vol. 121 P. 122– 128. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.016.
 43. Dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis/ L.A. Beck, D. Thaci, J.D. Hamilton et al. // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 130–139. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768.
 44. Residual genomic profile after cyclosporine treatment may offer insights into atopic dermatitis reoccurrence/ M.Rozenblit, M.Suarez-Farinas, A. Shemer et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2014, Oct.Vol. 134, № 4. P. 955–957.DOI:10.1016/j.jaci.2014.05.024.
 45. Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic diseases/ W.L.Wang, H.Y. Li, M.S. Zhang et al.// *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P. 18–26.DOI:10.1159/000341665.
 46. Атопический дерматит / Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н, Кудрявцева А.В. и др. С.136–172. В кн.: Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: руководство для врачей /под ред. Балаболкина И.И., Булгаковой В.А. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 264 с.
 47. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / S.K.Michail, A.Stolfi, T.Johnson et al.// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008.Vol. 101, № 5. P. 508–516.DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60290-6.
 48. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview / I.A. Rather, V.K. Bajpai, S. Kumar et al. // *Front Microbiol.* 2016. № 7. P. 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507.
 49. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунонезависимых заболеваниях / А.В. Караулов, О.В. Калюжин, И.В. Евсегнеева и др. // *Аллергология и иммунология.* 2011.Т. 12, № 2. С. 196–198.
 50. Иммунотерапия: руководство для врачей /под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2011. 672 с.
 51. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями // *Педиатрическая фармакология.* 2006. Т. 3, № 5. С. 22–29.
 52. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet.* 2016. Vol. 387.P. 1109–1122. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X). ■

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Д.Ш. Мачарадзе¹, Х.А. Янаева², В.И. Пешкин¹, Б.Г. Кулумбегов³

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

² Медицинский центр «Планета здоровья», г. Урус-Мартан, Чеченская Республика, Россия

³ Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия

Пищевая аллергия имеет различные клинические проявления, что требует проведения правильной дифференциальной диагностики у детей и взрослых. В частности, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии сопровождается многими первичными иммунодефицитами; пищевую непереносимость клинически отличить от IgE-опосредованной формы пищевой аллергии тоже в ряде случаев сложно; под маской аллергии на рыбу встречаются другие причины. В обзорной статье приведены основные отличительные признаки, которые могут быть полезны для врачей общей практики.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дифференциальная диагностика, гипер-IgE-синдром, пищевая непереносимость, аллергия на рыбу.

Some questions of differential diagnosis in food allergy

D.Sh. Macharadze¹, H.A. Janaeva², V.I. Peshkin¹, B.G. Kulumbegov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² Medical Center «Planeta zdorovya», Urus-Martan, Chechen Republic, Russia

³ Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

Food allergy has different symptoms that requires a correct differential diagnosis in children and adults. In particular, gastrointestinal form of food allergy accompany many primary immunodeficiencies; food intolerance clinically indistinguishable from IgE-mediated forms of food allergy also in some cases difficult; under the guise of allergy to fish meet other reasons. The article main features that can be useful for general practitioners.

Key words: food allergy, differential diagnosis, hyper-IgE syndrome, food intolerance, allergy to fish.

Клинические проявления пищевой аллергии (ПА) весьма разнообразны: симптомы ПА затрагивают различные органы и системы. Кроме того, ПА часто сопровождается такими тяжелыми болезнями, как бронхиальная астма (БА) и атопический дерматит (АтД), и осложняет их течение. У детей раннего возраста ПА может быть причиной колики, рвоты и (или) диареи. ПА довольно часто сопровождается пищевой аверсией (отвращение к определенным продуктам на подсознательном уровне), что делает аппетит ребёнка избирательным и порой не позволяет соблюдать здоровую диету. Так называемая пищевая аллергия на сладости требует дифференциальной диагностики, в том числе с непереносимостью углеводов, пищевых добавок и т.п. Раннее распознавание симптомов ПА способствует назначению оптимальной терапии, исключающей необоснованную строгую элиминационную диету.

Сочетание пищевой аллергии с первичным иммунодефицитом встречается довольно редко

[1–3]. Хотя сывороточный уровень общего IgE может быть понижен, это не позволяет исключить аллергию: цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами в ответ на антигены, играют важную роль в возникновении и поддержании аллергического воспаления, которое может развиваться даже при отсутствии активации В-клеток и продукции IgE.

Проявления ПА и первичного иммунодефицита часто имеют общие клинические признаки. Так, гастроинтестинальные расстройства выявляют у 5–50% больных с первичным иммунодефицитом. У любого пациента с длительной диареей, синдромом мальабсорбции и задержкой в массе тела, неподдающимися традиционной терапии, следует заподозрить первичный иммунодефицит (таблица 1, 2) [1]. Обеспокоенность должны вызывать также частые тяжелые инфекции, лимфатические узлы малых размеров, гепатоспленомегалия, плохое заживление ран и т.п.

Гипер-IgE-синдром – редкий первичный иммунодефицит, который характеризуется повышением

Таблица 1. Желудочно-кишечные заболевания при гуморальном иммунодефиците [1]

СИМПТОМЫ	ПАТОЛОГИЯ ИЛИ ЕЕ ПРИЧИНА
Инфекционные	Энтерит, колит, синдром избыточного бактериального роста (<i>Giardia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , ротавирусы, энтеровирусы и пр.)
Воспалительные/ Аутоиммунные	Целиакия, язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гастрит
Неопластические	Аденокарцинома желудка, кишечника, лимфомы

Таблица 2. Желудочно-кишечные симптомы, связанные с первичным иммунодефицитом [1]

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Дефицит селективного IgA	Дефект гена неизвестен; нарушение созревания В-клеток в IgA-плазматические клетки	В сыворотке крови IgA отсутствует или не превышает 10 мг/дл; нормальный уровень IgG и IgM, хотя возможен дефицит IgG2, иногда – нарушение ответа специфических антител	Диарея, синдром мальабсорбции, гиперплазия лимфатических узлов	Обычно протекает бессимптомно; возможны рецидивирующие бактериальные инфекции, атопия и аутоиммунные заболевания
Х-связанная агаммаглобулинемия	Х-связанный, аутосомно-рецессивный (μ-тяжелая цепь, λ5, Igα, Igβ, BLNK)	Отсутствуют IgM, IgG, IgA; содержание В-клеток <1% от числа лимфоцитов; отсутствие специфического гуморального ответа	Хроническая диарея, синдром мальабсорбции	Рецидивирующие и тяжелые бактериальные, а также энтеровирусные инфекции, отсутствие лимфоидной ткани, аутоиммунные заболевания
Гипер-IgM-синдром	Мутации в CD40L, CD40, AICDA, UNG	Низкий уровень IgG и IgA; нормальный или повышенный уровень IgM, а также В-клеток; снижение Т-клеточного ответа при дефиците CD40L/CD40; ухудшение специфического гуморального ответа	Диарея, прогрессирующие заболевания печени (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит)	Рецидивирующие бактериальные инфекции, оппортунистические инфекции, лимфоаденопатия, нейтропения, аутоиммунные заболевания
Общий переменный иммунодефицит	Мутации в ICOS, CD19, CD20, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C	Низкий уровень IgG и IgA (и/или) IgM; отсутствие специфического гуморального ответа; нормальный или пониженный уровень В-клеток; снижение Т-клеточного ответа	Диарея, гиперплазия лимфатических узлов, синдром мальабсорбции, гепатит	Переменный клинический фенотип: рецидивирующие бактериальные аутоиммунные инфекции, пернициозная анемия, лимфопролиферативные заболевания и (или) гранулематозная болезнь
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	Дефекты: RAG1/2, JAK3, CD45, CD3-цепи, ZAP70, Артемида, лигаза 4, кернуннос, IL 2RG, IL 7Rα, ADA → дефект в Т- и В-клетках	Выраженное снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке; снижение или отсутствие Т-клеток, В-клеток и NK-лимфоцитов в зависимости от функциональной недостаточности; снижение ответа на митогены PHA, ConA, PWM	Хроническая диарея, кандидоз полости рта, кишечника,	Задержка в развитии, рецидивирующие и тяжелые бактериальные, вирусные и (или) грибковые инфекции в раннем возрасте

Таблица 2.

