

Содержание

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Люк Антун Монтанье	4
--------------------------	---

ОБЗОР

Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой	
<i>Н.А. Лян, М.А. Хан</i>	7

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Современные технологии оценки климата и погоды для оптимизации методов климатотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении детей с бронхиальной астмой	
<i>А.И. Уянаева, Ю.Ю. Тупицына, И.М. Чукина, Г.А. Максимова</i>	20

Интерлейкин-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией как предиктор формирования хронического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	
<i>Д.В. Печкуров, Н.Б. Мигачева, Ю.Е. Алленова</i>	25

СЕМИНАР

Дендритные клетки кишечника	
<i>Е.А. Грищенко</i>	31

ШКОЛА

ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Система комплемента (<i>Часть 1</i>)	
<i>К.В. Сердобинцев</i>	41



ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 45 • Number 2 • June 2016

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*
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*
Geppe Natalia A., *Moscow, Russia*
Grishchenko Elena A., *Moscow, Russia*
Karaulov Aleksander V., *Moscow, Russia*
Khakimova Rezeda F., *Kazan, Russia*
Khan Maya A., *Moscow, Russia*
Khoroshilova Natalya V., *Moscow, Russia*
Kondratenko Irina V., *Moscow, Russia*
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*
Korsunskaya Irina M., *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*

Serdobintsev Kirill V., *Moscow, Russia*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*
Syrov Vsevolod V., *Moscow, Russia*
Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*



Contents

HISTORICAL DIGRESSIONS

Luc Antoine Montagnier	4
------------------------------	---

REVIEW

Medical rehabilitation of children with bronchial asthma	
<i>N.A. Lyan, M.A. Khan</i>	7

ORIGINAL ARTICLE

Modern technology assessment of climate and weather information for optimizing the methods of climatotherapy in complex sanatorium treatment of children with bronchial asthma	
<i>A.I. Uyanaeva, Yu.Yu. Tupitsyina, I.M. Chukina, G.A. Maksimova</i>	20
Interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia as a predictor of chronic inflammation of gastrointestinal tract mucosa	
<i>D.V. Pechkurov, N.B. Migacheva, U.E. Allenova</i>	25

SEMINAR

Intestinal dendritic cells	
<i>E.A. Grishchenko</i>	31

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Complement system (<i>Part 1</i>)	
<i>K.V. Serdobintsev</i>	41

ЛЮК АНТУАН МОНТАНЬЕ LUC ANTOINE MONTAGNIER

18.08.1932 г., Шабри, Франция

В конце 1980 г. – начале 1981 г. в госпиталь Нью-Йоркского университета поступили несколько человек с незнакомой для врачей формой саркомы Капоши. Обычно опухоль имеет пурпурную окраску, но цвет может иметь различные оттенки: красный, фиолетовый или бурый. Опухоль может быть плоской или слегка возвышаться над кожей, представляет собой безболезненные пятна или узелки. Почти всегда располагается на коже, реже — на внутренних органах. Саркома Капоши часто сочетается с повреждением слизистой нёба, лимфоузлов. Гистологическая структура опухоли характеризуется множеством хаотично расположенных тонкостенных новообразованных сосудов и пучков веретенообразных клеток. Характерна инфильтрация опухоли лимфоцитами и макрофагами. Сосудистый характер опухоли резко увеличивает риск кровотечений. Однако делать биопсию при подозрении на саркому Капоши вовсе не обязательно. Саркома Капоши — особый вид опухоли, который часто не требует не только верификации диагноза, но и его лечения. Это может показаться странным на первый взгляд. Такая ситуация связана с тем, что поставить безошибочный диагноз можно и без биопсии, а изолированное лечение саркомы Капоши крайне редко даёт полное исцеление. Более того, лечение саркомы Капоши (в силу своей связи с причинными факторами основного заболевания) обычно является паллиативным, то есть направленным лишь на уменьшение симптомов заболевания. В США и странах Западной Европы саркома Капоши наблюдается чрезвычайно редко: 1–2 случая на 10 миллионов населения, причем, как правило, только у мужчин старше 60 лет. Мужчины же поступившие в Нью-Йоркский госпиталь были в возрасте 30 лет. Все они оказались гомосексуалистами. Саркома Капоши

протекала у них скоротечно и большая часть из них погибла в течение 20 месяцев.

Весной 1981 года врачи Лос-Анджелеса обнаружили еще одну категорию больных — со злокачественной формой пневмоцистной пневмонии. Это заболевание вызывается простейшим *Pneumocystis carinii* и встречается крайне редко у лиц с подавленной функцией иммунной системы — например, подвергшихся интенсивной иммунодепрессивной терапии после трансплантации органов. Пневмоцистная пневмония была зарегистрирована у молодых людей, которые тоже оказались гомосексуалистами.

Летом 1981 года в США насчитывалось уже 116 подобных случаев.

Хотя клиническая картина указывала на известный уже к тому времени синдром иммунодефицита, причина и пути заболевания оставались неясными. Неожидаемое появление болезни, молниеносное распространение, странная связь со злокачественными опухолями, пневмоцистной пневмонией, гемофилией, гомосексуализмом, венерическими болезнями, необычайно длительный скрытый период и отсутствие эффективных средств лечения — все это вызвало шок у врачей и ученых. Вирус, известный ныне как возбудитель СПИДа, был открыт только в 1983 году, и его называли поразному.

Группа ученых Национального института рака в США, руководимых известным иммунологом и вирусологом Робертом Галло, открыла возбудителя Т-клеточного лейкоза, заболевания, зарегистрированного в конце 70-х годов в странах Карибского бассейна и в Южной Японии. Лейкоз протекал очень тяже-



ло: больные погибали за 3-4 месяца. Успеху Галло способствовало то, что в середине 70-х годов он обнаружил фактор роста Т-клеток, который сейчас называют интерлейкином-2. Это позволило культивировать Т-лимфоциты в пробирке.

Возбудителем острого Т-клеточного лейкоза у человека оказался ретровирус. Галло назвал «свой» агент вирусом Т-клеточной лейкемии человека — HTLV-1. И предположил, что он возник в Африке, где им заразились приматы Старого Света, да и человек тоже, что в Америку и страны Карибского бассейна вирус проник благодаря работорговле. Выяснилось, что у многих видов африканских обезьян в крови содержатся антитела к HTLV-1. Некоторые разновидности вируса, особенно выделенные у зеленых мартышек и шимпанзе, имели много сходного с HTLV-1. В дальнейшем оказалось, что HTLV-1 передается при переливании крови. Выделен еще один вирус этой группы, вызывающий редкое заболевание крови, — HTLV-2.

Как раз в это время в США началась эпидемия СПИДа, одним из путей передачи которого также было переливание крови. Поэтому Галло предположил, что HTLV-1 - возбудитель синдрома приобретенного иммунодефицита. И действительно у некоторых больных удалось выделить антитела к HTLV-1, а у части удалось выделить и сам вирус. Однако Галло ошибся.

В 1982 году группа ученых Пастеровского института в Париже под руководством Люка Монтанье начала исследования с целью выявить возможного возбудителя недавно описанного необычного заболевания — синдрома приобретенного иммунодефицита, характеризующегося прогрессирующим ослаблением жизненно важной иммунной системы. Группа, оснащенная значительно хуже группы Галло, была создана с целью изучить возможную связь ретровирусов с опухолевыми заболеваниями иммунной системы, выражающимися в увеличении лимфатических узлов (лимфаденопатии). Для выявления искомого вируса французские ученые использовали открытый группой Галло интерлейкин-2. При исследовании одного пациента, болевшего

лимфаденопатией в течение нескольких лет, был выделен вирус, идентифицированный как ретровирус. По своим свойствам он был похож на HTLV-1, но имел некоторые особенности. Затем аналогичный вирус выделили от больных СПИДом.

С учетом медицинских свидетельств о новом синдроме иммунодефицита Франсуаза Барре-Синусси и Люк Монтанье выделили и культивировали клетки лимфоцитов пациентов с увеличенными лимфоузлами на ранней стадии заболевания. Ученые показали, что этот вирус обладает характерной особенностью ретровирусов — обратной транскриптазной активностью. Чтобы выделить ретровирусные частицы Монтанье стимулировал клетки с помощью токсичных веществ (обычная лабораторная практика) и клетка в результате выделяла непонятные капсулы. Опыты были проведены на одном французе, страдавшем от лимфаденопатии (увеличенных лимфатических желез). Этот мужчина был гомосексуалистом и поэтому автоматически причислялся к «СПИДозной группе риска». В научном мире широко известным является факт того, что подобные частицы возникают у людей и животных в нездоровых клетках (раковых, больных аутоиммунными заболеваниями, у беременных). Монтанье не смог выделить эти частицы — они были слишком хрупкими и их было слишком мало. Он написал, что частицы относились к семейству HTLV, но в тоже время отличались от HTLV. Монтанье не утверждал, что именно это приводило к болезни, но говорил, что роль вируса в этиологии СПИДа была определяющей. Он отослал клеточный тест Роберту Галло, после чего последний использовал его в другом эксперименте.

В 1983 году журнал Science напечатал статью французских ученых. Они сообщали о наличии у 2 из 33 больных СПИДом ретровируса, который, в отличие от HTLV-1, не обладал способностью влиять на злокачественное перерождение Т-лимфоцитов. Авторы дали ему название LAV (вирус, ассоциированный с лимфаденопатией). Он вызывает не размножение, а, наоборот, гибель Т-лимфоцитов. В отличие от уже известных в то время онкогенных ретровирусов человека, обнаруженный

ретровирус не вызывал неконтролируемого роста клеток. Для репликации вирус использовал активацию клеток и слияние с Т-лимфоцитами. Этим объяснялось разрушительное воздействие ВИЧ на иммунную систему человека, поскольку Т-клетки играют важнейшую роль в формировании иммунной защиты. К 1984 году Барре-Синусси и Люк Монтанье получили несколько изолятов нового ретровируса, определенных ими как лентивирус, от людей, инфицированных половым путем, пациентов с гемофилией, детей, рожденных инфицированными матерями, и пациентов, получивших вирус в результате переливания крови.

Между обеими группами ученых начался интенсивный обмен идеями, биологическими материалами. Группа Галло, пользуясь разработанными ею методами, выделила от больных СПИДом новый ретровирус, названный HTLV-3. Удалось получить особую линию Т-лимфоцитов, в которой вирус интенсивно размножался, но Т-клетки не погибали. 4 мая 1984 исследователи сообщили о выделении вируса, носившего на тот момент название HTLV-3, из лимфоцитов 26 из 72 обследованных больных СПИДом и 18 из 21 больных с пре-СПИД состоянием. Ни у кого из 115 здоровых гетеросексуальных индивидов контрольной группы вирус обнаружить не удалось. Исследователи отметили, что малый процент выделения вируса из крови больных СПИДом вызван малым количеством Т4-лимфоцитов, клеток, в которых, предположительно, размножается ВИЧ.

Кроме того, ученые сообщили об обнаружении антител к вирусу, об идентификации ранее описанных у других вирусов и прежде неизвестных антигенов HTLV-3 и о наблюдении размножения вируса в популяции лимфоцитов. И тогда же установили, что HTLV-3 и LAV идентичны. Поэтому вирус стали обозначать как HTLV-3/LAV. В 1986 году Комитет по таксономии и номенклатуре вирусов предложил дать возбудителю СПИДа новое название — HIV/ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

Претензия Роберта Галло на первенство в открытии и полученный им патент на методи-

ку анализа крови на ВИЧ вызвали многолетние споры между американской и французской сторонами. Эти споры в конечном итоге разрешились признанием приоритета группы Монтанье. К сожалению, споры о приоритете отняли у исследователей много времени и немало помешали работе в области изучения ВИЧ и поиска и внедрения средств, позволяющих выявлять, предупреждать и лечить ВИЧ-инфекцию.

В 2008 году Люк Монтанье и его коллега Франсуаза Барре-Синусси были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за открытие вируса иммунодефицита человека».

Еще в 60-е годы прошлого столетия вместе с Сандерсом (F. K. Sanders) Монтанье изучал вирусную РНК и обнаружил, что в результате репликации одноцепочечной РНК может образовываться двухцепочечная. Это является необходимым шагом в последующей обратной транскрипции и образовании ДНК, что позволяет вирусу встраиваться в генный материал клетки хозяина. Это явилось важным открытием вирусологии того времени.

С 1963 по 1965 год Монтанье работал в Институте вирусологии в Глазго (Шотландия) с Яном Макферсоном, где в 1964 году обнаружил, что агар, гелеобразный экстракт из красных водорослей, является прекрасным субстратом для культивирования раковых клеток. Эта методика стала классической в исследованиях онкогенови клеточной трансформации.

В 1965—1972 годах Монтанье был директором лаборатории в Институте радия (ныне Институт Кюри) в Орсэе. В 1972 году он основал и стал директором отдела вирусной онкологии в Институте Пастера. Основным научным направлением Монтанье стало исследование ретровирусов как потенциальной причины развития рака. Ретровирусы, которые содержат свою генетическую информацию в виде РНК содержат фермент обратную транскриптазу, которая синтезирует ДНК из РНК. Это позволяет вирусу встраиваться в клетку хозяина, но для собственного размножения вирус заставляет клетку хозяина пролиферировать, вызывая образование злокаче-

ственной опухоли. Кроме этого, Монтанье в сотрудничестве с Эдвардом де Мейером и Жаклин де Мейер выделил иРНК интерферона, являющегося первым противовирусным барьером организма. В дальнейшем это позволило проклонировать гены интерферонов и получить их в количестве достаточном для их исследования.