Продолжение

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Хроническая гранулематозная болезнь	Множественный дефект: X-связанный, вследствие дефекта в CYBB-кодировании gp91 phox-компонента НАДФН-оксидазы; аутосомно-рецессивный вследствие дефектов в NCF1, NCF2, или CYBA дефектов компонента НАДФН-оксидазы	Дефект окислительного взрыва нейтрофилов по DHR; НБТ-эквивалент	Гранулематозный колит, анальные свищи, абсцесс печени, кишечная непроходимость, гранулематозный стоматит, язвы в полости рта	Рецидивирующие абсцессы, инфекции кожи, рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции (в частности, <i>S. aureus</i> и <i>Aspergillus</i>)
Синдром Вискотта–Олдрича	Мутация в гене WAS; пороки развития цитоскелета, гемопoэтические нарушения	Концентрация Ig варьирует в зависимости от ускоренного синтеза и катаболизма (снижение уровня IgM, нормальный или немного пониженный уровень IgG; часто – повышенный уровень IgA и IgE); уровень антител к полисахаридам понижен, В-клеток – нормальный; прогрессирующее снижение уровня Т-клеток с нарушением ответа лимфоцитов на анти-CD3; число тромбоцитов понижено	Диарея, гемоколит, синдром мальабсорбции	Тромбоцитопения, атопический дерматит (АтД)/экзема, аутоиммунные заболевания, бактериальные и вирусные инфекции, лимфopе-тикулярные опухоли
IPEX	Дефекты в FOXP3, кодирование Т-клеточного фактора транскрипции	Увеличение уровня IgA и IgE, нормальный уровень В-клеток; отсутствие CD4+CD25+ FOXP3+-регуляторных Т-клеток; эозинофилия	Тяжелая энтеропатия с жидким, часто кровавым стулом, что связано с эозинофильным воспалением	Ранний диабет, тиреоидит, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, экзема
X-связанная ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	Мутации НЕМО (IKBKG), модулятор NF-κB активации	Ухудшение ответа на полисахариды в большинстве случаев; высокий сывороточный уровень IgM и низкий – IgG, IgA, в ряде случаев – IgG2	Задержка в развитии, рецидивирующая диарея, колит	Тяжелые, рецидивирующие инфекции (микобактерии и грамотрицательные бактерии), раннее начало; эктодермальная дисплазия, широко расставленные или конической формы зубы, гипотрихоз; у некоторых пациентов – остеопетроз и лимфeдема

Сведения об авторах:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФПК МР РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Янаева Хедда Ахмедовна – врач аллерголог-иммунолог, Медицинский центр «Планета здоровья», Россия, Чеченская Республика, г. Урус-Мартан, ул. Ленина, 92А, e-mail: heda-allergolog@mail.ru.

Пешкин Валерий Иванович – к.м.н., зав. кафедрой сестринского дела ФПК МР РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Кулумбегов Бидзина Георгиевич – врач аллерголог-иммунолог Центра аллергии и иммунологии, Республика Грузия, 0159, г. Тбилиси, ул. Лублиана, 2/б.

Таблица 2.

Продолжение

Иммунодефицит	Молекулярный дефект	Результаты лабораторных исследований	Гастроинтестинальные проявления	Другие клинические данные
Синдром Ди-Джорджа (синдром делеции хромосомы 22q11.2)	Делеция центрального участка длинного плеча хромосомы 22 (22q11.2) или других хромосом TBX1 – 10p13, 17p13, 18q21	Иммуноглобулины, как правило, в норме, хотя иногда уровень IgE повышен, aIgA – понижен; уровень В-клеток в норме, Т-клеток – понижен или они отсутствуют; изменения функции Т-клеток в зависимости от тимуса	Кандидоз желудочно-кишечного тракта	Пороки развития; гипопаратиреоз; отсутствие тимуса
Синдром Германски–Пудлак I типа	Мутации гена HPS1 на хромосоме 10q23, которая входит в BLOC-3	Количество тромбоцитов нормальное; время кровотечения удлинено, нарушение функции тромбоцитов	Гранулематозный колит	Глазо-кожный альбинизм, нарушение агрегации тромбоцитов, геморрагический диатез, легочный фиброз

Примечание. AICDA – activator-induced cytidine deaminase; AR – autosomal recessive; BLNK – B-cell linker protein; BLOC-3, biogenesis of lysosome-related organelles complex-3; BTK, Bruton tyrosine kinase; CYBA, cytochrome b α subunit; CYBB, cytochrome b β subunit; DHR, dihydrorhodamine; ICOS, inducible costimulator; JAK3, Janus activating kinase 3; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NF- κ B, nuclear factor- κ B; PHA, phytohemagglutinin; PWM, pokeweed mitogen; RAG, recombinase activating gene; TBX1, T-box 1; TNFRSF, TNF-receptor super family; UNG, uracil DNA glycosylase.

уровня общего IgE, рецидивирующими бактериальными инфекциями и тяжелым течением АтД. Болезнь проявляется в раннем возрасте, может сопровождаться выраженной эозинофилией, остеоартикулярными и зубными аномалиями [2, 4]. Как синдром гипер-IgE, так и ПА могут характеризоваться ранним началом кожных высыпаний, эозинофилией и заметным повышением сыровоточного уровня общего IgE. Иногда эти заболевания различить трудно [1–3]. У детей отмечается макуло-папулярная и папуло-везикулярная сыпь на лице, голове, спине, шее, груди и животе, при этом эффект от пероральных антигистаминных препаратов и топических ГКС-мазей обычно отсутствует. Дети отстают в массе тела и росте от сверстников. В отличие от доминантной, у больных с рецессивной формой гипер-IgE-синдрома не находят аномалий костной системы и соединительной ткани, однако в анамнезе у них отмечаются частые бактериальные и вирусные инфекции, лимфома Беркета, бронхиальная астма, тяжелый АтД, эозинофилия, повышение уровня общего IgE (до 30 000 кЕ/мл) [4].

При синдроме гипер-IgE типичные признаки АтД (лихенизация, экскориация и эритема кожи) и высокий уровень общего IgE сочетаются с хроническими инфекциями и другими проявлениями (частый отит среднего уха, зубной кариес, хрониче-

ская диарея, пневмония, кандидоз ротовой полости и пищевода, лимфоаденопатия, гипоальбуминемия) (таблица 3) [2–4].

Нетоксические реакции подразумевают индивидуальную гиперчувствительность к пище, а также неиммунные реакции – пищевую непереносимость. Различить их в ряде случаев довольно сложно (таблица 4) [5, 6].

Пищевую непереносимость могут провоцировать некоторые химические вещества, присутствующие в еде (например, гистамин, сульфаты и глутамат), металлы и пр. [5–7]. Нередко в детском возрасте проявляется аллергия на металлы, из которых наиболее распространенным триггером является никель. Хотя гиперчувствительность к металлу чаще всего проявляется как аллергический контактный дерматит, у некоторых сенсibilизированных лиц она может сопровождаться и другими симптомами (желудочно-кишечными, респираторными, неврологическими). Ряд ученых даже выделяет синдром системной реакции на никель, при котором кожные и гастроинтестинальные симптомы (вздутие и боль в животе, понос) коррелируют с потреблением никельсодержащих продуктов (преимущественно это растительная пища) и напитков [8, 9].

Неблагоприятные реакции на рыбу и морепродукты могут быть опосредованы участием IgE,

Таблица 3. Дифференциальный диагноз гиперэозинофилии, гипер-IgE-синдрома, ПА и АтД [3]

Признак	Гиперэозинофилия	Синдром гипер-IgE	ПА	АтД
Возраст при появлении патологии	5 месяцев	Первые несколько дней или недель жизни	От рождения до 3 лет	В раннем возрасте
Пол (преобладание)	Соотношение: М:Ж 9:1	Не зависит от пола	М	Не зависит от пола
Распространенность	1:200 000	Заболеваемость $<10^6$	0,1–7% в общей популяции	10–15% в детской популяции
Вовлечение систем	Кардиоваскулярная, неврологическая, гематологическая, гастроинтестинальная и др.	Абсцессы, пневмония, кожный кандидоз, соединительнотканые нарушения, нарушения смены прикуса	Респираторные заболевания (БА, риниты), гастроинтестинальные проявления (тошнота, рвота, диарея, абдоминальная боль), анафилаксия	У 50–80% детей в дальнейшем развиваются другие аллергические болезни (БА, ринит)
Вовлечение кожи	Обычно по типу ангиоотек, крапивницы или эритематозных, зудящих папул и узелков	Сыпь обычно начинается на лице и (или) волосистой части головы, в виде розово-красных папул, которые затем превращаются в пустулы с корочками	АтД; энтеропатия, индуцированная глютенном, соей, молоком; эозинофильный гастроэнтероколит; крапивница; ангиоотек	Распределение сыпи имеет зависимость от возраста
Прогноз	Зависит от тяжести повреждений внутренних органов; от злокачественных заболеваний крови	Благоприятный, если лечение начато своевременно	Около 80% детей с ПА на молоко и яйца перерастают ее в возрасте до 5 лет; лишь 20% – при аллергии на арахис.	Около 1/3 детей с АтД на фоне ПА клинически перерастают эти состояния в возрасте 1–3 лет

Таблица 4. Дифференциальная диагностика иммунологически- и неиммунологически-опосредованной ПА [6]