Вскоре после открытия вируса иммунодефицита человека несколько групп ученых опытным путем подтвердили, что вирус иммунодефицита человека является причиной СПИДа. Открытие Барре-Синусси и Монтанье позволило осуществить быстрое клонирование генома ВИЧ-1. Благодаря открытию нового лентивируса ученые смогли осуществить молекулярное клонирование ВИЧ-1, что, в свою очередь, позволило изучить репликационный цикл вируса и его взаимодействие с организмом человека. Были разработаны диагностические системы для выявления вируса и проведения скрининга продуктов крови, в результате чего удалось приостановить распространение вируса, например, при переливании донорской крови и от матери ребенку.

Данные о репликации вируса позволили осуществить беспрецедентные разработки новых видов противовирусных препаратов, а комплекс лечебно-профилактических мероприятий, в свою очередь, позволил значительно снизить темпы распространения заболевания и увеличить продолжительность жизни ВИЧ-положительных людей в развитых странах. Тем не менее, далеко не все проблемы решены.

ЛИТЕРАТУРА

1. По материалам Nobelprize, официального сайта Нобелевской премии: <http://www.nobelprize.org/nobelprize/medicine/laureates/1985/montagnier.html>
2. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)
3. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J., Dautet C., Axler-Blin C., Vézinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L. // Science. New Series. Vol. 220, No. 4599 (May 20, 1983). P. 868–871.

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян ■

Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой

Н.А. Лян, М.А. Хан

ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»

Medical rehabilitation of children with bronchial asthma

N.A. Lyan, M.A. Khan

Anti-asthma medication alone cannot be considered a complete treatment for asthma. Drugs have not made an impact on asthma mortality, yet may cause significant side-effects. Physical factors match up well with basic therapy, particularly that they enable to reduce the size and duration of medical drugs application.

Хронические заболевания легких являются наиболее часто встречающимися болезнями

у детей и нередко имеют начало в раннем возрасте. В их структуре в настоящее время лидирует бронхиальная астма. Неуклонный рост распространенности этой патологии, нарастание тяжести течения ставят задачи, связанные не только с разработкой тактики лечения, но и с оказанием высокотехнологичной реабилитационной помощи [1, 2]. Организация медицинской реабилитации осуществляется на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.

Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой (БА) является социально значимой проблемой, которая может быть решена путем профилактики, снижения детской инвалидности и повышения качества жизни ребенка и его семьи. Медицинская реабилитация носит многоуровневый характер и проводится в сети учреждений, обеспечивающих поэтапное и последовательное осуществление восстановительного лечения в зависимости от тяжести состояния ребенка. Первый этап медицинской реабилитации осуществляется в самый острый период течения заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии; второй этап осуществляется в ранний восстановительный период течения заболевания, при наличии остаточных явлений заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации); третий этап медицинской реабилитации осуществляется в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания, при хроническом течении заболевания вне обострения в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии в амбулаторных условиях или в санаторно-курортной организации.

Целью стационарного этапа является быстрая ликвидация обострения, стабилизация основных жизнеобеспечивающих функций, предупреждение развития осложнений, профилактика застойных явлений, связанных с вынужденным положением ребенка.

На втором этапе медицинской реабилитации осуществляется продолжение восстановления нарушенных функций и адаптация к нагрузкам следующего этапа. На амбулаторном этапе целесообразно проведение мероприятий, направленных на максимальное восстановление нарушенных функций, предупреждение прогрессирования патологического процесса, лечение сопутствующей патологии, профилактику инвалидности, реадaptацию к условиям, предшествующим заболе-

ванию. При наличии медицинских показаний к продолжению медицинской реабилитации дети направляются в санаторно-курортные учреждения.

В основу санаторно-курортного лечения положены профилактическая и реабилитационная направленность. Специализированный санаторий, имеющий возможность проведения многофакторной реабилитации, позволяет оптимизировать усилия врачей стационарного и поликлинического этапов. Целями санаторного этапа реабилитации являются: полная ликвидация остаточных клинических проявлений обострения заболевания; профилактика осложнений; оздоровление; повышение защитных сил организма.

Основополагающими принципами медицинской реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой, являются: раннее начало реабилитационных мероприятий; длительный период реабилитации, продолжающийся до полного восстановления нарушенных и утраченных функций; индивидуальный подход при разработке режима реабилитации; непрерывность применения реабилитационных мер; последовательность восстановительного лечения; преемственность этапов реабилитации; комплексность и целостность программы восстановительного лечения.

К настоящему времени обоснован огромный спектр лекарственных и нелекарственных технологий медицинской реабилитации: природные физические факторы (климат, минеральные воды, лечебные грязи), аппаратная физиотерапия, лечебная физическая культура, массаж, рефлексотерапия, мануальная терапия, лечебное профилактическое питание, фитотерапия, элементы спорта, гомеопатия и др., которые необходимо сочетать с психолого-педагогической коррекцией и социальной поддержкой пациентов. Включение в программу лечения немедикаментозных методов позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка, существенно сокращает сроки лечения, хорошо переносится детьми и сочетается с базисной терапией [3, 4].

Арсенал современных методов медицинской реабилитации, применимых в пульмонологии детского возраста, весьма внушителен.

На раннем этапе реабилитации детей с БА широко используется аэрозольная терапия, низкочастотное лазерное излучение (НЭЛИ), массаж, дыхательная гимнастика.

Применение небулайзеров способствует быстрому купированию затяжных приступов, астматических состояний [4–7].

В острый период применяется НЭЛИ на рефлекторно-сегментарную зону, которое, проникая в организм, воздействует на биологические механизмы, стимулирует процессы регенерации и обмена в тканях, повышает уровень кислорода в организме, улучшает гемодинамику и микроциркуляцию, обеспечивает противовоспалительный, противоотечный, десенсибилизирующий и иммунокорригирующий эффекты [8, 9].

Для успешной реабилитации больных в острый период БА целесообразно использовать точечный массаж, а также массаж рефлексогенных зон с целью купирования приступов удушья.

На втором этапе медицинской реабилитации в период стихающего обострения особое внимание уделяется импульсным воздействиям, позволяющим оказывать активное влияние на состояние нервной рецепции, тонус дыхательных мышц и гладкой мускулатуры бронхов. Воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ) используют для оказания влияния на центры вегетативной регуляции, уменьшения бронхообструкции. Установлено, что применение СМТ на рефлекторно-сегментарную зону (Th2–Th6) перекрывает патологическую импульсацию, улучшает регуляцию тонуса бронхов, функцию внешнего и тканевого дыхания. При воздействии на заднебоковые отделы грудной клетки более выраженный терапевтический эффект достигается при преобладании гиперсекреции наряду с рефлекторным непосредственным влиянием на мышечный тонус бронхов, дыхательных мышц, сосудов, что вызывает значительное усиление легочного кровотока, репаративнотрофических процессов [10].

В комплексном лечении бронхиальной астмы у детей используется лекарственный электрофорез. Для уменьшения явлений бронхиальной обструкции и коррекции гипомagneмии показан электрофорез сульфата магния на область грудной клетки.

Проведенными исследованиями установлено благоприятное влияние интерференционных токов на функцию внешнего дыхания, функциональное состояние иммунной и нервной системы, мышечный тонус, кровообращение [11].

Проведение динамической электростимуляции целесообразно при снижении функциональной активности дыхательной мускулатуры, нарушении физиологического стереотипа дыхания целесообразно, которая оказывает бронхолитическое, иммунокорригирующее, десенсибилизирующее действие у детей с бронхолегочной патологией [12, 13].

Сочетанные и комбинированные методы воздействия позволяют достигнуть синергизма, оказывать более выраженное влияние на различные патогенетические звенья заболевания, для чего применяется лекарственный электрофорез постоянными и импульсными токами (СМТ-форез, диадинамофорез и др.) [10].

Ультразвук обладает выраженным спазмолитическим, противовоспалительным, обезболивающим действием, стимулирует кровообращение, улучшает питание тканей. Поскольку воздух служит непреодолимой преградой для высокочастотных акустических волн, воздействию подвергают грудной отдел спинного мозга, волокна которого иннервируют бронхолегочные структуры.

Сочетанное применение синусоидальных модулированных токов и ультразвука оказывает более выраженный дренирующий эффект по сравнению с отдельным, что характеризуется увеличением объема выделяемой мокроты и улучшением бронхиальной проходимости на всех уровнях [2].

Известно положительное лечебное воздействие на организм светотерапии – оптического излучения инфракрасного, видимого или ультрафиолетового диапазона, получаемого с помощью искусственных источников света

или облучателей. В последние годы широко применяется новый, более щадящий, мягкий вид светотерапии – поляризованный свет (ПС), оказывающий биостимулирующее воздействие на биологические мембраны, повышение активности клеточных ферментов, улучшение тканевого дыхания, обменно-трофических процессов. Особую ценность представляют данные о фотомодифицирующем действии ПС на форменные элементы крови, что сопровождается восстановлением и стимуляцией защиты организма от инфекции, в том числе усилением фагоцитарной активности. Выявлено благоприятное влияние ПС на клиническое течение БА у детей: уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, восстановление бронхиальной проходимости [14].

Установленные нейростимулирующий, иммунокорригирующий, антиоксидантный, противовоспалительный и другие эффекты электромагнитного излучения крайне высокой частоты миллиметрового диапазона (КВЧ) при различных заболеваниях позволяет успешно применять его при БА, учитывая ее основные патофизиологические механизмы: хроническое воспаление дыхательных путей, дисбаланс симпатических и парасимпатических механизмов регуляции функционального состояния бронхов, активацию перекисного окисления липидов, сопровождающуюся снижением активности β -адренергических структур легкого, повышением секреции биологически активных веществ тучными клетками и др. Пунктурная КВЧ-терапия ($42,19 \pm 0,10$ ГГц; 7,1 мм) биологически активных точек улучшает состояние бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов при умеренной, значительной и резкой степени их обструкции; уменьшает вегетативный дисбаланс, регулируя состояние симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы; уменьшает интенсивность свободнорадикальных процессов за счет снижения первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, активации антиоксидантных ферментов у больных бронхиальной астмой с разной степенью тяжести [15, 16].

Перспективным является сочетанное применение КВЧ-пунктуры и инфракрасного лазерного излучения у больных БА. Под влиянием КВЧ и лазерного излучения метаболизм тканей изменяется как в сторону усиления, так и в сторону угнетения, в зависимости от исходного состояния организма и дозы воздействия. Это приводит к затуханию процессов патологического характера, нормализации физиологических реакций и восстановлению регулирующих функций нервной системы [17, 18].

Учитывая, что в патогенезе БА детей большое значение имеет состояние нервной системы, для улучшения функционального состояния и регулирующей роли ЦНС и ее вегетативного отдела в периоде неполной ремиссии заболевания показаны импульсные токи прямоугольной формы малой интенсивности на область подкорковых отделов (электросон, мезодиэнцефальная модуляция, транскраниальная электростимуляция). Особая нейротропность СМТ позволила разработать методику лечения с использованием глазнично-затылочного расположения электродов (по методу электросна). Данная методика особенно показана детям с психоневротическими реакциями, при повышенной раздражительности, вегетативных дисфункциях нервной системы с целью усиления процессов торможения и формирования седативного эффекта [2].

В периоде стихающего обострения применяются электромагнитное поле ультравысокой частоты, индуктотермия, электромагнитные колебания сверхвысокой частоты дециметрового и сантиметрового диапазона с противовоспалительной целью при наличии сопутствующего инфекционного процесса, переменное магнитное поле низкой частоты (магнитотерапия), воздействие которого на воротниковую зону и межлопаточную область оказывает мягкое седативное и репаративно-трофическое действие [2].

Патогенетическое действие импульсного низкочастотного электромагнитного поля, оказывающего биорезонансный эффект, направлено на улучшение течения бронхиальной астмы у детей, проходимости бронхов,

состояния иммунной системы, нервной системы, нормализацию психоэмоционального статуса ребенка и устранение вегетативной дисфункции [19].

В период неполной ремиссии детям с БА в возрасте старше 5 лет для улучшения кровообращения в легочной ткани и снижения тонуса гладкой мускулатуры бронхов, стимуляции дренажа в бронхиальном дереве применяется импульсное низкочастотное электростатическое поле, которое способствует устранению застойных явлений в интерстиции и восстановлению тканевого обмена, улучшению бронхиальной проходимости, увеличению экскурсии грудной клетки, повышению общей физической работоспособности [20].

Неотъемлемой частью физической реабилитации детей с БА является коррекция вентиляционных нарушений.

На этом этапе медицинской реабилитации тренировка дыхания с помощью различных методик преследует, в частности, повышение устойчивости к гипоксическим и гиперкапническим воздействиям. Это пассивный выдох, звуковая гимнастика, абдоминальное дыхание, применение индивидуальных дыхательных тренажеров и другие. Занятия с тренажером позволяют проводить тренировку дыхательной мускулатуры с сопротивлением как на вдохе, так и на выдохе, что способствует дренированию, улучшает вентиляцию и бронхиальную проходимость [21].

При звуковой гимнастике вибрация голосовых связок передается на трахею, бронхи, легкие, грудную клетку, что вызывает расслабление спазмированных бронхов и бронхиол, способствует лучшей эвакуации мокроты; при помощи создания небольшого положительного давления на выдохе увеличивает равномерность альвеолярной вентиляции и препятствует раннему экспираторному закрытию дыхательных путей. Цель звуковой гимнастики – выработать соотношение продолжительности фаз вдоха и выдоха 1:2. При медленном, спокойном вдохе с паузой после вдоха происходит наиболее полный газообмен в альвеолах и вдыхаемый воздух полностью перемешивается с альвеолярным.

После небольшой паузы следует сделать медленный выдох через рот, после выдоха – более продолжительную паузу. "Звуковая гимнастика" способствует формированию правильного чередования фаз вдоха, выдоха и дыхательной паузы [22].

Применение индивидуального дыхательного тренажера оказывает выраженное тренирующее воздействие, что способствует улучшению вентиляции и кровотока в альвеолах, газообмена и кровообращения в легочных сосудах. Наиболее важными действующими факторами занятий на индивидуальном ингаляторе-тренажере являются: гипоксия и гиперкапния, оказывающие сосудорасширяющее действие на спазмированные артериолы и капилляры, ведущие к улучшению капиллярного кровообращения, способствующие максимальной утилизации кислорода органами и тканями организма, диафрагмальный тип дыхания, позволяющий регулировать внутригрудное и внутрибрюшное давление, усиливая тем самым кровоток и сердечный выброс [23].

У детей с БА снижены функциональные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Лечебная физкультура (ЛФК) способствует снятию патологических кортиковисцеральных рефлексов, восстановлению нормального стереотипа регуляции органов дыхания, обучению больных управлению своим дыханием, увеличению адаптации организма к возрастающим нагрузкам [24]. Постоянные занятия приводят к изменению порога чувствительности больного к физической нагрузке, адаптируют его к экстремальным состояниям, делают его мало уязвимым как физически, так и эмоционально. Метод дозированной физической нагрузки показан детям в периоде неполной ремиссии заболевания, у которых выявлен положительный результат нагрузочной пробы (на велоэргометре, степ-тесте или тредмиле). Тренировки проводят ежедневно без надетого на нос зажима, через 1,5–2 часа после еды, время тренировки от 5 до 20 минут. В дальнейшем проводится наращивание нагрузки на 0,5 Вт/кг, используя в качестве адекватности нагрузки критерий увеличения пиковой

скорости выдоха сразу после нагрузки и снижение ее через 5 минут после окончания тренировки не более чем на 10% от исходного значения. При несоблюдении этого условия физическая нагрузка приводит сразу к ухудшению бронхиальной проходимости и потере основного тренирующего принципа лечения [25]. При длительных тренировках возможно становление определенного типа сосудистых реакций, в том числе и микроциркуляторного русла, обеспечивающих экономную деятельность сердечно-сосудистой системы [26]. Индивидуально подобранная схема тренировок с постепенно возрастающей мощностью физической нагрузки позволяет предупредить формирование приступа на физическую нагрузку.

Положительное действие задержек дыхания на течение целого ряда заболеваний было замечено еще в древности. Лечение многих болезней волевым уменьшением глубины дыхания лежит в основе известного метода К.П. Бутейко. В основе методики волевого управления дыханием (ВУД), разработанной Л.А. Исаевой с соавторами (1986) для детей на основе модификации волевой ликвидации глубокого дыхания (ВЛГД) по К.П. Бутейко, лежит волевое ограничение глубины и частоты дыхания. Данная методика является более физиологичной, так как при ее использовании предъявляется меньше требований к ограничению глубины дыхания, более короткими являются задержки в конце выдоха, повышенное внимание отводится миорелаксации. При овладении методикой в занятия постепенно подключается физическая нагрузка с постепенным нарастанием длительности и тяжести, при удовлетворительной ее переносимости вводятся занятия на велоэргометре. Данная методика проводится после приступа и в периоде неполной ремиссии заболевания.

При проведении дыхательной гимнастики по А.Н. Стрельниковой (гимнастика «вдоха») производятся короткие, шумные вдохи через нос с акцентом на обоняние при сжатой грудной клетке. При этом тренируется дыхательная мускулатура в результате создания сопротивления мышцами, участвующими в

акте дыхания, при сжимании грудной клетки на вдохе. Назначение метода А.Н. Стрельниковой показано больным с дискинезией крупных бронхов с целью тренировки мышц трахеи и крупных бронхов.

Методика произвольного управления дыханием в покое и при выполнении физических упражнений по Л.Г. Свежинцевой находит применение в комплексной реабилитации детей с БА. Суть ее состоит в том, что вдох производится более медленно, тонкой струей, не создавая препятствия для прохождения воздуха в легкие. Удлинение вдоха расслабляет скелетную мускулатуру, улучшает кровоток, создает приятное ощущение тепла в грудной клетке. При бронхиальной обструкции повышается тонус дыхательной мускулатуры, что затрудняет выдох, так как на выдохе мышцы растягиваются, одновременно развивается спазм диафрагмы, что препятствует работе брюшного пресса [24].

Эффективный дренаж бронхов, выполняемый средствами ЛФК после купирования приступа является важным условием лечения бронхиальной астмы. Дренирующая гимнастика включает использование постурального дренажа и физических упражнений, усиливающих дренирующий эффект, который проводится на функциональном угловом столе, а также элементов вибрационного массажа. Постуральный, или позиционный, дренаж – это придание больному такого положения, которое способствует продвижению бронхиального содержимого под воздействием силы тяжести по направлению к главным бронхам и трахее из различных долей и сегментов легких. Для улучшения отхождения мокроты во время позиционного дренажа применяют вибрационный массаж и поколачивание по грудной клетке. Перед проведением дренирующей гимнастики ребенку с бронхиальной астмой в течение 5 минут, в положении сидя на стуле, проводят рефлекторный массаж грудной клетки на фоне дыхания с постепенным удлинением выдоха, упражнения на расслабление. Произнесение во время дренирующих упражнений звуков «ж», «з», «о», «р» вызывает вибрацию стенок бронхов и способствует отслоению мокроты, а также

снижает напряжение дыхательных мышц и улучшает переносимость процедуры [27, 28].

Массаж грудной клетки, который улучшает крово- и лимфообращение тканей грудной клетки, уменьшает бронхоспазм, гиперреактивность бронхов, способствует отхождению мокроты, увеличивает силу и выносливость дыхательных мышц, что приводит к восстановлению биомеханики дыхательного акта, нормализации функции внешнего и тканевого дыхания, ликвидации воспалительного процесса в укороченные сроки и сокращению длительности лечения.

При назначении массажа и выбора его вида учитываются стадия болезни, выраженность симптомов основного и сопутствующих заболеваний, состояние тренированности больного. Более эффективным является сочетанное применение разных видов массажа и, в частности, классического и интенсивного массажа асимметричных зон грудной клетки. Интенсивный массаж используется в целях усиления положительного влияния, наблюдаемого при применении классического массажа. Усиление достигается не просто увеличением интенсивности и длительности массажа, что может привести к неблагоприятным реакциям, а использованием интенсивного массажа асимметрично расположенных зон деформации трахео-абдоминальной области. Интенсивному массажу подвергаются зоны кожно-мышечной гипертрофии, имеющие более высокую кожную температуру, повышенный мышечный тонус и соответствующие тем полям легких, в которых имеются воспалительно-структурные изменения. Интенсивно воздействуя на эти зоны кожно-мышечных изменений, можно целенаправленно рефлексорным путем влиять на материальный субстрат бронхолегочного воспаления и весь организм в целом.

Классический и интенсивный массаж отличаются своеобразием действия на организм больного. Так, процедуры классического массажа, оказывая седативный эффект, вызывают кратковременные умеренные изменения в виде увеличения объема эффективной легочной вентиляции, бронхиальной проходимости, нормализации гипоксемии и

повышения возможностей симпато-адреналовой системы. Интенсивный массаж асимметричных зон грудной клетки, наоборот, оказывает выраженное стимулирующее действие на организм больного в виде повышения частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объемов крови на фоне адекватного снижения сопротивления периферических сосудов, существенного повышения в несколько раз легочной вентиляции и резервных возможностей респираторной системы по сравнению с действием классического массажа. Таким образом, сочетанное использование двух видов массажа, дополняя действие друг друга, приводит к устойчивым благоприятным изменениям в организме больных бронхиальной астмой, значительно повышает эффективность комплексного лечения и существенно удлиняет сроки ремиссии [29].

Среди методов аппаратного массажа в последние годы уделяется внимание воздействию при помощи эластичного псевдокипящего слоя (ЭПС). На поверхности эластичной мембраны создается эффект псевдокипения от ударов шариками, находящимися под ней, вследствие чего возникает своеобразное биоакустическое поле, значительно улучшающее кровообращение и усиливающее обменные процессы. С целью улучшения дренажной функции бронхов воздействуют на область грудной клетки, а для профилактики бронхоспазма дополнительно проводят массаж биологически активной зоны подошв. Терапия ЭПС приводит к нормализации психоэмоционального статуса, исчезновению или значительному уменьшению приступов сухого кашля, одышки в основном за счет улучшения дренажной функции бронхов. Массаж ЭПС способствует снижению выраженности аллергического воспаления, что подтверждается уменьшением эозинофилии, тенденцией к нормализации уровня общего IgE [30].

Высокоэффективным немедикаментозным методом реабилитации детей с бронхиальной астмой является спелеотерапия в условиях соляных пещер [31]. Спелеотерапия это комплексный вид лечения, при котором на организм больного оказывается воздействие

физическими факторами (температура, влажность, газовый состав), имеет значение и психологическое воздействие (ощущение изоляции от «агрессивной» внешней среды) [32]. Кроме того, под влиянием ионизирующего излучения горных пород нейтральные молекулы воздуха приобретают электрический заряд того или иного знака, превращаясь в аэроионы. Основным показателем благоприятного аэроионного состава считают умеренно повышенную концентрацию легких аэроионов, особенно с отрицательным знаком заряда. Непосредственное действие аэроионов приводит к усилению движений ворсинок мерцательного эпителия трахеи и бронхов, улучшая тем самым мукоцилиарный клиренс. Химические компоненты соли изменяют электролитный баланс гладкомышечных волокон, что приводит к их релаксации и повышению числа полноценно вентилируемых альвеол. Усиливаются вентиляционно-перфузионная функция легких, скорость диффузии кислорода через альвеоло-капиллярный барьер и его утилизации различными тканями организма. Необходимо отметить также бактерицидное и фунгиостатическое действие отрицательных ионов [33].

Галотерапия – метод лечения, основанный на применении искусственного микроклимата, близкого по параметрам к условиям подземных соляных спелеолечебниц, воссозданный в галокамере – комнате, в которой поддерживается и контролируется определенная температура, влажность, дисперсность аэрозоля, концентрация аэроионов, оказывает выраженное влияние на муколитическую активность. Спектр активности галоаэрозоля, подаваемого галогенератором, направлен на улучшение реологических свойств бронхиального секрета, снижение вязкости мокроты и улучшение ее отхождения за счет нормализации мукоцилиарного клиренса. Высокодисперсный аэрозоль хлорида натрия оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие на микрофлору дыхательных путей, способствует улучшению биоценоза дыхательного тракта. Более того, галоаэрозоль, действуя в качестве физиологического осмолярного стимула, усиливает фагоцитар-

ную клеточную активность, оказывает положительное влияние на другие местные иммунные и метаболические процессы. Улучшение дренажной функции и уменьшение воспаления дыхательных путей способствуют снижению их гиперреактивности и уменьшению бронхоспастического компонента обструкции. Благодаря высокому содержанию респираторных частиц (с аэродинамическим диаметром 1–5 мкм), действие галоаэрозоля охватывает все отделы респираторного тракта. Галоаэрозоль оказывает положительное влияние на состояние гуморального и клеточного иммунитета, а также общей неспецифической резистентности организма. Лечебный микроклимат соляной пещеры моделирует настольный индивидуальный галоингалятор [34, 35].

Обосновано воздействие на организм ребенка, страдающего бронхиальной астмой, аэроионами атмосферного воздуха, генерируемого аэроионизаторами. Управляемая аэроионотерапия – это лечебное применение легких отрицательных ионов воздуха с возможностью контроля и дозирования параметров. Преимуществом биоуправляемой аэроионотерапии является возможность формирования направленного потока аэроионов определенной плотности, индивидуализации лечения, контроля поглощенной дозы. Механизм действия основан на активизации антиоксидантных ферментов в ответ на повышение уровня свободных радикалов (оксидантный стресс), что, благодаря тренирующему дозозависимому эффекту, оказывает некоторое лечебное действие. Отрицательные аэроионы активизируют метаболизм и местную защиту биологических тканей, стабилизируют процессы вегетативной регуляции, оказывают антистрессорное воздействие, благоприятно действуют на слизистую оболочку дыхательной системы, стимулируя работу мерцательного эпителия и процессы саногенеза, приводя к улучшению вентиляции, газообмена, тканевого дыхания, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [36, 37].

Методы рефлексотерапии оказывают иммуномодулирующее действие, улучшают различные параметры функции бронхолегоч-

ной системы и тем самым оказывают выраженный лечебный и вторично профилактический эффект при комплексной терапии бронхиальной астмы. Применение методов традиционной медицины способствует снижению лекарственной нагрузки на организм больного бронхиальной астмой, что проявляется в снижении более чем в 2 раза необходимых доз глюкокортикостероидов. Использование базисного медикаментозного лечения в сочетании с акупунктурой и комплексом неинвазивных методов традиционной медицины существенно ускоряет стабилизацию состояния при бронхиальной астме, удлиняет период ремиссии заболевания, снижает количество обострений, в том числе сезонных, оптимизирует параметры клеточного и гуморального иммунитета [38].

Перспективным является применение метода лазерной пунктуры, являющейся разновидностью рефлексотерапии и представляющей собой воздействие низкоэнергетическим лазерным излучением на биологически активные точки. Благодаря таким качествам, как неинвазивность, полная безболезненность, исключение вероятности инфицирования, лазерная пунктура начала применяться в медицинской практике [39]. Показано, что применение лазерной пунктуры как самостоятельного метода, так и в комплексном лечении бронхиальной астмы, снижает частоту и тяжесть приступов удушья, удлиняет период ремиссии, сокращает объем медикаментозной терапии; установлено, что применение лазерной пунктуры достоверно улучшает параметры функции внешнего дыхания, нормализует уровень иммуноглобулина Е.