Маскирующие пищевые продукты	Причинно-значимые триггеры	Диагноз
Фрукты и овощи	Береза, полынь, амброзия и профилин	Оральный аллергический синдром
Кукуруза, пшеница и мука	Der p 1	Оральная клещевая анафилаксия
Авокадо, банан, киви и др.	Латекс (гевеин; 1,3-β-глюканаза)	Синдром латекс–фрукты
Пшеница и другие злаковые, креветки, капуста, персик, виноград, яблоко и др.	Физическая нагрузка	Пище-зависимая, индуцированная физической нагрузкой, анафилаксия
Мясо млекопитающих	Галактоза-α-1,3-галактоза (α-gal)	Замедленная анафилаксия на мясо
Молочные продукты, яйцо и мясо	Энтеротоксин	Пищевое отравление <i>S. aureus</i>
Свинина	Альбумин кошки	Синдром кошка–свинина
Соевый соус, томаты, сыр пармезан, грибы	Глутамат натрия	Непереносимость консервантов
Молочные продукты	Лактоза	Дефицит лактозы
Сыры, копченое мясо, алкоголь, шоколад	Тирамин	Криз, обусловленный феохромоцитомой, карциноидный синдром
Салаты, сухофрукты, вино	Метабисульфиты и другие сульфиты	Непереносимость консервантов
Рыба, сыры	Скумброидоз и сугуатера (отравление сугуатоксином)	Скумброидоз, отравление сугуатоксином

Таблица 5. Диагностика аллергоподобных реакций на рыбу и морепродукты [10]

Болезнь	Причина	IgE-опосредованные механизмы	Диагноз
Аллергия на рыбу	Рыбы	Да	Пищевой провокационный тест (ППТ) Кожные пробы sIgE к рыбам sIgE к эпитопам рыб (Gadc 1, Cyrc 1)
Аллергия на моллюски	Моллюски	Да	ППТ Кожные пробы sIgE к моллюскам sIgE к Pena 1
Аллергия на <i>A. simplex</i>	Рыбы и морепродукты (например, кальмары)	Да	Кожные пробы sIgE к <i>A. simplex</i> sIgE к аллергенам <i>A. simplex</i> (Ani s 1, Ani s 7)
Отравление гистамином рыб	Испорченные рыбные продукты	Нет	Содержание гистамина в рыбе >20 мг/кг
Гистаминовая непереносимость	Свежие и испорченные морепродукты	Нет	Дефицит диаминоксидазы

однако симптомы, вызванные другими причинами (например, гистаминовой непереносимостью, анизакидозом), как правило, очень схожи с истинной ПА (таблица 5) [10].

Таким образом, спектр заболеваний, с которыми клиницисту следует проводить дифференциальную диагностику ПА, весьма широк. Кроме того, поскольку сама ПА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, первым шагом на пути установления правильного диагноза и выбора лечения заболевания становится способность врача вовремя распознать патофизиологические механизмы, задействованные в ее развитии. Следующим этапом является правильная дифференциальная диагностика, что позволит принять более обоснованное клиническое решение и повысит эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal Sh., Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1050–1063.
2. Hypereosinophilia, hyper-IgE syndrome, and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity / E. Estrada-Reyes, M. Hernández-Romón, J. Gamboa-Marrufo et al. // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 131–135.
3. Primary Immunodeficiency May Be Misdiagnosed as Cow's Milk Allergy: Seven Cases Referred to a Tertiary Pediatric Hospital / M. Melo, E. Dantas, M. De Moraes Pinto et al. // *ISRN Pediatr.* – 2013. Sep 30. – Article ID 470286.
4. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome / K. Engelhardt, S. McGhee, S. Winkler et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 1289–1302.
5. Levin M., Steinman H. Mimics of food allergy // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 110–116.
6. Posthumus J., Borish L. A 71 year old man with anaphylaxis after eating grit // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol. 33. – P. 110–113.
7. Adverse food reaction and functional gastrointestinal disorders: role of the dietetic approach / F. Pasqui, C. Poli, A. Colecchia et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 24. – P. 319–327.
8. Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis / M. Braga, C. Quecchia, C. Perotta et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 26. – P. 707–716.
9. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units / L. Ricciardi, A. Arena, E. Arena et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 131–136.
10. Prester L. Seafood Allergy, Toxicity, and Intolerance: A Review // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1–13.

СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.А. Бородулина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, г. Самара, Россия

В настоящее время вопрос раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с использованием различных диагностических тестов является чрезвычайно актуальным. Представлены современные подходы по выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков при проведении скрининговых обследований.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, диаскинтест, иммунодиагностика, кожные пробы, проба Манту, микобактерия туберкулеза, туберкулинодиагностика, туберкулезная инфекция, туберкулез.

SCREENING FOR TB INFECTION. MODERN RECOMMENDATIONS

E.A. Borodulina

Samara State Medical University, Department of Tuberculosis and Pulmonology, Samara, Russia

The problem of early detection of tuberculosis infection in children using various diagnostic tests is extremely urgent at the present time. Approaches to detect and diagnose tuberculosis in children and adolescents in screening surveys are presented.

Keywords: immunodiagnosics, skin test, TB Mantoux test, skin prick test, Mycobacterium tuberculosis, tuberculin, immunodiagnosics, TB-infection.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие ситуация с туберкулезом, после заметного ухудшения в 1990-е и 2000-е годы, заметно стабилизировалась и появилась четкая тенденция к улучшению [1]. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков на фоне улучшения эпидемиологических показателей у взрослых и разработанных противотуберкулезных мероприятий во фтизиатрии уменьшается [1, 2]. За более чем столетний период сложилась четкая система по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков с помощью массового обследования детского населения (скрининг) [3, 4]. Скрининг является определенной стратегией в организации здравоохранения, направленной на выявление заболеваний у клинически бессимптомных лиц в популяции. Скрининговые тесты позволяют выделить из среды кажущихся здоровыми людей тех, кто, вероятно, имеет заболевание. С понятием скрининга (от англ. screening – отбор, сортировка) тесно связано применение кожных иммунологических тестов во фтизиатрии детского возраста [5, 6].

За последнее десятилетие отмечается прорыв в области научных исследований во фтизиатрии. В педиатрическую сеть поступало много новых диагностических тестов на туберкулезную инфекцию [7–9]. Но, несмотря на появление методов *in vitro*, в основе которых лежит определение количества высвобождающегося INF- γ при контакте эффекторных Т-лимфоцитов со специфическими антигенами ESAT-6, это не привело к принципиальным изменениям в алгоритме диагностики инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), в связи с чем для скрининга по-прежнему используются кожные диагностические пробы [4].

В настоящее время к использованию рекомендованы два туберкулиновых теста (проба Манту с 2 ТЕ PPD-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР). До 7 лет для скрининга используется проба Манту с 2ТЕ PPD-Л, с 8-летнего возраста для массовых обследований используют пробу с АТР. В результате проводимого скрининга выявляются лица с повышенной сенсибилизацией (ГЧЗТ) к микобактериям ту-

беркулеза. По показаниям, прежде всего для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии, до 7 лет ставят пробу с АТР, так как он не реагирует на вакцинный штамм БЦЖ. Допустима постановка двух проб на разных руках одновременно [4].

Первоочередной задачей туберкулинодиагностики как скринингового метода обследования на туберкулез детского населения является формирование групп повышенного риска по заболеванию туберкулезом с последующим комплексным и, в том числе, рентгеновским обследованием с целью выявления туберкулеза [10].

По результатам скрининга по пробе Манту, положительный тест на пробу не всегда (и даже редко) приводит к выявлению клинически обозначенной в классификации форме туберкулеза.

Но в результате проводимого обследования у родителей появляется новая забота: после положительного теста обследоваться у фтизиатра.

Как правило, в большинстве случаев дети, отобранные по скринингу пробы Манту, не имеют жалоб, родители считают их здоровыми, и этот факт зачастую является поводом не только для длительного дополнительного обследования, но и для конфликтов. Дети, родители которых не хотят повторно обследовать ребенка, не допускаются в школу без справки от фтизиатра [11].

Для обеспечения прохождения данного обследования на туберкулез в санитарно-эпидемиологических правилах (СЭП) предусматривается:

- лица в возрасте до 14 лет, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер, родители или законные представители которых не представили в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются в детские организации (пункт 5.7);
- лица в возрасте от 15 лет до 18 лет, направленные на консультацию в противотуберкулезный диспансер и не представившие руководителю организации в течение 1 месяца с момента постановки пробы Манту заключение фтизиатра об отсутствии заболевания туберкулезом, не допускаются к работе и/или учебе (пункт 6.8) [11].

Высокая степень требовательности обусловлена тем, что в предшествующие годы отмечалась низкая ответственность родителей за невыполнение рекомендаций педиатров о прохождении обследования у фтизиатра. Результатом этого было выявление активных локальных форм туберкулеза в анамнезе с пропущенными «виражами», а также выявление форм туберкулеза в фазе кальцинации [5].