На третьем этапе медицинской реабилитации в период полной ремиссии заболевания широко применяются методы интервальной гипоксической тренировки, когда пациент чередует дыхание «горным» (с уменьшенным содержанием кислорода до 11–12%, но при обычном атмосферном давлении) и обычным воздухом. Курсы дозированной гипоксии положительно влияют на кинетику кислородного метаболизма и кислотно-основное состояние, нормализуют показатели углевод-

ного, жирового, белкового обменов и электролитного спектра крови, параметры иммунологического статуса, повышают противовоспалительный потенциал, активизируют деятельность жизненно важных систем организма [40].

В настоящее время доказана эффективность метода биологической обратной связи (БОС) как технологии немедикаментозной коррекции функциональных нарушений различных органов и систем организма, активации его адаптационных резервов. Методика заключается в обучении ребенка диафрагмально-релаксационному типу дыхания с одновременным контролем систематических изменений ЧСС. Выработке устойчивого навыка диафрагмально-релаксационного дыхания помогает компьютерная игра, успех в которой зависит от правильности выполнения выдоха. Метод БОС позволяет купировать начавшийся приступ у большинства детей с легким течением БА, предотвращает и урежает приступы, удлиняет ремиссию, снижает количество применяемых бронхолитиков. БОС-коррекция уменьшает тревогу, чувство страха перед наступлением приступа, раздражительность, нарушения сна, позволяет расслабиться, снять психоэмоциональное напряжение, т.е. управлять своим психоэмоциональным состоянием [41, 42].

Применение в комплексной реабилитации детей с БА кинезо- и гидрокинезотерапии, включающей элементы легкоатлетических и игровых видов спорта, спортивного плавания, дыхательную, общеразвивающую, силовую гимнастику, упражнения под водой на задержку дыхания, позволяет использовать комбинированную адаптацию, когда организм адаптируется одновременно к нескольким факторам: физическим напряжениям, охлаждению, гипоксии. Индивидуально подобранный комплекс для разных возрастных групп, выполняемый длительно, способствует улучшению бронхиальной проходимости и повышению качества жизни детей, снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, уменьшению частоты приступов и длительности обострения заболевания [43].

Природное происхождение, индивидуализация назначения, конституциональный подход позволили успешно интегрировать гомеопатию в реабилитационный процесс детей с бронхиальной астмой. Применение гомеопатических препаратов с учетом конституциональных типов детей является качественно новым подходом в реабилитационном процессе [44].

В период ремиссии заболевания с профилактической целью используется ультрафиолетовое облучение в эритемной дозе на ограниченные рефлексогенные зоны (воротниковая зона, межлопаточная, поясничная), что оказывает стимулирующее влияние на состояние иммунологических и защитных свойств организма, нормализует состояние симпатoadреналовой системы и глюкокортикоидной функции надпочечников.

Терапия минеральными водами в виде питьевого лечения и бальнеопроцедур занимает достойное место в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой за счет содержащихся в их составе растворенных солей, микроэлементов и некоторых биологически активных компонентов, благодаря которым они оказывают на организм лечебное воздействие. Бальнеотерапия, кроме неспецифического действия (повышение резистентности организма), оказывает и специфическое действие в зависимости от типа вод. Ванны, способствуя улучшению периферического кровообращения, уменьшают гипоксию, стимулируют обменные процессы и иммунную реактивность, адаптационные возможности организма в целом, а также нормализуют функциональное состояние центральной нервной системы, что в итоге уменьшает вероятность бронхоспазма [45].

В последние годы, уже на втором этапе, в реабилитационных центрах активно используются «сухие» углекислые ванны (СУВ), которые позволяют за счет специальных установок воздействовать на пациента углекислым газом, исключив механическое (гидростатическое) и температурное действие воды, нежелательный ингаляционный компонент водной процедуры, в ряде случаев ограничивающих применение водных углекислых

ванн. Выявлено иммунокорригирующее действие СУВ. При этом уменьшается дисбаланс сывороточных иммуноглобулинов классов G, M, A, снижается концентрация общего IgE и количество эозинофилов в крови, повышаются уровни ИЛ-10, ИЛ-12, что свидетельствует об уменьшении выраженности аллергического процесса. Установлено благоприятное влияние СУВ на течение бронхиальной астмы у детей и состояние бронхиальной проходимости, выражающееся в нормализации показателей функции внешнего дыхания [46], коррекции тех или иных невротических нарушений [40].

Физиопрофилактика, направленная на повышение сопротивляемости организма к острым респираторным заболеваниям, способствует адаптации к неблагоприятному действию факторов окружающей среды. С этой целью применяются закаливающие физические факторы (воздух, вода, солнце), повышающие функциональные резервы организма, путем систематического тренирующего дозированного воздействия. В основе закаливания лежит тренировка термоадаптационных механизмов организма. Основными принципами закаливания являются: постепенность увеличения интенсивности закаливающих воздействий, регулярность (или непрерывность) закаливающих процедур, краткое, но частое воздействие, учет индивидуальных особенностей организма (восприимчивости и переносимости закаливающих процедур), адекватность дозировки (закаливание обязательно под контролем врача), многофакторность, т.е. использование одновременно нескольких закаливающих процедур, прерывистость, т.е. обязательные перемены между несколькими закаливающими воздействиями, применяемыми в течение одного дня, комбинирование общего и местного закаливания.

Санаторно-курортное лечение, которое является третьим этапом медицинской реабилитации, проводится с использованием климатотерапии (аэротерапии, гелиотерапии, талассотерапии, воздушных ванн), кинезо- и гидрокинезотерапии, бальнеотерапии, терренкура.

При применении соответствующих климатических факторов у некоторых больных достигается благоприятный эффект. При выборе курорта следует учитывать не только его климатическую зону, но и сезон, принимая во внимание контрастность метеоусловий и стадию палинации растений. Наиболее показаны для больных бронхиальной астмой климатические курорты на Южном берегу Крыма и невысокие горные местности (Кисловодск, Теберда, Горный Алтай, Горный Урал и др.). Для направления на Южный берег Крыма лучше отбирать больных с неотяжелыми приступами астмы, у которых успешно может быть использовано климатолечение. Под влиянием лечения на низкогорном курорте (Кисловодск) у детей наблюдается улучшение состояния эмоциональной сферы, сна, аппетита, снижение уровня депрессии, тревожности, уменьшение чувства страха перед возникновением приступа бронхиальной астмы [47, 48].

Климатолечение включает в себя аэротерапию (лечение воздухом), гелиотерапию (солнечные ванны), морские купания (талассотерапию). Дозирование климатопроедур проводится с обязательным учетом индивидуальных и возрастных особенностей, анатомо-физиологического и функционального состояния, степени компенсаторных механизмов организма ребенка.

Лечебному плаванию должна предшествовать лечебная гимнастика, дозированная ходьба с небольшим интервалом для пассивного отдыха. После плавания рекомендуются массаж, физиопроцедуры, рефлексотерапия, некоторые тепловые процедуры.

Грязелечение применяется с противовоспалительной целью в виде аппликаций природной грязи на грудную клетку и рефлексогенные зоны преимущественно у детей школьного возраста с затяжными и хроническими инфекционно-воспалительными процессами.

Огромный потенциал для оздоровления детей с бронхолегочной патологией имеют оздоровительно-образовательные технологии, реализуемые через «Школы респираторного здоровья», «Астма-школы» и т.п. Их

эффективность особенно высока, если дополняется профессиональной, индивидуальной или групповой психотерапией [49]. Раннее выявление психопатологической симптоматики и своевременное оказание психотерапевтической помощи детям с бронхиальной астмой позволит повысить эффективность лечения психических расстройств у данной категории пациентов, улучшить социальную адаптацию, скорректировать систему внутрисемейных отношений, что в целом окажет положительное влияние на течение основного заболевания [50].

Сегодня задачей педиатров, пульмонологов, врачей по медицинской реабилитации является более широкое использование современных высокоэффективных реабилитационных технологий у детей с бронхиальной астмой, что будет способствовать сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лян Н.А., Хан М.А., Иванова Д.А., Чукина И.М. *Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2012. – № 6. – С.47–53.
2. Хан М.А., Конова О.М. *Применение физиотерапевтических методов в лечении аллергических болезней у детей / Детская аллергология / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина.* – М., 2006. – 688 с.: ил.
3. Неретина А.Ф., Мизерницкий Ю.Л., Олейник Е.А. *Медицинская, психолого-педагогическая и социальная реабилитация детей с заболеваниями органов дыхания // Детская и подростковая реабилитация.* – 2011. – № 2 (17). – С. 4–10.
4. *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики».* – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.
5. Балаболкин И.И. *Проблема бронхиальной астмы в детской аллергологии и клинической иммунологии // Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2003. – С. 15–21.
6. Генне Н.А. *Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной систе-*

- мы у детей – М., 2008. – 81 с.
7. Дубынина В.П. Небулайзерная терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей. – М.: ООО Интер-Этон, 2005. – 44 с.
 8. Хан М.А., Чернышова Л.А., Конова О.М., Ботвиньева В.В., Радецкая Л.И. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей // Лазерная медицина. – 2003. – № 7 (2). – С. 26–29.
 9. Черноусенко Ю.Е., Неретина А.Ф., Мизерницкий Ю.Л. Лазеротерапия в детской пульмонологии // Медицинская помощь. – 2002. – № 2. – С. 28–32.
 10. Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н., Самойлов В.О., Щегольков А.М. Физические методы лечения в пульмонологии. – СПб.: СПб, 1997. – 316 с.
 11. Быкова М.В., Боголюбов В.М., Хан М.А. и др. Влияние интерференционных токов на бронхиальную проводимость и гиперреактивность бронхов у детей, больных бронхиальной астмой // Вопр. курортологии. – 1996. – № 2. – С. 15–18.
 12. Применение динамической электростимуляции от аппарата ДЭНАС при заболеваниях органов дыхания у детей : пособие для врачей. – М., 2004. – 27 с.
 13. Хан М.А., Малахов В.В., Чернышев В.В., Дмитриенко Е.Г. Терапевтическая эффективность ДЭНС при заболеваниях бронхов в детском возрасте // Рефлексотерапия. – 2005. – № 1 (12). – С. 64–66.
 14. Хан М.А., Конова О.М., Быкова М.Б. и др. Применение прибора "Биоптрон" в педиатрии : метод. рекомендации. – М., РНЦ ВМК МЗ РФ, 2001. – 24 с.
 15. Шаменова Ш.И., Алымкулов Д.А., Симоненко Т.С. и др. Применение КВЧ-терапии в реабилитации больных хроническим бронхитом в условиях среднегорья // Вопр. курортологии – 1996. – № 1. – С. 12–14.
 16. Иваничев Г.А. Механизмы акупунктуры. – Казань, 2001 – С. 116–122.
 17. Намазова Л.С., Беспалько Н.Н., Реутова В.С., Ковалева М.В. Применение электромагнитного излучения КВЧ в терапии бронхиальной астмы у детей / V Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1995. – № 587.
 18. Никитин А.В. Сочетание КВЧ и лазеротерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / А.В. Никитин, Е.С. Андреевцева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 32. – С. 40–44.
 19. Порядин Г.В., Обрубов С.А., Иванова А.О. и др. Информационно-волновые технологии : обоснование и методические подходы к применению в педиатрии // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 20–23.
 20. Хан М.А., Иванова Д.А., Лян Н.А. Импульсное низкочастотное электростатическое поле, лечебная физическая культура, их комплексное применение в реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 1. – С. 17–20.
 21. Красикова И.С. Дыхательная гимнастика и массаж для детей с заболеваниями органов дыхания. – СПб.: Корона-принт, 2004. – 157 с.
 22. Иванов С.М. Лечебная гимнастика для детей, больных бронхиальной астмой. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1974. – 32 с.
 23. Хан М.А. Применение индивидуального ингалятора-тренажера при заболеваниях органов дыхания и вегето-сосудистой дистонии у детей / М.А. Хан и др. – М., 2006. – 70 с.
 24. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. – М.: Издат. центр «Академия», 2006. – 304 с.
 25. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения : метод. рекомендации. – СПб.: изд. ГПМА, 2005. – С. 46.
 26. Геппе Н.А. Эффективность немедикаментозных методов в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 24 с.
 27. Ноников В.Е. Дренажная гимнастика в лечении больных обструктивными и необструктивными неспецифическими заболеваниями легких : метод. рекомендации. – М., 1990. – 28 с.

28. Соколова Е.Ю., Любимова Л.В. Дренажная дыхательная гимнастика при лечении хронических обструктивных и необструктивных неспецифических заболеваний легких: учебное пособие. – Пермь, 2011. – 19 с.
29. Кузнецов О.Ф., Гусарова С.А., Стяжкина Е.М., Зимина Е.К. Сочетанное применение классического и интенсивного массажа в реабилитации больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: пособие для врачей. – М., 1966. – 20 с.
30. Седлов Л.И. Терапия ЭПС в педиатрии // Медицинская сестра. – 1999. – № 6. – С. 46–47.
31. Головин М.Б. Клинико-функциональные аспекты влияния спелеоклиматотерапии на формирование и характер течения бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2002. – 20 с.
32. Разумов А.Н., Корюкина И.П. Использование спелеоклиматотерапии в педиатрии / Спелеоклиматотерапия: методики и эффективность применения: материалы Российской науч.-практ. школы-семинара. – Москва-Пермь: 2002. – С. 28–32.
33. Файнбург Г.З. Спелеотерапия – лечение подземным воздухом / Введение в аэровалеологию: воздушная среда и здоровье человека – 2-е изд., испр. и доп. – Пермь: ПГТУ, 2005. – 104 с.
34. Хан М.А., Микитченко Н.А. Влияние галотерапии на показатели функции внешнего дыхания школьников, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 2. – С. 58–61.
35. Червинская А.В. Галотерапия в профилактике и восстановительном лечении болезней органов дыхания / Современные технологии восстановительной медицины / под ред. А.И. Труханова. – М.: Медика, 2004. – С. 137–158.
36. Хан М.А., Бобровницкий И.П., Червинская А.В., Сотникова Е.Н., Вахова Е.Л. Аэроионотерапия в профилактике острых респираторных заболеваний у детей // Вopr. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры. – 2006. – № 6. – С. 19–21.
37. Пономаренко Г.Н., Пономарева Е.В., Середа В.П. Биоуправляемая аэроионотерапия – новый метод лечения больных бронхиальной астмой // Вopr. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры. – 2003. – № 5. – С. 17–19.
38. Чойжинимаева С.Г. Комплексное восстановительное лечение и коррекция течения бронхиальной астмы неинвазивными методами традиционной медицины : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 24 с.
39. Данилина Т.Н. Применение лазерной пункциры в лечении бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2004. – 22 с.
40. Разумов А.Н., Хан М.А. Физиотерапия в педиатрии. – М., 2003. – 132 с.
41. Зинченко М.И. Патогенетические аспекты терапии гипервентиляционного синдрома методом респираторного биоуправления при бронхиальной астме у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 22 с.
42. Сметанкин А.А. Метод биологической обратной связи по дыхательной аритмии сердца – путь к нормализации центральной регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем / Общие вопросы применения метода БОС : метод. пособие. – СПб.: НОУ «Институт биологической обратной связи», 2008. – С. 81–98.
43. Суровенко Т.Н., Ящук А.В., Янсонс Т.Я. и др. Эффективность кинези- и гидрокинезитерапии в лечении детей, больных бронхиальной астмой // Вopr. курортологии, физиотерапии и лечебной физ. культуры. – 2003. – № 3. – С. 29–32.
44. Щеникова Е.Ю., Песонина С.П., Васильев Ю.В. Гомеопатия в педиатрии. – СПб.: Центр гомеопатии, 2007. – 128 с.
45. Баклыков Л.И. Отдых и лечение в Анапе / Л.И. Баклыков, П.К. Ионов, В.С. Севрюкова. – Краснодар: Советская Кубань, 2001. – С.151–152.
46. Аджимамудова, И.В. «Сухие» углекислые ванны в терапии бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 25 с.
47. Чалая Е.Н., Кипкеев А.И., Вазиева З.Ч. Принципы курортного лечения детей с респираторными аллергиями // Русский медицинский журнал. Спец. выпуск : Мать и дитя. – 2007. – Т. 15, № 21. – С. 1530–1532.
48. Полонская Н.Б., Кипкеев А.И., Чалая Е.Н.,

- Вазиева З.Ч. Курортное лечение психоневрологических расстройств у детей больных бронхиальной астмой / Материалы II Международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», Москва, 20–21 сентября 2005 г.
49. Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л., Баранзаева Д.Ч. Клиническая эффективность психокоррекционной терапии в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой, обучающихся в астма-школе. // Детская и подростковая реабилитация. – 2011. – № 2 (17). – С. 36–45.
50. Пятницкая И.В., Беляева Л.М., Головач А.А. Психопатологические расстройства у детей с бронхиальной астмой // Здоровоохранение. – 2002. – № 7. – С. 6–10.
51. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н., Мельникова И.М. и др. Современные возможности повышения эффективности реабилитационно-восстановительного лечения при заболеваниях органов дыхания у детей / Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев, А.А. Корсунский. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра. – М., 2008. – Гл. 3. – С. 20–26. ■

Современные технологии оценки климата и погоды с целью оптимизации методов климатотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении детей с бронхиальной астмой

А.И. Уянаева¹, Ю.Ю. Тупицына¹, И.М. Чукина², Г.А. Максимова³

¹ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения Москвы,

²СКК «Вулан», г. Геленджик,

³Метеобюро Москвы и Московской области

Modern technology assessment of climate and weather information for optimizing the methods of climatotherapy in complex sanatorium treatment of children with bronchial asthma

A.I. Uyanaeva, Yu.Yu. Tupitsyna, I.M. Chukina, G.A. Maksimova

Among the natural healing factors important place belongs to bio-climatic resources, which are present at each resort, regardless of their profile. Turning climatotherapy methods in medical and rehabilitation programs have a positive impact on the psycho-emotional state, contribute to the back-up capacity and nonspecific resistance. One of the basic conditions for the effective application of climatic factors in the prevention, treatment and rehabilitation is the knowledge of the physiological mechanisms of their action on the body, as the impact of climate and weather cause responses. For rational and scientifically sound assessment of the use

of climate-needed weather conditions derived from meteorological or modern medical and meteorological systems that monitor weather conditions in real time. Perform automated medical-meteorological monitoring micro-climatic conditions of the territory of a sanatorium complex "Vulan" (Gelendzhik) allowed us to determine bioclimatic potential and the most comfortable weather conditions aerotherapy (air bath) and heliotherapy (sun baths) in the seasonal aspect. Complex use climatotherapeutic factors in the sanatorium treatment of children with asthma, significantly reduced the number of exacerbations caused by the weather and promote positive changes in the structure of the manifestations meteorosensitivity.

Одной из главных задач курортной медицины является определение общих законо-

мерностей физиологического ответа организма человека на влияние факторов, составляющих основу курортного лечения: климата, минеральных вод, лечебных грязей. Имеющиеся на сегодняшний день достижения в этой области знаний не снижают актуальности и значимости дальнейших исследований с целью совершенствования лечебного, профилактического и реабилитационного использования курортных факторов.

Среди природных лечебных факторов важное место принадлежит биоклиматическим ресурсам, которые присутствуют на каждом курорте, независимо от его профиля. Включение методов климатотерапии в лечебно-профилактические и реабилитационные программы оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, психоэмоциональное состояние, способствует повышению резервных возможностей и неспецифической резистентности организма [1–3].

Климатотерапия как самостоятельный и эффективный метод лечения и реабилитации больных с заболеваниями легких находит все более широкое применение как в санаторно-курортной практике, так и во внекурортных условиях, а также является одним из приоритетных подходов при коррекции и профилактике погодообусловленных обострений и повышенной метеочувствительности [4–6].

Одним из спорных на сегодняшний день вопросов в медицинской климатологии остается оценка биоклиматических условий конкретной курортной территории и биоэнергетический подход к обоснованию оптимально-тренирующих метеорологических условий теплового состояния организма при дозированном климатолечении.

Учитывая современные данные о глобальном изменении климатического фона, режима ультрафиолетового спектра солнечной активности, изменения озонового слоя атмосферы, а также тот факт, что методы оценки климато-погодных факторов и их дозирование практически не пересматривались в последние десятилетия [7–11],

задачами наших исследований стали оценка биоклиматического потенциала в сезонном аспекте с выявлением условий комфорта для проведения климатолечения и разработка научно обоснованных методов дозирования климатолечебных процедур.

Специалистами Метеобюро Москвы и Московской области впервые был создан автоматизированный медико-метеорологический комплекс (ММК), который в реальном времени проводит мониторинг температуры, абсолютной и относительной влажности воздуха, скорости ветра, атмосферного давления, содержания кислорода в приземном слое воздуха с помощью мезомасштабных гидродинамических моделей атмосферы по 8 срокам наблюдения (00, 03, 06, 12, 15, 18, 21 час) в 10-минутном режиме с определением фактического медицинского типа погоды на текущие и последующие двое суток с выделением наиболее биотропного для организма погодного фактора [11]. ММК позволяет определить условия термического дискомфорта с выделением эквивалентно-эффективных температур (ЭЭТ) и радиационно-эквивалентно-эффективных температур (РЭЭТ) по всем срокам наблюдения, поступающие с сервера на стол врача, что дает возможность назначать климатолечебные процедуры, которые не предъявляли бы повышенных требований к термоадаптационным механизмам детского организма.

Автоматизированный медико-метеорологический мониторинг микроклиматических условий территории санаторно-курортного комплекса «Вулан» (Геленджик) позволил определить биоклиматический потенциал и наиболее комфортные метеорологические условия аэротерапии (воздушные ванны) и гелиотерапии (солнечные ванны) в сезонном аспекте.

В качестве основного материала для оценки биоклиматического потенциала территории санатория были использованы многолетние (1990–2000 гг.) и оперативные данные метеорологических характеристик за исследуемый период (2013–2015 гг.).

Объективная оценка климато-погодных факторов в медицинских целях проводилась с учетом позитивного и негативного биологического действия как отдельных метеорологических параметров, так и климата в целом. В частности, учитывались термические условия, радиационный режим, степень благоприятности погоды для проведе-

режимом воздействия на организм, что позволяет широко включать в санаторно-курортные программы все виды климато-процедур как с профилактической и лечебной целью, так и в качестве методов коррекции повышенной метеочувствительности.

Одним из перспективных направлений в лечении и реабилитации, а также профилак-

Таблица 1. *Характеристика биоклиматического потенциала летнего сезона территории санатория «Вулан» за период 2012–2015 гг.*

Медико-климатические параметры	Месяцы					Режим воздействия на организм	Оценка влияния на организм (баллы)
	май	июнь	июль	август	сентябрь		
Радиационный режим (число часов солнечного сияния)	262	314	352	321	257	Щадяще-тренирующий	2,7
Циркуляционный режим:						Щадящий	2,8
– повторяемость циклов	11	20	8	21	7		
– повторяемость циклонов	24	4	24	7	23		
Повторяемость контрастных смен погоды (%)	2	-	-	-	3	Щадящий	3,0
Температурный режим (Т °С)						Щадяще-тренирующий	2,7
– среднемесячная	16,8	27,8	9,9	21,1	27,7		
– максимальная	11,1	23,5	32,7	19,2	23,8		
– минимальная	35,1	18,0	19,8	33,4	12,5		
Повторяемость биотропных погодных условий (%)	7	4	7	11	4	Щадящий	2,8
Кислородный режим – гипоксия	4	9	11	13	7	Щадяще-тренирующий	2,6
Повторяемость комфортных метеоконфлюксов: ЭЭТ = 17–22 °С	18	21	19	19	23	Щадяще-тренирующий	2,6
Интегральная оценка биоклиматических условий (влияние на организм)						Щадяще-тренирующий	2,7

ния климатолечения, а также возможное биотропное воздействие погоды на детей, больных бронхиальной астмой.

Медико-метеорологическая оценка по степени воздействия на организм человека определялась по категориям [12] в баллах: щадящая (благоприятное) – 3 балла; тренирующе-щадящая (относительно благоприятное) – 2 балла; раздражающая (неблагоприятное) – 1 балл (таблица 1).

Таким образом, микроклиматические условия санатория «Вулан» можно оценить как комфортные с щадяще-тренирующим

тики повышенной метеочувствительности, отмечающейся почти у 80% детей, страдающих бронхиальной астмой [13], является включение в лечебные программы методов климатотерапии.

Под наблюдением находились 95 детей, страдающих бронхиальной астмой, которые вместе с родителями отвечали на вопросы анкеты по изучению метеочувствительности и заполняли дневники самонаблюдения за весь период прохождения лечения в санатории. Анкетирование позволило определить биотропные погодные условия, вызываю-

щие ответные негативные реакции. Отмеченные детьми ухудшения состояния, совпадающие с неблагоприятными погодными условиями, рассматривались как проявления метеопатологии и, в зависимости от характера жалоб, дифференцировались по классификации В.Ф. Овчаровой (1982) на легкие – проявляющиеся жалобами общего характера; средней тяжести – с признаками обострения основного заболевания; выраженные – обострения основного заболевания, требующие медикаментозной терапии; тяжелые – сопровождающиеся острыми нарушениями со стороны бронхолегочной системы.

Метеолабильными считались дети с бронхиальной астмой, у которых процент отмеченных ухудшений состояния с формированием биотропных погодных условий превышал 60%; кроме того, в группу метеочувствительных были включены и дети, которые реагировали на изменение одного какого-либо метеопараметра (дождь, ветер, похолодание, резкие перепады атмосферного давления и др.).

Учитывая характер, тяжесть заболевания, функциональные возможности организма, а также медико-климатические условия, солнечные и воздушные ванны назначались на

от общего числа дней. Условия термического дискомфорта («духота» и «перегрев», ЭЭТ ≥ 25 °C) отмечались в 18% случаев, что является противопоказанием для проведения климатопроедур, или же их можно проводить при наличии климатокоррирующих сооружений.

Воздушные ванны детям назначались в основном по щадящему режиму (ЭЭТ = 21,0–23,0 °C) начиная с 5 ккал/м² и к концу лечения доводя до 20 ккал/м² и по щадяще-тренирующему режиму (ЭЭТ = 19,2–21,0 °C), также начиная с 5 ккал/м² и доводя до 30 ккал/м². Солнечные ванны также проводились по щадящему (РЭЭТ = 21,0–23,8 °C) и щадяще-тренирующему (РЭЭТ = 19,0–21,0 °C). Наиболее комфортными для приема солнечных и воздушных ванн по термическому и радиационному режиму стали ранние утренние часы (с 9 до 11 часов), а также с 15 до 18 часов, когда прием климатопроедур проходил без напряжения компенсаторных механизмов, ответные реакции организма были в пределах физиологической нормы и сопровождалась комфортным теплоощущением.

Климатопроедур (солнечные и воздушные ванны), назначаемые в адекватных дозировках с учетом термического (ЭЭТ) и радиационного (РЭЭТ) режима, способ-

Таблица 2. *Изменение структуры метеопатических реакций у детей, больных бронхиальной астмой, под влиянием климатопроедур*

Метеопатические реакции	Больные, получавшие дозированное климатолечение n=69		Больные, не получавшие дозированное климатолечение n=19	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Легкие	11 (15,9%)	49 (71,0%)	5 (26,4%)	7 (36,8%)
Средней тяжести	21 (30,4%)	11 (16,0%)	4 (21,0%)	6 (31,6%)
Выраженные	28 (40,7%)	9 (13,0%)	6 (31,6%)	4 (21,1%)
Тяжелые	9 (13,0%)	-	4 (21,0%)	2 (10,5%)

фоне щадяще-тренирующего санаторного режима в теплое время года (июль–август и первая декада сентября). Повторяемость комфортных условий для проведения климатолечения за этот период составило 82%

способствовали уменьшению метеопатических реакций, изменению структуры и тяжести их проявлений (таблица 2).