Внутрикожная проба Манту с 2ТЕ ставится вакцинированным БЦЖ детям с 12-месячного возраста до 7 лет. При первой постановке пробы и при ее положительном результате вакцинация ВЦЖ оценивается как эффективная. В дальнейшем, при ежегодной постановке пробы Манту, при отсутствии инфицирования МБТ, пробы к 6–7 годам становятся отрицательными, иммунитет угасает. Отрицательная проба Манту в этом возрасте является показанием для ревакцинации БЦЖ. Таким образом, в этот период проба Манту с 2ТЕ решает две задачи: оценка эффективности вакцинации и выявление лиц с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции «вираж». За инфекционный характер пробы Манту, помимо перехода отрицательного результата в положительный «вираж», принимаются нарастание чувствительности к туберкулину – увеличение инфильтрата (папулы) на 6 мм и более (например, инфильтрат был 4 – стал 10, был 6 – стал 12 и т.д.), увеличение папулы менее чем на 6 мм, но при этом размер папулы 12 мм и более (например, был 7 – стал 12, был 9 – стал 13 и т.д.), гиперергические реакции – размер инфильтрата (папулы) более 17 мм, местные везикулонекротические реакции или лимфангит, монотонный характер проб, сохраняющийся в течение 4-х лет, папула 12 мм и более. При наличии таких результатов дети в течение 6 дней направляются к фтизиатру, где для решения вопроса дифференциальной диагностики и уточнения активности инфекции проводится проба с АТР Диаскинтест®. В случае отрицательного результата при отсутствии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, и отсутствии факторов риска туберкулеза профилактическое лечение не показано. Проба с АТР (при наличии препарата) может проводиться в условиях общей лечебной сети, тогда ребенка можно не направлять к фтизиатру. При наличии отри-

цательного результата дается справка, что ребенок здоров. Данный алгоритм является удобным и легко выполнимым, что значительно упрощает принятие решений на этапе первичного звена здравоохранения [1].

Детям и подросткам с 8 до 18 лет в качестве скрининга проводится проба с АТР (Диаскинтест®). По данным исследований, количество лиц, которым при таком подходе требуется обследование у фтизиатра, значительно уменьшилось, что связано с простотой трактовки результатов и исключением необходимости трактовать положительные результаты пробы Манту. К фтизиатру направляются все лица с сомнительным и положительным результатом пробы с АТР.

Работа в первичном звене значительно упрощается, нет необходимости проводить дифференциальную диагностику вакцинальной и инфекционной аллергии. Во всех случаях подозрения на туберкулезную инфекцию необходимо провести флюорографию всем взрослым, проживающим в окружении ребенка, для поиска возможного контакта. Также на этапе первичного звена для выявления малых форм туберкулеза, на основании положительного результата пробы с АТР, проводится компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Ребенок направляется к фтизиатру для обследования на туберкулез и назначения профилактического лечения.

Учитывая, что проба показывает активно размножающуюся микобактериальную популяцию, все лица с положительными результатами на пробу с АТР в обязательном порядке направляются к фтизиатру для дообследования. Всем лицам с положительными результатами на пробу с АТР рекомендуется компьютерная томография органов грудной клетки. По результатам КТ описывается состояние средостения и легочной ткани, указываются кальцинированные лимфатические узлы, увеличенные лимфатические узлы, их положение и количество. Компьютерная томография органов грудной

клетки позволяет выявлять туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с малыми формами поражения, такой подход позволяет значительно повысить качество и эффективность лечения [13].

Но практика российского здравоохранения показывает, что в некоторых случаях (не более 20–30%), несмотря на отрицательный результат Диаскинтеста®, у врача сохраняется подозрение на туберкулезную инфекцию. Как правило, для подозрения имеются дополнительные критерии и факторы риска (эпидемиологические – контакт, соматические, медико-биологические), при наличии которых ребенок наблюдается или должен наблюдаться в группе риска по туберкулезу у педиатра и фтизиатра. Наиболее отработанным в практике является наблюдение детей по контакту, это 4-я группа диспансерного наблюдения у фтизиатра, в которой наблюдаются дети и подростки, находящиеся в контакте с источником туберкулезной инфекции, и которая разделяется на две подгруппы: 4А – лица из семейных, родственных и квартирных контактов с бактериовыделителем, а также из контактов с бактериовыделителями в детских и подростковых учреждениях, дети и подростки, проживающие на территориях туберкулезных учреждений; 4Б – лица из контактов с больными активным туберкулезом без бактериовыделения, из семей животноводов, работающих на неблагополучных по туберкулезу фермах, а также из семей, имеющих больных туберкулезом животных [3]. Ребенок в таких случаях будет наблюдаться независимо от результатов иммунодиагностики.

Длительно и часто болеющие дети, больные сахарным диабетом, системными заболеваниями, должны наблюдаться в группе риска по туберкулезу у врача-педиатра. Наибольшее внимание в настоящее время должно уделяться входящим в группы риска детям, больным ВИЧ-инфекцией, у которых результаты иммунодиагностики могут иметь отрицательный результат [12]. Вопросы раннего выявления туберкулезной инфекции у

Сведения об авторе:

Бородулина Елена Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Степана Разина, д. 51, кв. 1, email: borodulinbe@yandex.ru.

ВИЧ-инфицированных детей требуют совершенствования.

В публикациях последних лет приводится множество данных о том, что у детей с положительным результатом Диаскинтеста® часто выявляются лимфатические узлы в фазе кальцинации. Этот факт расценивается как критерий, указывающий на пропуск активной туберкулезной инфекции по результатам предшествующего скрининга. Надо отметить, что при оценке результатов КТ не существует «золотого стандарта», позволяющего уверенно трактовать изменения, вызванные микобактериальной инфекцией. В настоящее время нет четко разработанных классификации, критериев и убедительных данных за туберкулезную этиологию изменений, выявленных КТ, в оценке данных томограммы может присутствовать субъективизм. Решение этого вопроса в перспективе позволит избежать ошибок при оценке компьютерных томограмм [13].

Обнаруженные кальцинаты на компьютерной томограмме при дообследовании школьников по положительным результатам скрининга с помощью АТР трактуются как позднее выявление. Тем не менее кальцинация является переходом в неактивную фазу процесса. Данный факт подтверждает, что склонность к самовыздоровлению является одним из критериев патогенеза туберкулеза первичного периода. При положительных результатах Диаскинтеста® при наличии кальцинатов диагноз часто звучит как «туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе обратного развития». Дети с такими данными также наблюдаются и лечатся у фтизиатра [14].

Также в публикациях присутствуют данные исследований, где указано, что активный туберкулез диагностируется при отрицательном результате пробы с АТР или положительная проба появляется отсроченно. В.И. Литвинов отмечает, что сегодня нет метода (комплекса), позволяющего со 100%-ной уверенностью установить диагноз туберкулеза без обнаружения локальных изменений и МБТ [15, 16].

Сложные и нестандартные случаи при массовом скрининге составляют незначительное количество, но требуют изучения и персонализированного подхода. Также нельзя не обратить внимание на данные о нежелательных явлениях и

неспецифических реакциях на постановку пробы [17]. Чувствительность и, особенно, специфичность туберкулиновых проб достоверно установить трудно из-за отсутствия существующего «золотого стандарта» для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

В случаях, когда родители отказываются от проведения кожных диагностических тестов, не желая вводить в организм «чужеродные вещества», в настоящее время разрешен альтернативный метод – тест T-SPOT.TB. Тест предназначен для выявления Т-клеток, ответивших на стимуляцию антигенами МБТ ESAT-6 и CFP-10 путем связывания INF- γ *in vitro*.

В зарубежной практике тест T-SPOT.TB используется при проведении скрининга среди пациентов, относящихся к группам риска по развитию туберкулеза. Достоинством методики является ее стандартизация, в организм ничего не вводится, результат не подвергается субъективной оценке. Однако в связи с тем, что тест является коммерческим, требует забора крови из вены, длителен и затратен, для скрининга он не подходит и применяется только по личной инициативе родителей, но результат теста принимается для выдачи справки об обследовании на туберкулез.

По результатам иммунодиагностики можно отметить, что положительные кожные тесты отбирают лиц с повышенной чувствительностью и позволяют заподозрить туберкулез с большей (при наличии факторов риска) или меньшей (при отсутствии факторов риска) вероятностью. Для унификации данного подхода разработаны подходы к назначению профилактического лечения детям с положительными результатами на АТР в зависимости от наличия факторов риска. В настоящее время режимы превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции назначаются в зависимости от факторов риска развития туберкулеза и результатов реакции на Диаскинтест® (степень доказательности В).

В высокоразвитых странах профилактические мероприятия по туберкулезу проводятся среди групп медицинского, эпидемического и социального риска, а не в результате массовой диагностики, скрининга.