Комплексное использование климатолечебных факторов в санаторно-курортном

лечении детей, больных бронхиальной астмой, вызвало снижение погодообусловленных обострений и способствовало положительным изменениям в структуре проявлений метеочувствительности. Значимым терапевтическим эффектом применения климатотерапии является механизм последствия, выражающийся в улучшении функционального состояния, которое наступает сразу после курортного лечения и может сохраняться длительное время, положительно влияя на качество жизни детей, больных бронхиальной астмой, повышая толерантность организма к внешним неблагоприятным факторам.

ВЫВОДЫ

1. Мониторирование климатических и погодных условий с применением современных технологий является важным условием для дальнейшего развития и повышения эффективности климатолечения в детской практике.
2. Усовершенствованные и научно обоснованные технологии дозирования климатолечебных процедур, включаемых в программы санаторно-курортного лечения детей с бронхиальной астмой, позволяют значительно снизить частоту метеопатических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша В.Г., Богуцкий Б.В. Медицинская климатология и климатотерапия. – Киев, 1980. – 220 с.
2. Поважная Е.Л. Влияние климато-погодных факторов низкогогорья на течение бронхообструктивных заболеваний: метеопатические реакции и их профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 42 с.
3. Айрапетова Н.С., Уянаева А.И., Рассулова М.А. и др. Роль природных и преформированных факторов при бронхиальной астме // Научно-практический журнал. – 2010. – № 2 (35). – С. 21–25.
4. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Климатотерапия – основа современной курортологии // Сб. научных трудов «Актуальные проблемы медицинской реабилитации». Т. 3. – М., 1998. – С.12–15.
5. Байгорова Л.Х. Медицинская оценка климата и методы климатолечения больных туберкулезом легких на курорте Теберда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пятигорск, 2005. – 27 с.
6. Айрапетова Н.С., Уянаева А.И., Рассулова М.А. и др. Влияние климатопогодных факторов на формирование метеопатических реакций у больных бронхообструктивными заболеваниями // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С.26–29.
7. Овчарова В.Ф. Методика прогнозирования метеопатических реакций, обусловленных термическим дискомфортом и метеопатическими эффектами атмосферы. – М., 1982. – 28 с.
8. Уянаева А.И., Бадалов Н.Г., Айрапетова Н.С., Тупицына и др. Применение физио- и бальнеофакторов с профилактической и лечебной целью у метеочувствительных больных с бронхообструктивными заболеваниями // Вopr. курортол. – 2015. – № 6. – С.17–22.
9. Гранберг И.Г., Галицын Г.С., Разумов А.Н. и др. Оценка влияния климатических и метеорологических факторов на здоровье населения // Вестник военно-мед. академии. – 2008. – № 3 (23). – Приложение 2. – С. 44.
10. Савватеева Л.А., Голованова Е.Г., Григорьев К.И. Погода и человек // Медицинская помощь. – 2007. – № 2. – С. 46–48.
11. Максимова Г.А. Последствия изменения климата на территории Российской Федерации // Федеральная служба по гидрометеорологии. – 2014. – Т. 2. – С. 28.
12. Бутьева И.В., Крамских В.М. Лечебно-профилактические режимы облучения солнцем для различных климатогеографических широт: методические рекомендации. – М., 1983. – С. 27.
13. Григорьев К.И. Метеопрофилактика в педиатрии. – М.: Русский врач, 2010. – 115 с.

Интерлейкин-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией как предиктор формирования хронического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

Д.В. Печкуров¹, Н.Б. Мигачева¹, Ю.Е. Алленова²

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара

² Пензенская областная детская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова

Interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia as a predictor of chronic inflammation of gastrointestinal tract mucosa

D.V. Pechkurov, N.B. Migacheva, U.E. Allenova

*Inflammatory potential of the gastrointestinal mucosa is of considerable interest from the point of view of chronic inflammation development in children with functional digestive disorders. Interleukin-1 is a key proinflammatory cytokine. Its level in tissue increases in acute inflammation, and the retention of its active production may be one of the causes and predictors of a chronic inflammation process. In the current study we determined the level of IL-1 in the gastric mucus in children with different variants of functional dyspepsia (*H. pylori*-negative and *H. pylori* positive), as well as in children with identified by esophagogastroduodenoscopy erosions or ulcers of the upper gastrointestinal tract. The data indicate significant differences in the levels of IL-1 in children with different variants of gastrointestinal pathology and dispute the idea that functional dyspepsia can be considered as the initial stage of organic pathology of gastrointestinal tract.*

Воспаление является универсальным патологическим процессом, сформировавшимся в процессе эволюции в качестве приспособительной реакции организма в ответ на действие патогенного фактора. Достижения современной науки дают возможность не только описать тонкие механизмы воспалительной реакции на различ-

ных этапах ее развития, но и определить роль множества клеточных и гуморальных факторов воспаления в формировании и поддержании различных патологических состояний.

В последние годы воспалительный потенциал мукозального гомеостаза, в соответствии с биопсихосоциальной моделью Д. Дроссмана, рассматривается в качестве принципиально нового компонента патогенеза функциональных расстройств пищеварения. Персистирующее воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) минимальной степени активности, не имея самостоятельного патогенетического значения, в комплексе с психосоциальными, вегетативными и иными факторами может формировать устойчивые симптомокомплексы гастроинтестинальных нарушений [1].

Показано, что выделяемые в процессе воспаления биологически активные вещества (серотонин, лимфокины, эйказаноиды, циклические нуклеотиды) изменяют тонус, моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, способствуют повышению висцеральной чувствительности, в том числе по отношению к раздражителям обычной интенсивности. Некоторые из них, в частности серотонин, обладая многообразными эффектами, могут оказывать системное действие и на ЖКТ, и на ЦНС [2, 3].

В развитии, течении и исходе воспаления центральное место придается цитокинам – универсальным регуляторам воспалительной реакции; именно их экспрессия, активный синтез и секреция определяют ход даль-

нейших событий в развитии воспалительной реакции [4]. К цитокинам раннего иммунологического ответа относится семейство интерлейкинов-1 (ИЛ-1), которые вместе с другими цитокинами стимулируют развитие комплекса защитных реакций организма, направленных на восстановление целостности поврежденных тканей. При остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение синтеза ИЛ-1 необходимо, но стойкое повышение его уровня может указывать на формирование хронического воспаления тканей [5].

К настоящему времени роль семейства ИЛ-1 в регуляции кишечного иммунного гомеостаза довольно хорошо изучена. Доказано, что эти цитокины обладают свойствами аларминов, сигнализирующих о повреждении клеток или тканей и запускающих развитие защитной реакции, что определяет их провоспалительные свойства [6]. На модели животных показано, что эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-8) в ответ на воздействие инфекционного агента, что обусловлено стимуляцией мукозальных стромальных клеток ихемотаксисом ИЛ-22 секретирующих нейтрофилов в ответ на бактериальную инфекцию [7]. При этом активация рецептора ИЛ-1 регулирует чувствительность кишечного эпителия к повреждениям, вызванным преимущественно инфекционным поражением, но не химическими раздражителями [8]. Многочисленными исследованиями показано, что ИЛ-1 является важнейшим регулятором кишечного иммунитета, защитная роль которого в ответ на повреждение слизистой оболочки обусловлена различными механизмами, связанными как с влиянием на резидентную микробиоту [9], так и на популяцию иммунокомпетентных клеток и локальную продукцию IgA [10].

В последние годы все больше внимания привлекают работы, связанные с изучением роли ИЛ-1 в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Доказано, что цитокины этого семейства являются ключевыми продуктами некроти-

ческих интестинальных эпителиальных клеток, усиливающими воспаление в кишечнике за счет индуцирования продукции других провоспалительных цитокинов мезенхимальными клетками. ИЛ-1 α -опосредованная активация фибробластов также является причиной усиления и поддержания воспаления, даже без очевидного повреждения слизистой оболочки кишечника [11]. Необходимо отметить, что роль различных цитокинов в семействе отличается при индуцированном колите: так, ИЛ-1 α , являясь продуктом преимущественно клеток кишечника, обладает провоспалительными свойствами, тогда как ИЛ-1 β , преимущественно продуцируемый миелоидными клетками, способствует заживлению и восстановлению [12]. Выяснение сложного взаимодействия цитокинов в нормальной слизистой оболочке и в процессе острого и хронического воспаления может стать важнейшим шагом в понимании патогенеза иммуноопосредованных заболеваний ЖКТ и создания эффективных стратегий их лечения.

Однако в настоящее время недостаточно данных об уровне и роли провоспалительных цитокинов в слизистой ЖКТ у пациентов с функциональными расстройствами пищеварения, а также о возможности их участия в формировании хронического воспалительного процесса и реализации органической патологии пищеварительного тракта. Наличие воспаления минимальной степени активности при функциональной диспепсии (ФД) является очевидным, и наличие у пациента *H. pylori*, в соответствии с Римскими критериями, не противоречит данному диагнозу [13]. Можно предположить, что персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка будет сопровождаться повышением уровня ИЛ-1 как фактора защиты и маркера воспаления. Кроме этого значительный теоретический и практический интерес представляет изучение динамики уровня ИЛ-1 в процессе протекания функциональных расстройств ЖКТ. Его нарастание могло бы свидетельствовать в пользу возможности трансформации функциональной патологии в органическую [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

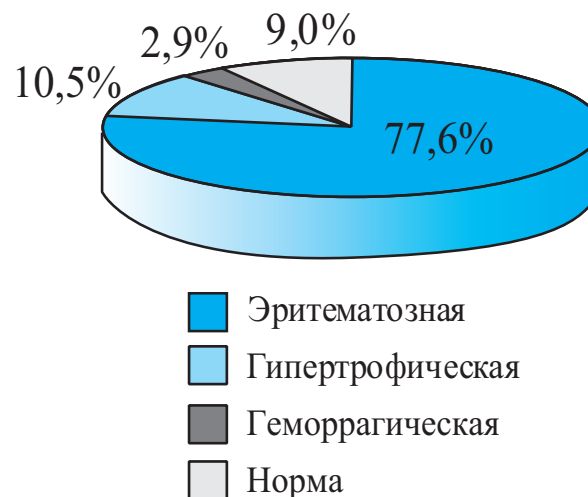
Нами был исследован уровень ИЛ-1 в желудочной слизи у 79 детей в возрасте от 4 до 17 лет с функциональной диспепсией. Забор желудочной слизи осуществлялся в процессе проведения ЭГДС, также у этих детей было проведено исследование на *H. pylori*, что позволило нам по комплексу клинических и лабораторно-инструментальных данных сформировать 3 основные группы. В первую основную группу вошло 49 детей с ФД, у которых тесты на *H. pylori* были отрицательны (ФД+НР-), во вторую – 18 детей с *H. Pylori*-позитивной ФД (ФД+НР+), в третью основную группу было отнесено 12 детей, у которых при проведении ЭГДС были обнаружены эрозии или язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Группу сравнения составили 23 ребенка 1 и 2 групп здоровья без патологии ЖКТ и абдоминальных болей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием Microsoft Excel 7.0 для Windows 7. Для сравнения качественных данных в двух группах рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка. Нормальное распределение определялось при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Проверка гипотез о равенстве средних величин проведена с помощью параметрического критерия t-Стьюдента. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

Полученные результаты и обсуждение. Эндоскопическая картина оценивалась согласно современной Международной стандартной терминологии. Изменения слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК классифицировались как эритематозная (при наличии очаговой или диффузной гиперемии), гипертрофическая (при сочетании гиперемии с отеком СО, гипертрофией складок), геморрагическая гастропатия (наличие подслизистых кровоизлияний). Перечисленные изменения были выявлены у 61 из 67 обследованных детей с ФД, у 6 детей СО желудка и ДПК была без изменений (9,0%). В структуре

гастропатий преобладали эритематозные (77,6%), реже встречались гипертрофические, в единичных случаях геморрагические гастропатии (рисунок 1). У 17 детей при проведении

Рисунок 1. Структура гастропатий по данным эзофагогастродуоденоскопии



ЭГДС были выявлены двигательные нарушения в виде дуодено-гастрального рефлюкса (25,4%). Кроме этого у 6 детей (9,0%) был диагностирован эзофагит.

По нашим данным, среднее значение уровня ИЛ-1 в желудочной слизи у детей группы сравнения $4,8 \pm 0,8$ пг/мл, от этого значения достоверно не отличалось среднее содержание ИЛ-1 в группе детей ФД+НР-, где оно составило $4,4 \pm 0,7$ пг/мл. Наиболее высокий уровень ИЛ-1 среди обследованных групп мы отметили у детей с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) и с *H. Pylori*-позитивной ФД (ФД+НР+). При этом в двух последних группах различия не были достоверными ($p > 0,05$), но достоверно отличались и от группы сравнения, и от группы детей с *H. pylori*-негативной диспепсией ($p < 0,05$).

При морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки антрального отдела желудка в собственном слое у детей с ФД+НР+ выявлялась умеренная или выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, полнокровие сосудов, а у четверти детей этой группы морфологические критерии вос-

Таблица. Среднее содержание ИЛ-1 в желудочной слизи

Основные группы	Уровень ИЛ-1 (пг/мл)	Группа сравнения	Достоверность различия
ФД+НР- (n=49)	4,4±0,7	4,8±0,8	p>0,05
ФД+НР+ (n=18)	8,4±1,8	4,8±0,8	p<0,05
Эрозивно-язвенные поражения ВОПТ (n=12)	8,8±2,2	4,8±0,8	p<0,05

паления слизистой оболочки желудка отсутствовали (таблица).