В настоящее время разработаны клинические рекомендации, представляющие алгоритм веде-

ния детей, поступающих в образовательные учреждения, которые являются руководством к действию, и при соблюдении этих требований можно предположить, что туберкулез у детей станет редким явлением и большая часть работы может быть сосредоточена исключительно в группах риска в практике врача-педиатра или врача общей практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей России // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 4. С. 62.
2. Аксенова В.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 3. С. 7–8.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». М., 2003. С. 55–62.
4. Приказ Минздрава России от 19.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
5. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания/ Е.С.Овсянкина, М.Ф.Губкина, Л.В. Панова и др.// *Russian pediatric journal*. 2017. № 20(2). С.108–115.
6. Фролова Ю.В., Мякишева Т.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017. Т. 16, № 1. С. 148–152.
7. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Сравнительная оценка кожных туберкулиновых проб // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. № 8. С. 18–22.
8. Слогоцкая Л.В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 5. С. 39–46.
9. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. Сравнительная оценка методов алергодиагностики туберкулеза у детей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 15 (3). С. 41–44.
10. Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей// *Педиатр*. 2014. Т. 5, № 3. С. 46–50.
11. Мордык А.В., Цыганкова, Л.В., Пузырева А.А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 126–130.
12. Романова М.А., Мордык А.В. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 2. С. 77–82.
13. Голумян В.Г. О соразмерности массовой туберкулинодиагностики цели охраны здоровья граждан // *Медицинское право*. 2017. № 1. С. 16–20.
14. Шепелева Л.П., Кравченко А.Ф. Современная тактика рентгенологического обследования детей на туберкулез // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 7. С. 155–157.
15. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция. М.:МНПЦБТ-2016. С.12.
16. Шелкова Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива // *Медицинский алфавит*. 2017. № 7. Т. Эпидемиология и гигиена. С.3–7.
17. Кривохиж В.Н., Королюк А.М. Риск развития у детей непредвиденных побочных реакций на аллерген Туберкулезный рекомбинантный// *Детские инфекции*. 2016. Т. 15, № 1. С. 55–59.

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.Ф. Голубова¹, О.И. Гармаш¹, Л.Л. Алиев²

¹ ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, Россия

² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

Проведены исследования уровня цитокинов и показателей эндотелия у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов и нарушение эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом становится вазоконстрикция. Выявленная взаимосвязь с показателями иммунологической реактивности отражает участие эндотелия в механизмах развития заболевания. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА способствовало клинико-лабораторному улучшению. Наблюдалось иммуномодулирующее действие санаторно-курортного лечения на повышенный уровень провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА, более значительное у больных с олигоартритом, с длительностью заболевания до 5 лет, с минимальной степенью активности процесса. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций способствовало снижению вазоконстрикторного эффекта, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, цитокины, показатели эндотелия, санаторно-курортное лечение.

DYNAMICS OF PROVISCULAR CYTOKINES AND INDICATORS OF ENDOTHELIAL SYSTEM IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER INFLUENCE OF SANATORIUM-SPA TREATMENT

T.F. Golubova¹, O.I. Garmash¹, L.L. Aliev²

¹ State Scientific and Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Evpatoria, Russia

² IFGAOVO "Crimean Federal University name V.I. Vernadsky "Crimea State Medical University name S. I. Georgievsky, Simferopol, Russia

A study of the level of cytokines and endothelial parameters in children with juvenile rheumatoid arthritis was carried out. An increase in the level of proinflammatory cytokines and the destruction of endothelial cells, which take an active part in microcirculation processes, have been established. With prolonged exposure to the inflammatory immune factor, intense depletion and perversion of the compensatory dilator capacity of the endothelium occurs and vasoconstriction becomes the primary response. The revealed interrelation with the parameters of immunological reactivity reflects the participation of the endothelium in the mechanisms of the development of the disease. Sanatorium treatment with application of peloid applications on the affected joints in children with JRA promoted clinico-laboratory improvement. The immunomodulatory effect of sanatorium treatment on the increased level of proinflammatory cytokines was observed in children with JRA, more significant in patients with oligoarthritis, with a duration of disease of up to 5 years, with a minimum degree of activity of the process. Sanatorium treatment with the use of mud applications, mainly through the thermal factor, reduces the vasoconstrictor effect, with significant vasodilation occurs, which possibly increases the permeability of the vascular wall and creates a condition for capillary leakage-liquid, that is, it has an anti-inflammatory effect.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, cytokines, endothelial parameters, sanatorium treatment.

Сегодня важная роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) отводится дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкомолекулярных белков, продуцируемых различными тканями и регулируемыми функциональную активность клеток [1, 2]. Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО- α , обусловлены самые значимые проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости [3, 4]. Вполне закономерно, что провоспалительные цитокины привлекли пристальное внимание исследователей как возможные объекты воздействия, поскольку путем уменьшения их синтеза [5] или инактивации можно существенно затормозить развитие патологического процесса [6].

Иммунное воспаление при ревматических заболеваниях (РБ), по мнению Е.Л. Насонова [7], лежит в основе поражения сосудов, которое проявляется наличием эндотелиальной дисфункции. В последние годы установлено, что предназначение сосудистой системы не ограничивается функцией транспорта крови, и клетки сосудистой стенки играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма, развитии его защитных реакций [8]. Высокая секреторная активность клеток эндотелия позволяет им выполнять эндокринную функцию, оказывать регуляторное влияние на процессы как в самой сосудистой стенке, так и в крови [9]. Все это позволяет рассматривать биосинтезирующую способность сосудистой стенки как единую систему, выполняющую определенные защитные или гомеостатические функции, активность которой регулируется в соответствии с реализацией этих задач. Важнейший регулятор этой функциональной системы является оксид азота (NO). NO является не

только эндотелий-зависимым фактором расслабления, но также и модулятором различных важнейших физиологических и патофизиологических реакций организма, прежде всего воспаления и иммунного ответа, определяя противовоспалительные и антиатерогенные свойства эндотелия [10]. Предполагают, что NO играет важную роль в патогенезе РА, являясь медиатором апоптоза клеток синовиальной оболочки [11]. Оксид азота и, в частности, конечные продукты его метаболизма также относят к провоспалительным факторам.

Санаторно-курортное лечение больных с ревматоидным артритом с применением природных и современных физиотерапевтических факторов оказывает существенное влияние на патогенетические механизмы развития заболевания. Известно, что пелоиды, увеличивая активность антиоксидантной системы, тормозят перекисное окисление липидов в очаге воспаления, восстанавливают повышенные при воспалении процессы гликолиза и липолиза [12, 13]. Применение грязелечения у больных с ревматоидным артритом способно оказывать иммуномодулирующий эффект с развитием реакций иммунной системы аналогично реакциям на стрессогенный фактор [14, 15]. Иммуномодулирующее действие грязелечения, связанное с нейроэндокринно-гуморальными механизмами регуляции обуславливает одну из сторон саногенетического эффекта [16, 17]. Сформулирована концепция о пелоидах как иммунодепрессантах, способных подавлять не только гуморальные, но и клеточно-опосредованные реакции [18, 19].

Поскольку недостаточно работ, посвященных изучению уровня провоспалительных цитокинов и показателей состояния эндотелия, их динамики под влиянием санаторно-курортного лечения, целью работы было изучение влияния

Сведения об авторах:

Голубова Татьяна Федоровна – д.м.н., профессор, директор ГБУ здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, ул. Маяковского, д. 6, e-mail: niidkifkr@mail.ru.

Гармаш Ольга Исааковна – д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУ здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, ул. Маяковского, д. 6., e-mail: niidkifkr@mail.ru.

Алиев Леонид Леонидович – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. Ленина, 5/7.

комплексного санаторно-курортного лечения с применением грязевых аппликаций на уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелия.

Задачами исследования явились: изучение уровня провоспалительных цитокинов и состояния эндотелия в зависимости от степени активности воспалительного процесса, количества и характера поражений суставов у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА); определение корреляционных взаимоотношений между показателями провоспалительных цитокинов, эндотелиальной системы, биохимическими и иммунологическими параметрами сыворотки крови детей, больных ЮРА; изучение динамики показателей провоспалительных цитокинов и состояния эндотелия под влиянием санаторно-курортного лечения с включением грязевых аппликаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

На санаторно-курортном этапе лечения проведены исследования иммунологических показателей, а также состояния эндотелиальной системы у 86 детей школьного возраста, больных ЮРА. Диагноз ставили на основании диагностических критериев, разработанных американской ассоциацией ревматологов. У всех больных ЮРА была суставная форма заболевания, преобладали (65,1%) дети в фазе ремиссии, с медленно прогрессирующим течением (МП). У большинства (63,9%) больных наблюдался полиартрит. По характеру воспалительных изменений в суставах чаще (66,3% больных) наблюдались пролиферативные, реже (9,3%) – пролиферативно-фиброзные, у 11,6% больных изменения в суставах не определялись. В большинстве случаев (63,9%) сохранялась функция суставов. Суставной синдром развивался в основном в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах с нарушением функции: 2а – 20,9%, 2б – 6,9% случаев. Длительность заболевания до начала санаторно-курортного лечения составляла до 1 года у 12 (13,9%) больных, от 1 года до 3 лет – у 16,3%, от 3 до 5 лет – у 27,9%, свыше 5 лет – у 41,9% больных.

Для определения активности воспалительного процесса определяли основные иммуноло-

гические показатели в сыворотке крови (иммуноглобулины классов А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы, содержание Т- и В-лимфоцитов). Исследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α до и после санаторно-курортного лечения проводили с помощью унифицированных методов иммуноферментного анализа.

Для оценки функции эндотелия проведены иммунологические исследования эндотелий-зависимых факторов: определение NO и его метаболитов: NO₂ и NO₃; синтазы оксида азота, эндотелин-1 (ЭТ-1). Поскольку непостоянная и изменчивая структура делает NO недоступным для измерения, уровень оксида азота оценивали по уровню его метаболитов (нитрата и нитрита). Исследования проводили иммуноферментным методом с помощью набора специфических сывороток в иммунологической лаборатории Крымской медицинской академии.

Санаторно-курортное лечение проводилось на фоне климатотерапии, лечебного питания, массажа, лечебной физкультуры, санации хронических очагов инфекции. В качестве основного лечебного фактора использовали широко применяемые аппликации иловой сульфидной грязи температурой 40° С, продолжительностью процедур от 10 до 12 минут, проводимых через день, курсом 10 процедур.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы MS Office Excel, а также пакета программ Statistics 6 для работы в среде Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении жалобы на плохое самочувствие, слабость, головные боли, боли в суставах отмечались у большинства больных ЮРА (58,1%). Продолжительность утренней скованности проявлялась от нескольких минут до получаса (10,5%). Гипотрофия мышечной ткани формировалась в 6,9% случаев у детей с пролиферативно-фиброзными изменениями в суставах.

При изучении иммунологических параметров до лечения выявлено увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови (99 $\pm$ 8,21 ед.).

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА до начала лечения отмечалось повышение уровня ИЛ-1 β у 78% больных, а уровня ФНО- α почти у всех больных,

ративными или пролиферативно-фиброзными изменениями в суставах по сравнению с больными, у которых выявлен олигоартрит (таблица 1). Более того, у больных с множественным пораже-

Таблица 1. Динамика показателей провоспалительных цитокинов под влиянием санаторно-курортного лечения у детей с ЮРА ($M \pm m$)

Клинические формы, активность ЮРА	Цитокин ИЛ-1 β до лечения (N 0–11 пг/мл)	Цитокин ИЛ-1 β после лечения	ФНО до лечения (N 0–6 пг/мл)	ФНО после лечения
Полиартрит n=35	21,6 $\pm$ 4,6	13,9 $\pm$ 7,9	21,3 $\pm$ 3,1	14,3 $\pm$ 2,8 p** $\leq$ 0,05
Олигоартрит n=21	11,2 $\pm$ 4,4 p* $\leq$ 0,05	5,41 $\pm$ 1,06 p** $\leq$ 0,01	14,64 $\pm$ 4,63	7,28 $\pm$ 3,9 p** $\leq$ 0,05
Полиартрит более 5 лет	25,75 $\pm$ 6,5	35,12 $\pm$ 3,05	26,44 $\pm$ 5,84	30,3 $\pm$ 5,5
Полиартрит до 5 лет	17,42 $\pm$ 4,4	12,32 $\pm$ 4,8	22,65 $\pm$ 4,4	15,39 $\pm$ 5,4
Активность 1 n=20	10,84 $\pm$ 5,63*	4,09 $\pm$ 0,64	15,3 $\pm$ 1,78	11,87 $\pm$ 0,31
Активность 0 n=36	24,8 $\pm$ 5,15*	18,45 $\pm$ 5,33	23,24 $\pm$ 4,8	11,23 $\pm$ 5,74

Примечание. p* – достоверность различий между показателями в группах детей до лечения, p** – достоверность различий одноименных показателей до и после лечения.

при этом уровень ИЛ-1 β превышал верхнюю границу показателей почти в 3 раза (35,4 $\pm$ 7,45 пг/мл при N 6–11 пг/мл), еще более высоким был уровень фактора некроза опухолей (62,9 $\pm$ 17,8 пг/мл при N 0–6 пг/мл). Проведенный анализ уровня показателей в зависимости от характера изменений в суставах, степени активности воспалительного процесса, длительности заболевания, показал значительное увеличение показателей ИЛ-1 β и ФНО- α у больных с полиартритом с пролифе-

нием суставов наблюдалось существенное повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β и ФНО- α при увеличении длительности заболевания. Выявлена обратная зависимость увеличения уровня ИЛ-1 β и ФНО- α от степени активности заболевания, при этом у больных в фазе ремиссии заболевания уровень ИЛ-1 β существенно превышал показатели у больных с минимальной степенью активности воспалительного процесса (p $\leq$ 0,05).

Таблица 2. Показатели эндотелиальной дисфункции у детей, больных ЮРА, в сравнительном аспекте с возрастными показателями ($M \pm m$)

Показатели	Эндотелин-1 нг/мл	Синтаза оксида азота, ЕД/мл	NO ₂ мк/моль	NO ₃ мк/моль
Больные ЮРА	1,88 $\pm$ 0,12	19,98 $\pm$ 7,5	24,81 $\pm$ 2,37	49,53 $\pm$ 4,95
Показатели нормы	0,75 $\pm$ 0,06 p $\leq$ 0,001	1,65 $\pm$ 0,19 p $\leq$ 0,05	38,78 $\pm$ 5,1 p $\leq$ 0,05	38,78 $\pm$ 5,1
n	36	36	36	36

Примечание. p – достоверность различий между показателями до лечения по сравнению с показателями нормы.

При анализе корреляционных взаимоотношений уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α с иммунологическими и биохимическими показателями сыворотки крови у детей с ЮРА определено, что сильная положительная связь отмечается между уровнем циркулирующих иммунных комплексов и ИЛ-1 β и ФНО- α (0,96 и 0,93 соответственно), умеренная связь наблюдается между содержанием ИЛ-1 β и ФНО- α и альбуминовыми белками в сыворотке крови детей, больных ЮРА.

В результате исследований содержания метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и синтазы оксида азота в сыворотке крови детей с ЮРА выявлено значительное увеличение содержания эндотелина-1, синтазы оксида азота и уровня NO $_2$ и снижение содержания NO $_2$ (таблица 2).

Проведен анализ показателей функционального состояния эндотелия в зависимости от степени активности воспалительного процесса, длительности заболевания, характера течения (таблица 3).

В то же время с увеличением активности процесса снижалось содержание метаболитов оксида азота. Аналогичная тенденция выявляется при увеличении длительности заболевания.

Полученные данные дают основание полагать, что при ювенильном ревматоидном артрите у детей наблюдается увеличение уровня эндотелина-1, что характеризует более выраженный констрикторный эффект, который может вызывать утолщение сосудистой стенки и уменьшение просвета артерий. Увеличение эндотелина-1, синтазы оксида азота и снижение содержания метаболитов оксида азота при наличии активности воспалительного процесса не подтверждает данные о наличии корреляции между продукцией NO и активностью воспалительного процесса при РА. По всей вероятности, уменьшение продукции оксида азота связано с активными процессами свободнорадикального окисления и апоптозом клеток [11].

Анализ корреляционных связей между показателями эндотелия и иммунологической реак-

Таблица 3. Показатели состояния эндотелия у детей с ЮРА в зависимости от клинической характеристики заболевания ($M \pm m$)

Показатели		Эндотелин-1, нг/мл (N -0,75 $\pm$ 0,06)	Синтаза оксида азота, ЕД/мл, (N -0,65 $\pm$ 0,19)	NO $_2$ мк/моль (N -38,78 $\pm$ 5,1)	NO $_3$ мк/моль (N -38,78 $\pm$ 5,1)
Активность	0	2,0 $\pm$ 0,2	19,85 $\pm$ 12,29	34,79 $\pm$ 2,67	51,96 $\pm$ 10,48
	1	1,76 $\pm$ 0,18	11,72 $\pm$ 3,57	23,87 $\pm$ 2,42	35,31 $\pm$ 4,7
Длительность заболевания	До 1 года	2,41 $\pm$ 0,11	12,75 $\pm$ 10,5	39,0 $\pm$ 5,58	48,36 $\pm$ 5,48
	До 3 лет	1,78 $\pm$ 0,15	24,2 $\pm$ 9,96	25,5 $\pm$ 2,3	40,15 $\pm$ 7,69
	Свыше 5 лет	1,92 $\pm$ 0,24	13,68 $\pm$ 7,4	23,92 $\pm$ 3,75	33,78 $\pm$ 5,2
Течение	МП	1,8 $\pm$ 0,14	21,35 $\pm$ 7,9	25,32 $\pm$ 2,03	35,39 $\pm$ 3,75
	БП	2,32 $\pm$ 0,11	12,75 $\pm$ 7,78	34,63 $\pm$ 7,11	73,35 $\pm$ 14,5
	p $\leq$ 0,05				p $\leq$ 0,05

Примечание. p – достоверность различий между показателями до лечения по сравнению с показателями нормы.

Отмечена отчетливая закономерность увеличения эндотелина-1 и фермента синтазы оксида азота в зависимости от активности воспалительного процесса, длительности заболева-

тельности выявил умеренную отрицательную корреляционную связь между уровнем синтазы оксида азота и IgM, ЦИК. Показатели эндотелина-1 связаны положительной умеренной свя-

зью с ЦИК и отрицательной умеренной связью с Т и В-лимфоцитами.