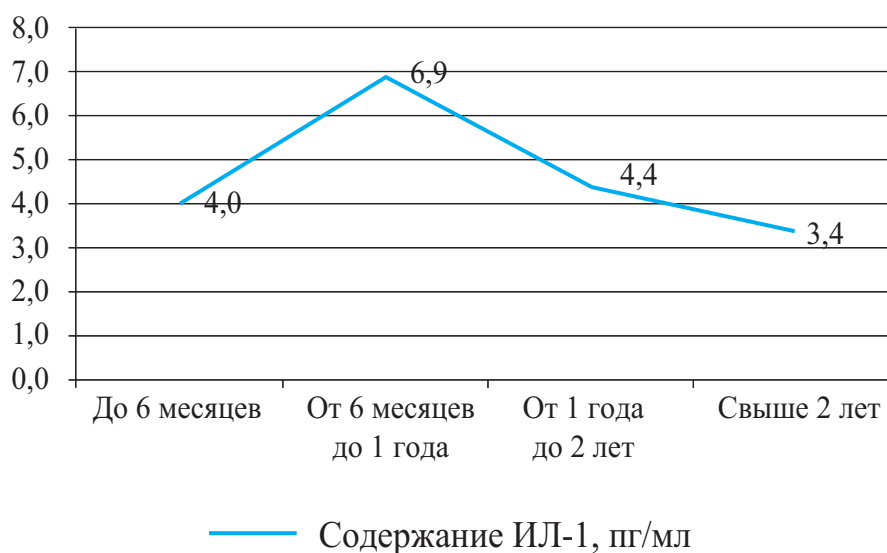
Полученные нами данные подтверждают значение *H. pylori* в хроническом воспалении слизистой оболочки желудка, в то же время мы не смогли по уровню ИЛ-1 в желудочной слизи подтвердить повышение воспалительного потенциала мукозального слоя при *H. pylori* негативной диспепсии.

В группе детей с ФД+НР- мы изучили динамику ИЛ-1 в желудочной слизи в зависимости от длительности ФД. В соответствии с анамнестическими данными, полученными от пациентов и их родителей на приеме, нами были сформированы 4 подгруппы: длительностью ФД до 6 месяцев (15 детей), от 6 до 12 месяцев (12 детей), от 1 до 2 лет (14 детей) и свыше 2 лет (8 детей). Согласно полученным данным, после некоторого подъема в период с 6 месяцев до 1 года содержание провоспалительного цитокина затем возвращается к базовым значениям и

не отличается достоверно от исходных данных и показателей группы сравнения (рисунок 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют значительные различия в уровнях ИЛ-1 у детей с различными вариантами гастроинтестинальной патологии, обусловленными, в первую очередь, с наличием или отсутствием инфицирования *H. pylori*. На наш взгляд, результаты исследования свидетельствуют об отсутствии тенденции к прогрессированию и хронизации функциональных расстройств ЖКТ, они подвергают сомнению тезис о том, что функциональная патология может рассматриваться как начальный этап органической. В то же время *H. pylori*-позитивная ФД изначально протекает с повышенным уровнем провоспалительного цитокина, что может указывать на менее благоприятный прогноз в плане формирования

Рисунок 2. Содержание ИЛ-1 желудочной слизи у детей с *H. pylori*-негативной функциональной диспепсией в зависимости от длительности расстройства

органической патологии и, возможно, обосновывает проведение антихеликобактерной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. // *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1377–90.
2. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. – М.: Экзамен, 2007.
3. Агафонова Н.А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению // *Доктор.ру. Гастроэнтерология* – № 2 (103), 2015 – С. 1–5.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // *Медицинский академический журнал*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
5. Dinarello C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family // *Ann. Rev. Imm.* – 2009. – Vol. 27. – P. 519–550.
6. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. // *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(6):547–52.
7. Lee Y.S., Yang H., Yang J.Y., Kim Y, Lee S.H., Kim J.H., Jang Y.J., Vallance B.A., Kweon M.N. Interleukin-1 (IL-1) signaling in intestinal stromal cells controls KC/ CXCL1 secretion, which correlates with recruitment of IL-22- secreting neutrophils at early stages of *Citrobacter rodentium* infection. *Infect Immun.* 2015;83(8):3257–67.
8. Lebeis S.L., Powell K.R., Merlin D., Sherman M.A., Kalman D. Interleukin-1 receptor signaling protects mice from lethal intestinal damage caused by the attaching and effacing pathogen *Citrobacter rodentium*. // *Infect Immun.* 2009;77(2):604–14.
9. Manzanillo P., Eidenschenk C., Ouyang W. Deciphering the crosstalk among IL-1 and IL-10 family cytokines in intestinal immunity. // *Trends Immunol.* 2015;36(8):471–8.
10. Jung Y., Wen T., Mingler M.K., Caldwell J.M., Wang Y.H., Chaplin D.D., Lee E.H., Jang M.H., Woo S.Y., Seoh J.Y., Miyasaka M., Rothenberg M.E. IL-1 in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. // *Mucosal Immunol.* 2015;8(4):930–42.
11. Scarpa M., Kessler S., Sadler T., West G., Homer C., McDonald C., de la Motte C., Fiocchi C., Stylianou E. The epithelial danger signal IL-1 is a potent activator of fibroblasts and reactivator of intestinal inflammation. // *Am J Pathol.* 2015;185(6):1624–37.
12. Bersudsky M., Luski L., Fishman D., White R.M., Ziv-Sokolovskaya N., Dotan S., Rider P., Kaplanov I., Aychek T., Dinarello C.A., Apte R.N., Voronov E. Non-redundant properties of IL-1 and IL-1 during acute colon inflammation in mice // *Gut.* 2014;63(4):598–609.
13. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: специальность 14.00.09. // *Педиатрия*. – М., 2006. – 51 с. ■

Guo S, Guo Y, Ergun A et al.

Secreted metabolites of *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus* protect immature human enterocytes from IL-1 β -induced inflammation: a transcription profiling analysis

[Секретированные метаболиты *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* защищают незрелые человеческие энтероциты от IL-1 β -индуцированного воспаления: анализ транскрипционного профилирования]

PLoS One. 2015 Apr 23;10(4):e0124549.

Было представлено сочетание режимов приема *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* для профилактики некротического энтероколита (НЭ) в ходе клинических исследований. Однако молекулярные механизмы, ответственные за этот протективный эффект, не до конца изучены. Кроме того, кондиционированные

среды отдельных культур этих двух пробиотиков показали штамм-специфическое модулирование воспаления у моделей НЭ человека *in vitro*. Авторы сообщают об анализе транскрипционного профилирования экспрессии гена в незрелых человеческих эмбриональных эпителиальных клетках кишечника (H4 cells), предварительно

обработанных кондиционированной средой от *B. infantis* (BSM) и *L. acidophilus* (LSM) до IL-1 β стимуляции. По сравнению с контрольной средой, два метода обработки пробиотик-кондиционированной средой (ПКС) изменяют экспрессию сотен генов, вовлеченных в иммунный ответ, апоптоз и клеточное выживание, клеточную адгезию, клеточный цикл, рост и развитие кровеносных сосудов. В IL-1 β -стимулированных клетках обработка ПКС уменьшила повышенную экспрессию генов в каскаде реакций активации транскрипционного фактора (NF- κ B) и пониженную экспрессию генов, связанную с ремоделированием внеклеточного матрикса (BM).

По сравнению с LSM, BSM показал более значительное модулирующее влияние на ремоделирование BM, выраженное снижением величины. Продукция IL-6 и IL-8 была значительно снижена в IL-1 β -стимулированных

клетках, предварительно обработанных ПКС ($p < 0,05$), что было совместимо с их измененной экспрессией гена.

Иммуноблоттинг показал, что по сравнению со стимуляцией только IL-1 β , обработка ПКС ослабляла снижение уровней цитоплазматических IkB α и NF- κ B p65, а также снижение уровней нуклеарных NF- κ B p65 в стимулированных клетках ($p < 0,05$). Таким образом, обработка ПКС проявила противовоспалительный эффект в незрелых человеческих эмбриональных энтероцитах прежде всего при помощи модулирования генов в сигнальном пути NF- κ B и ремоделирования BM. Кроме того, некоторые компоненты этих сигнальных путей, особенно ремоделирование BM, были более глубоко связаны с BSM, чем с LSM.

O.P.

Weidlich S, Bulau AM, Schwerdt T et al.

Intestinal expression of the anti-inflammatory interleukin-1 homologue IL-37 in pediatric inflammatory bowel disease

[Интестинальная экспрессия противовоспалительного интерлейкина-1, идентичного интерлейкину-37, при воспалительных заболеваниях кишечника у детей]

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Aug;59(2):e18-26.

Авторы показали в более ранних работах, что интерлейкин (IL)-37 подавляет толстокишечное воспаление у мышей. Чтобы получить больше сведений о его роли при заболеваниях у людей, авторы исследовали экспрессию IL-37 в толстой кишке детей с хроническим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК).

Биопсия кишечника была проведена при эндоскопическом исследовании детей с ВЗК (18 – с болезнью Крона [БК], 14 – с неспецифическим язвенным колитом [НЯК], 11 – здоровые дети, контрольная группа) и изучена экспрессия IL-37 с помощью иммуногистохимического исследования и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты были сопоставлены иммуноокрашиванием с IL-18 и IL-17, уровнями мРНК про- и противовоспалительных цитокинов и клиническими симптомами.

Белок IL-37 был обнаружен в эпителиальных клетках и субмукозальных лимфоидных клетках пациентов с БК, НЯК и группы контроля. Экспрессия белка IL-37 имела тенденцию к повы-

шению с инфильтрацией субмукозальных лимфоидных клеток у пациентов с БК и НЯК и коррелировала с гистологической степенью тяжести воспаления.

IL-18 показал, что окрашенный образец подобен такому у IL-37, тогда как окрашивание для IL-17 выявило различные позитивные клетки, рассеянные в подслизистом слое. Экспрессия мРНК IL-8, IL-17 и IL-10 была повышена у пациентов с БК и НЯК. Уровни мРНК IL-18 и IL-37 не были значительно повышены по сравнению с контрольной группой. Уровни мРНК IL-37 и IL-18 показали положительную корреляцию с группой БК.

Таким образом, белок IL-37 экспрессировался в здоровой и пораженной болезнью ткани кишечника. IL-37 и IL-18 показали такой же профиль экспрессии и коррелировали с уровнями мРНК. Будущие исследования необходимы для определения специфического вклада IL-37 с целью создания модели хронического воспаления кишечника у людей.

O.P.

Дендритные клетки кишечника

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии,
г. Москва

Intestinal dendritic cells

Е.А. Grishchenko

Dendritic cells (DCs) within the intestinal compartments have been extensively studied and much is now known regarding their phenotype. DCs are essential modulators of the immune system as they maintain the balance between immunogenic and tolerogenic immune responses in the intestine. Gut-associated DCs play a key role in the induction of Treg cells and maintaining immunological tolerance. Dysregulation of DCs function can result in severe intestinal inflammation. Given the pivotal role of DCs in regulating the balance between immunity and tolerance, much effort has been put into the generation of tolerogenic DCs in recent years. The efficacy of treatments for food allergy, such as oral allergen immunotherapy (OIT) or sublingual allergen immunotherapy (SLIT), might be enhanced by the use of adjuvants designed to enhance the tolerogenic properties of DCs.

Основное воздействие пищевых аллергенов осуществляется через слизистую желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), представляющую самую большую в организме человека контактирующую с окружающей средой поверхность [1] площадью 300 квадратных метров [2].

Поскольку слизистая ЖКТ, наряду со слизистой дыхательных путей, является основным местом внедрения патогенных микроорганизмов, развитие здесь эффективных иммунных реакций жизненно важно для предотвращения инфекций. С другой стороны, необходимы различные регуляторные механизмы, способные предотвращать развитие повреждающих воспалительных реакций на безвредные антигены (пищевые белки и синантропные бактерии). Появляется все больше доказательств, что популяции дендритных клеток (DCs), расположенные в ЖКТ, крайне важны для поддержания данного иммунологического баланса [3].

Иммунная система кишечника состоит из нескольких основных компонентов: ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), которая включает Пейеровы бляшки (PPs) и изолированные лимфоидные фолликулы (ILFs), и дренирующих кишечник мезентериальных лимфатических узлов (MLNs) [4].

Являясь важнейшими клетками иммунной системы кишечника, DCs заслуживают отдельного внимания для понимания механизмов оральной толерантности и пищевой аллергии и создания эффективных терапевтических стратегий.

ПОПУЛЯЦИИ DCs КИШЕЧНИКА

В слизистой кишечника располагаются многие клетки семейства мононуклеарных лейкоцитов, в том числе макрофаги и DCs, и в настоящее время хорошо известно, что они играют важнейшую роль в организации иммунного ответа в кишечнике. DCs являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (APC) и ключевыми модуляторами иммунного ответа благодаря своей способности презентировать антигены Т-клеткам [3].

DCs кишечника достаточно широко изучены, и в настоящее время многое известно об их фенотипах [3].

DCs располагаются по всему кишечнику, в том числе в собственной пластинке (LP) как тонкого, так и толстого кишечника, в PPs, MLNs, а также в ILFs [3].