Таким образом, у детей с ЮРА до начала лечения наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов установлены нарушения эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора, по нашим данным, происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом становится вазоконстрикция.

Оценивая лечебный эффект после санаторно-курортного лечения с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА, установлено улучшение клинического состояния больных. Наряду с улучшением общего самочувствия, в 38% случаев уменьшились боли в суставах, утренняя скованность полностью исчезла у всех больных. Увеличился

таблицу 1). Несмотря на выраженную тенденцию к снижению, уровень ФНО- α оставался выше нормальных значений у больных с минимальной степенью активности заболевания. У больных в фазе ремиссии ЮРА под влиянием лечения наблюдалась лишь тенденция к снижению показателей (см. таблицу 1).

Грязевые аппликации способствовали нормализации уровня провоспалительных цитокинов у детей с олигоартритическим вариантом поражения суставов. В то же время у больных с множественным поражением суставов и длительностью заболевания более 5 лет грязелечение вызывало дальнейшее увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α , что может свидетельствовать об активизации воспалительного процесса и предвещать развитие бальнеопатологической реакции.

Курс санаторно-курортного лечения способствовал существенному снижению содержания ЭТ-1 (таблица 4), который является одним из

Таблица 4. Динамика функциональных показателей эндотелия у детей с ЮРА под влиянием санаторно-курортного лечения ($M \pm m$)

Этапы исследования	Эндотелин-1, нг/мл (0,75 $\pm$ 0,06)	Синтаза iNOS, ед/мл (1,65 $\pm$ 0,19)	NO ₂ , ммоль/л (38,78 $\pm$ 5,1)	NO ₃ , ммоль/л (38,78 $\pm$ 5,1)
До лечения (n=25)	1,96 $\pm$ 0,09	12,15 $\pm$ 5,85	28,03 $\pm$ 3,64	34,61 $\pm$ 6,35
После лечения (n=25)	1,12 $\pm$ 0,18 p $\leq$ 0,01	22,29 $\pm$ 16,47	17,27 $\pm$ 3,4 p $\leq$ 0,05	37,91 $\pm$ 3,11

Примечание. p – достоверность различий одноименных показателей до и после лечения; в скобках – показатели нормы.

объем движений у 8 детей, уменьшилась мышечная гипотрофия у 3 детей. Все дети отмечали улучшение сна, общего самочувствия и настроения. Уменьшилось число больных с жалобами на головные боли (на 20%).

Наблюдалась нормализация иммунологических параметров, при этом достоверно уменьшился уровень циркулирующих иммунных комплексов, повысился сниженный уровень Т-лимфоцитов. После курса санаторно-курортного лечения, включающего грязевые аппликации, отмечено существенное снижение уровня ИЛ-1 β до диапазона нормальных значений у детей с ЮРА с минимальной степенью активности (см.

наиболее мощных сосудосуживающих веществ. Применение грязевых аппликаций в комплексном санаторно-курортном лечении способствует снижению вазоконстрикторного эффекта, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Применение грязевых аппликаций способствует увеличению содержания фермента синтазы оксида азота, что должно свидетельствовать в пользу повышенного синтеза оксида азота. Однако поскольку после комплексного лечения,

включающего грязевые аппликации, отмечается значительное снижение NO_2 , это может быть обусловлено развитием дисбаланса в системе оксида азота. Снижение NO_2 также может быть связано с недостаточной выработкой или с усилением разрушения. Ускоренная инактивация NO происходит под действием свободных радикалов O_2 . Возможно, ускоренная инактивация оксида азота наблюдается под действием перекисидации тканей при применении грязелечения с развитием внутриклеточного оксидативного стресса, при котором происходит разрушение NO кислородными радикалами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей, больных ЮРА, до начала лечения, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов, установлены нарушения эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора, по нашим данным, происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия и преимущественным ответом становится вазоконстрикция. Выявленная взаимосвязь с показателями иммунологической реактивности отражает участие эндотелия в механизмах развития заболевания.

Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА способствовало улучшению общего самочувствия, уменьшению выраженности болевого синдрома в суставах и продолжительности утренней скованности, снижению повышенного уровня ЦИК в сыворотке крови. Наблюдалось иммуномодулирующее действие на повышенный уровень провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА, более значительное у больных с олигоартритом, с длительностью заболевания до 5 лет, с минимальной степенью активности процесса. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций преимущественно через тепловой фактор снижает вазоконстрикторный эффект, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной

утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Полученные данные уточняют механизм действия санаторно-курортного лечения с включением аппликаций сульфидной иловой грязи и могут быть использованы для дифференцированного назначения санаторно-курортного лечения детям с ювенильным ревматоидным артритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Достижения в ревматологии в XXI веке // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 52 (2). С. 133–140.
2. Насонов Е.Л., Коротеева Д.Е., Чичосова Н.В. Рекомендации EVLAR по лечению ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 6 (51). С. 609–622.
3. *Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade* / K. Redlich, G. Schett, G. Sterner et al. // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 3108–3119.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // *Терапевт. архив*. 2010. № 5. С. 5–9.
5. Колотова Г.Б., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // *Терапевт. архив*. 2008. № 5. С. 25–30.
6. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, Л.Н. Шилова и др. // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016. № 2. С. 54–58.
7. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность // *Терапевт. архив*. 2015. № 5. С. 4–8.
8. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // *Терапевт. архив*. 2004. № 5. С. 79–85.
9. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия / Г.И. Марцинкевич, И.А. Коваленко, А.А. Соколов и др. // *Терапевт. архив*. 2002. № 4. С. 16–18.

10. Оксид азота: клинко-диагностическое значение показателей метаболизма у детей с ревматоидным артритом / И.В. Дудка, Л.И. Омельченко, А.Г. Ципкун и др. // Перинатология и педиатрия. 2006. № 3 (27). С. 109–113.
11. Influence of blood and synovial fluid immune complexes of patients with rheumatoid arthritis on production of nitric oxide and growth and viability of chondrocytes / A. Verbuggen, L.S. De Clerck, C.H. Bridts et al. // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 35–40.
12. Климова А.Р. Клинико-иммунологические аспекты патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков при бальнеопелоидотерапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
13. Биккулова Р.В. Влияние пелоидотерапии на клинко-иммунологические параметры больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007.
14. Соболева Е.М., Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Роль гормонов гипофиза, периферических желез внутренней секреции, инсулиноподобного фактора роста-1 и системы rankl/орг в ремоделировании костной ткани у больных ювенильным ревматоидным артритом на санаторно-курортном этапе реабилитации // Вестник физиотерапии и курортологии. 2016. № 1. С. 9–16.
15. Каладзе Н.Н., Загорулько А.К., Меметова Э.Я. Функциональное состояние тимуса и коррекция выявленных нарушений у больных ювенильным ревматоидным артритом на этапе санаторно-курортной реабилитации // Вестник физиотерапии и курортологии. 2014. № 1. С. 9–14.
16. Меметова Э.Я., Каладзе Н.Н. Динамика показателя $\alpha 1$ -тимозина под влиянием санаторно-курортного лечения у больных ювенильным ревматоидным артритом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2014. № 4. С. 16–19.
17. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М. Влияние санаторно-курортного лечения на динамику показателей цитокинового профиля и индикаторов ремоделирования костной ткани у больных ювенильным ревматоидным артритом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. № 2. С. 15–18.
18. Павлова Е.С. Исследование иммуномодулирующего эффекта пелоидов различного генеза в эксперименте // Медицинская реабилитация – современная система восстановления здоровья: материалы III Национального конгресса физиотерапевтов и курортологов. Ялта, 2006. С. 121–122.
19. Кошукова Г.В., Генералов О.В, Маркешин С.Я. Оценка воздействия физических факторов на процессы апоптоза у больных ревматоидным артритом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2011. № 2. С. 62–65. ■

СПЕЦИФИКА УХОДА ЗА КОЖЕЙ ПРИ ДЕРМАТОЗАХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И.М. Корсунская¹, Е.В. Дворянкова¹, З.А. Невозинская²

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, г. Москва, Россия

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, г. Москва, Россия

В работе описаны современные данные о дерматозах беременных: полиморфный дерматит беременных, atopический дерматит и другие. Приводятся результаты собственного исследования включения в терапию данных состояний увлажняющих средств линейки XeraCalm для купирования зуда и остроты процесса.

Ключевые слова: дерматозы беременных, зуд, уход за кожей, увлажняющие средства.

Skincare for dermatoses of pregnancy

I.M. Korsunskaya¹, E.V. Dvoryankova¹, Z.A. Nevozhinskaya²

¹ Center for theoretical problems of physico-chemistry pharmacology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Moscow Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

The paper describes modern data on pregnant women's dermatoses: pregnant polymorphic dermatitis, atopic dermatitis and others. There are presented the results of our own study of the inclusion of the XeraCalm line's moisturizing agent for the relief of itching and the severity of the process in the therapy of these conditions.

Keywords: dermatoses of pregnancy, itch, skincare, moisturizers.

Специфические дерматозы беременных представляют собой гетерогенную группу зудящих кожных заболеваний, к которым в настоящее время относят пемфигоид беременных, полиморфные высыпания беременных, кожный зуд на фоне внутрипеченочного холестаза беременных и atopические поражения кожи беременных. При этом все эти заболевания объединены общим симптомом – выраженным кожным зудом, который существенно ухудшает качество жизни беременной женщины. Кроме того, возникновение специфического дерматоза беременных может быть связано с последующим рождением недоношенных и маловесных детей, повышает риск развития дистресса плода, а также мертворождения. Относительная редкость этих заболеваний, их разнородная клиническая морфология, отсутствие однозначных диагностических тестов (за исключением иммунофлюоресценции при pemphigoid gestationis), а также ограниченные возможности лечения создают дополнительные трудности в ведении таких пациенток.

Комплекс эндокринологических, иммунологических, метаболических и сосудистых изменений, развивающихся на фоне беременности, может приводить к изменениям кожи и ее придатков, расце-

ниваемых как физиологические изменения (гиперпигментация, мелазма, стрии, ладонная эритема, гипертрихоз, андрогенная алопеция, дистальный онихолизис и др.), которые возникают у подавляющего большинства беременных женщин и, как правило, самостоятельно регрессируют в течение 6–12 месяцев после родов.

Полиморфный дерматоз беременных является доброкачественным воспалительным заболеванием кожи у беременных женщин и возникает примерно в одной из 160 беременностей [1, 2]. Обычно он возникает в конце третьего триместра беременности или в послеродовом периоде первой беременности, и риск его развития увеличивается при повторных беременностях и при быстром наборе женщиной массы тела. Считается, что полиморфный дерматоз беременных возникает в результате повреждения соединительной ткани в связи с чрезмерным растяжением, в результате которого образуется антиген и возникает иммунный ответ. Заболевание характеризуется появлением на коже живота сильно зудящих уртикарных папул 1–2 мм в диаметре, обычно в области стрий, но в отличие от пемфигоида беременных, исключая область пупочной ямки. Затем высыпания распространяются на кожу бедер и ягодиц. В редких случаях

высыпания могут приобрести генерализованный характер. Спустя 4–6 недель заболевание спонтанно регрессирует и, как правило, не рецидивирует. Однако при повторных беременностях полиморфный дерматоз может возникнуть вновь.

Полиморфный дерматоз беременных, согласно опубликованным данным, не имеет негативных последствий для плода [1, 3].

Лечение полиморфного дерматоза беременных симптоматическое, с использованием топических кортикостероидов и антигистаминных препаратов. При генерализации высыпаний применяют пульс-терапию системными кортикостероидами.

Атопическое поражение кожи беременных является наиболее частым специфическим поражением кожи женщин, ожидающих ребенка, и наблюдается примерно в 50% случаев [4]. Считается, что атопическое поражение кожи беременных возникает на фоне изменений иммунной системы, связанных с беременностью. При этом имеет место сдвиг в сторону гуморального иммунитета и повышенной активации Th2, особенно у женщин, предрасположенных к развитию атопического дерматита [3].

Этот дерматоз представляет собой доброкачественное поражение кожи, характеризующееся появлением зудящих экзематозных или папулезных высыпаний и, как правило, развивается в первых двух триместрах беременности [5]. В двух третях случаев при данном заболевании экзематозные высыпания локализуются на характерных для атопического дерматита участках кожного покрова – на шее и сгибательных поверхностях конечностей. В остальных случаях папулезные высыпания могут появляться на коже живота и конечностей.

Атопическое поражение кожи беременных хорошо поддается симптоматической терапии и спонтанно регрессирует после родов, но часто рецидивирует при повторных беременностях. На здоровье плода данное заболевание не влияет, но

может повышать риск развития у него атопического дерматита [4].

Внутрипеченочный холестаз беременных является обратимым состоянием, развивающимся на фоне гормональных изменений у беременных женщин. Он характеризуется острым началом, проявляется в виде сильного зуда сначала на ладонях и подошвах, а затем генерализованного. Как правило, заболевание проявляется лишь в виде вторичных поражений на коже в виде эскориаций. У 10% женщин может возникать желтуха из-за сопутствующего внепеченочного холестаза. Заболевание самостоятельно разрешается в течение нескольких недель после родов, однако может рецидивировать во время последующих беременностей и на фоне приема оральных контрацептивов [6].

Выраженный зуд при внутрипеченочном холестазе беременных возникает в связи с повышением содержания конъюгированных желчных солей в периферической крови. Этот процесс имеет многофакторный характер и зависит от генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды и гормональных изменений [4].

Внутрипеченочный холестаз беременных может приводить к недоношенности плода, нарушениям внутриутробного развития, а также к внутриутробной гибели плода. При этом степень влияния заболевания на плод коррелирует с уровнем общих желчных кислот в сыворотке крови матери. Тяжелые формы заболевания, осложненные желтухой, повышают риск кровотечения у матери в связи с нарушением всасывания витамина К [2, 4].

Лечение внутрипеченочного холестаза беременных основано на снижении содержания в сыворотке крови желчных кислот. Для этого применяют урсодезоксихолевую кислоту. Для снижения зуда применяют антигистаминные препараты [6].

К сожалению, работ по уходу за кожей при дерматозах беременных крайне мало. Под нашим

Сведения об авторах:

Корсунская Ирина Марковна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических проблем дерматологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4, e-mail: marykor@bk.ru.

Дворянюкова Евгения Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических проблем дерматологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4, e-mail: dvoriankova@mail.ru.

Невозинская Зосия Анатольевна – к.м.н., врач-дерматолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 17, e-mail: nezosia@mail.ru.

Фото 1. Атопический дерматит беременных



Фото 2. Полиморфный дерматит беременных



наблюдением находилась 21 пациентка в возрасте от 19 до 37 лет на разных сроках беременности с жалобами на зуд и высыпания с разной локализацией. 15 пациенток находились в стадии обострения атопического дерматита (фото 1), до беременности пациентки наблюдались по поводу данной патологии. У 6 пациенток был диагностирован полиморфный дерматит беременных (фото 2), ранее дерматологическими патологиями не страдали.

Всем пациенткам проводилось корнеометрическое исследование с помощью аппарата SoftPlus (Италия), показавшее низкую увлажненность кожи ($19,6 \pm 2,04$, при норме выше 59). Также всем пациенткам было предложено оценить интенсивность зуда по 4-балльной системе, где:

- 0 – нет зуда;
- 1 – слабый (присутствует, но не беспокоит);
- 2 – умеренный (беспокоит, но не мешает ежедневной активности и/или сну);
- 3 – тяжелый/интенсивный (беспокоит и мешает ежедневной активности и/или сну).

Пациентки были разделены на две группы. В первой группе в качестве увлажняющего средства назначался XeraCalmA.D. Cream relipidant 1 раз в сутки, во второй группе – 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Как видно из рисунка 1, наибольший эффект отмечается в интервале от 6 до 12 часов от начала применения. В дальнейшем XeraCalmA.D. Cream relipidant назначали 2 раза в сутки в обеих группах. На 10-й день проводилось повторное исследование корнеометрических показателей кожи. Увлажненность увеличилась до $35,2 \pm 1,87$. Интенсивность зуда уменьшилась до умеренного и слабого, новые высыпания отсутствовали. Высы-

пания полностью разрешились к 14-му дню. В дальнейшем пациенткам было рекомендовано применение XeraCalmA.D. Cream relipidant 1 раз в сутки до конца беременности. За все время терапии нежелательные эффекты отмечены не были.

Таким образом, можно отметить высокую эффективность XeraCalmA.D. Cream relipidant в качестве увлажняющего средства, уменьшающего зуд и проявления дерматозов у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambros-Rudolph C.M. Disorders of pregnancy. In: Burgdorf WHC, Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M., editors. Braun-Falco's dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009. P. 1160–1169.
2. Shornick J.K. Dermatoses of pregnancy // Semin. Cutan. Med. Surg. 1998, Sep. Vol. 17, № 3. P. 172–181.
3. Warshauer E., Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy // Int. J. Dermatol. 2013, Jan. Vol. 52, № 1. P. 6–13.
4. Ambros-Rudolph C.M. Dermatoses of Pregnancy – Clues to Diagnosis, Fetal Risk and Therapy // Ann. Dermatol. 2011. Vol. 23, № 3. P. 265–275.
5. Ghazeeri G., Kibbi A.G., Abbas O. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: epidemiological, clinical, and histopathological study of 18 cases from Lebanon // Int. J. Dermatol. 2012, Sep. Vol. 51, № 9. 1047–1053.
6. Lammert F., Marschall H.U., Glantz A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management // J. Hepatol. 2000, Dec. Vol. 33, № 6. P. 1012–1021. ■