Первоначально DCs кишечника мышей были определены как CD11c⁺МНС-II клетки. На основании экспрессии маркеров αE-интегрина CD103 и рецептора CX₃CR1, были выделены две популяции CD11^{high} клеток [5]:

- CD11^{high}CD103⁺CD11b⁺CX₃CR1⁺ (CD103⁺CD11b⁺)DCs;
 - CD11^{high}CD103⁻CD11b⁺CX₃CR1⁺ (CD103⁻CD11b⁺)DCs [3].
- Большинство CD11^{high} DCs в LP тонкого кишечника экспрессируют CD103. Помимо LP тонкого кишечника, также данные клетки располагаются в пределах PPs, LP ободочной кишки и MLNs.

Работы Merad и соавт. показали, что $CD11^{high}DCs$ отсутствуют в серозном и мышечном слоях кишечника [3].

Исследования методом иммунофлуоресценции установили расположение $CD103^{+}CD11c^{+}DCs$ в пределах LP и интраэпителиальных пространств апикальных участков ворсинок, в отличие от $CD103^{-}CD11b^{+}DCs$, которые преимущественно сосредоточены в LP [3].

В PPs располагаются: $CD11^{high}CD103^{+}CD11b^{-}CX_3CR1^{-}(CD103^{+}CD11b^{-})DCs$. $CD11c^{low}CD103^{-}CD11b^{+}DCs$ определяются по всему мышечному и серозному слоям кишечника [3].

Гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF) и Flt3-лиганд (Flt3L) являются важными цитокинами, участвующими в развитии DCs. Flt3L, необходимый для образования обеих популяций DCs в LP, более важен для $CD103^{+}CD11b^{+}DCs$. В отличие от $CD103^{-}CD11b^{+}DCs$, для развития популяции $CD103^{+}CD11b^{+}DCs$ также требуется GM-CSF [3].

В состоянии покоя общие предшественники DCs и пре-DCs не вносят существенного вклада в развитие популяции $CD103^{-}CD11b^{+}DCs$ в LP, в отличие от моноцитов, которые активно дифференцируются в данные клетки [3].

Исследования показывают, что в то время как $CD103^{+}DCs$ экспрессируют CCR7 и активно мигрируют в нормальных условиях, $CD103^{-}DCs$ являются резидентной немигрирующей популяцией [3].

Несмотря на гетерогенность, DCs обладают функциональными свойствами, которые отличают их от других клеток – в частности, они выступают в качестве ключевого связующего звена между врожденной и адаптивной иммунными системами [3].

ЗАХВАТ АНТИГЕНА И СПОСОБНОСТЬ DCs КИШЕЧНИКА К МИГРАЦИИ

Основной путь поступления антигена через эпителий кишечника обеспечивается М-клетками. Но в 2001 году Rescigno и соавт. предложили иной путь, не зависящий от М-клеток. Предыдущие исследования показали, что *Salmonella typhimurium*, у которой отсутствовали гены инвазии, после орального введения

обнаруживалась в селезенке. Rescigno и соавт. показали способность резидентных DCs кишечника «открывать» плотные соединения между эпителиальными клетками, направлять свои дендриты в эпителий и напрямую захватывать бактерии из просвета кишечника. Поскольку DCs экспрессируют белки плотных соединений окклюдин и клаудин-1, целостность эпителиального барьера при этом сохраняется, что предотвращает развитие воспалительных реакций на бактерии, располагающиеся в кишечнике [3].

Дальнейшие исследования с использованием трансгенных мышей показали, что для формирования дендритов важнейшее значение имеет рецептор CX_3CR1 [3]. Способность направлять трансэпителиальные дендриты к антигенам в просвет кишечника является особенностью $CX_3CR1^{+}DCs$ [5]. В исследованиях на мышах показано, что спустя 30–60 минут после кормления декстраном либо овальбумином (OVA) в LP кишечника определялись $CD11c^{+}$ клетки, содержащие данные антигены [6].

Хотя $CD103^{+}DCs$ не направляют дендриты между эпителиальными клетками, они захватывают антигены из бокаловидных клеток, которые выступают в качестве канала между просветом и слизистой кишечника. Кроме того, $CD103^{+}DCs$ могут захватывать транспортируемые через кишечный эпителий антигены трансцеллюлярным, парацеллюлярным путем или с помощью М-клеток [7].

Итак, DCs кишечника захватывают антигены либо из просвета кишечника, либо с помощью специализированных М-клеток и презентируют их наивным Т-клеткам в PPs или дренирующих кишечника MLNs [1]. Фактически, способ поглощения антигена зависит от его природы. Твердые частицы в основном доставляются в GALT путем транцитоза через М-клетки, в то время как растворимые антигены индуцируют оральную толерантность после захвата DCs [4].

$CD103^{+}DCs$, мигрирующие из LP в MLNs, ответственны за доставку и распознавание антигенов в GALT. При этом DCs лимфоидной ткани кишечника, экспрессирующие $CD103$, никогда не поступают в циркуляцию за пределы MLNs [4].

Популяция $CD103^+$ DCs отличается от CX_3CR1 -экспрессирующей популяции LP. Данные клетки по-разному реагируют на факторы роста и имеют разные скорости жизненных циклов, что свидетельствует о различии их предшественников. Schulz и соавт. показали, что у мышей, лишенных CX_3CR1 , основной мигрирующей в MLNs популяцией являлись $CD103^+$ DCs LP. По сравнению с CX_3CR1^{high} DCs, $CD103^+$ DCs гораздо более мощно индуцируют Т-клеточные ответы в кишечнике, что подчеркивает их важность. CX_3CR1^+ DCs экспрессируют значительно более низкие уровни *aldha1a2* и в результате оказываются неэффективными для активации CCR9 на Т-клетках. Также данные популяции отличаются по способности продуцировать ретиноевую кислоту (RA) [3].

Миграция DCs из LPs в MLNs зависит от хемокинового рецептора CCR7 [4]. Ухудшение миграции DCs в MLNs у мышей, не имеющих CCR7, приводит к нарушению индукции толерантности к оральным антигенам, поэтому важность непрерывного переноса антигенов в MLNs для поддержания целостности слизистых доказана. Дополнительно это было подтверждено Varol и соавт., которые установили, что когда у мышей обнаруживались только $CD103^-CX_3CR1^+$ DCs, они были более восприимчивы к развитию индуцированного колита [3].

CD103⁺ DCS И КИШЕЧНЫЙ ХОМИНГ Т-КЛЕТОК

$CD103^+$ DCs в MLNs обладают уникальным свойством индуцировать кишечный хоминг (возвращение клеток в кишечник). Эти клетки отвечают за повышенную экспрессию CCR9 и $\alpha 4\beta 7$ в $CD8^+$ Т-клетках. Данные маркеры важны для активной миграции клеток в периферические нелимфоидные ткани. После орального воздействия антигена и совместного культивирования $CD103^+$ DCs MLNs и Т-клеток наблюдается индукция экспрессии CCR9 и $\alpha 4\beta 7$. Напротив, после интраперитонеальной инъекции антигена $CD103^+$ DCs не способны индуцировать экспрессию CCR9 и $\alpha 4\beta 7$ в Т-клетках [3].

Было показано, что метаболит витамина А RA отвечает за индукцию экспрессии CCR9 и $\alpha 4\beta 7$ в Т-клетках. Превращения RA зависят от ретиналь-

дегид-дегидрогеназы-2 (RALDH2), которая экспрессируется в DCs MLNs, а также в стромальных клетках. $CD103^+$ DCs MLNs и LP экспрессируют гораздо более высокие уровни фермента, чем $CD103^-$ DCs. В то время как $CD103^-$ DCs MLNs сохраняют способность примировать $CD4^+$ и $CD8^+$ клетки, им не хватает способности индуцировать кишечный хоминг наивных Т-клеток, что отражает уникальность популяции $CD103^+$ DCs [3].

Для полной реализации способности индуцировать кишечный хоминг Т-клеток GALT-ассоциированным DCs в MLNs необходимы негемопоэтические стромальные клетки. Следует отметить, что стромальные клетки периферических лимфатических узлов не способны инициировать кишечный хоминг Т-клеток. Стромальные клетки MLNs продуцируют высокие уровни ферментов, участвующих в метаболизме RA. Также стромальные клетки MLNs (но не дренирующих кожу лимфатических узлов) поддерживают генерацию Foxp3⁺ регуляторных Т-клеток (Tregs). Таким образом, специфическое микроокружение кишечника и синергическое взаимодействие стромальных клеток и DCs в MLNs играют решающую роль в индукции кишечного хоминга Т-клеток и ассоциированных с кишечником Tregs [4].

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА С ПОМОЩЬЮ DCS

Для поддержания местного иммунного гомеостаза, предотвращения аутоиммунных заболеваний и контроля воспаления иммунная система использует ряд регуляторных механизмов [3]. Развитие оральной толерантности зависит от клональной анергии и делеции Т-клеток, а также активации антиген-специфических Tregs [1]. Tregs рассматриваются в качестве первичных «медиаторов» периферической толерантности и крайне важны для профилактики хронических воспалительных заболеваний [3].

Отсутствие всех лимфатических узлов и PPs у мышей приводит к потере оральной толерантности, которая может быть восстановлена с помощью специально индуцированной формации MLNs. Аналогичным образом, хирургическое удаление MLNs у мышей блокирует индукцию оральной толерантности. Эти дан-

ные свидетельствуют о том, что иммунная система кишечника и особенно MLNs играют основную роль в индукции оральной толерантности [4].

Одной из стратегий по предотвращению воспаления в ЖКТ является расположение в нем DCs [3]. Поглощение антигена DCs в LP является критическим моментом в индукции толерантности к растворимым антигенам в тонком кишечнике [4], поскольку DCs кишечника играют ключевую роль в активации Tregs [1].

Было показано, что DCs эффективно поглощают экзосомы. Экзосомы, содержащие МНС-II и антигенные пептиды, способны индуцировать толерантность у мышей-реципиентов после выделения из сыворотки животных, которых кормили данным антигеном [4].

Первоначальные эксперименты показали, что способностью индуцировать образование Tregs обладают незрелые или частично зрелые DCs, в то время как зрелые DCs активируют различные эффекторные популяции Th-клеток, в зависимости от стимулов, создаваемых специфическим микроокружением. Однако результаты последующих исследований демонстрируют, что при определенных условиях полностью зрелые DCs также способны индуцировать Tregs [8].

Резидентные DCs слизистой кишечника, управляющие дифференцировкой Tregs, характеризуются экспрессией CD11c и CD103 [1]. Iliiev и соавт. показали, что CD103⁺DCs индуцируют толерантность и кишечный хоминг, защищая от экспериментально индуцированного колита у мышей. Толерогенный эффект CD103⁺DCs дополнительно был подтвержден тем, что при целиакии число CD11c⁺CD103⁺DCs в зонах поражения снижено [3]. Сенсибилизация к арахису также сопровождается уменьшением числа CD103⁺DCs [5]. В исследованиях показано, что увеличение числа CD103⁺ DCs в кишечнике способствует формированию оральной толерантности к OVA и уменьшению симптомов мальабсорбции. Также в исследованиях продемонстрирован протективный эффект CD103⁺ DCs в отношении пищевой аллергии при воздействии суперантигена или длительном поступлении антигена оральным путем [9].

Установлено, что перенос антигена из LP в MLNs с помощью CD103⁺DCs является ключевым событием для индукции системного эффекта оральной толерантности [6].

Механизмы, используемые DCs для поляризации Tregs при индукции периферической толерантности, являются важной областью исследований. Для индукции Tregs DCs используют большой арсенал растворимых и костимуляторных молекул. Так, в нормальных условиях мигрирующие CD103⁺DCs способствуют образованию аллерген-специфических Tregs из наивных T-клеток с помощью TGF- β , RA и фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [8].

Продуцируемая CD103⁺DCs RA играет важную роль для ускорения индукции индуцибельных Tregs (iTregs) [3]. Как известно, RA подавляет экспериментально вызванное воспаление кишечника (илеит) путем восстановления баланса между провоспалительными Th17-клетками и iTregs у мышей [4]. Предварительная инкубация DCs с синтетическим ингибитором RA предотвращает индукцию iTregs [3].

Было показано, что ретиноиды желчи оказывают влияние на ретинол-метаболизирующую активность CD103⁺DCs тонкого кишечника мышей, повышая способность генерировать эффекторные T-клетки, участвующие в кишечном хоминге, и индуцировать образование Foxp3⁺ T-клеток [5].

Эксперименты на мышиных моделях показали, что присутствие RA в провоспалительной среде может подавлять толерантность и способствовать воспалительной реакции [5]. Следовательно, регулирование дифференцировки T-клеток с помощью RA зависит от сопутствующих сигналов, которые, в конечном счете, определяют направление иммунного ответа в сторону толерогенного либо воспалительного [1].

Сообщается о роли IDO в опосредованной CD103⁺DCs индукции iTregs. Показано, что CD103⁺DCs (но не CD103⁻DCs) экспрессируют IDO, ингибирование которой приводит к снижению образования CD4⁺FoxP3⁺ Tregs и усилению пролиферации T-клеток. Генетическая делеция IDO приводит к увеличению числа провоспалительных Th1- и Th17-клеток, а деpleция IDO блокирует индукцию Tregs и вызывает обострение колита у мышей [3].

Способность DCs кишечника содействовать дифференцировке Tregs также обеспечивается интестинальными эпителиальными клетками (IECs), которые экспрессируют RALDH2. От продукции TGF- β и RA за счет IECs зависит дифференцировка DCs, индуцирующих Tregs [1].

Отмечено, что различные штаммы и виды молочнокислых бактерий регулируют активацию и созревание DCs, но только некоторые пробиотические штаммы приводят к образованию Tregs за счет DCs. В одном из исследований число CD103⁺ DCs было увеличено путем стимуляции *Lactobacillus paracasei* L9 как *in vivo*, так и *in vitro*. *In vitro* данная стимуляция ассоциировалась с более высоким уровнем экспрессии RALDH2. Управление CD11c⁺CD103⁺DCs и частично зрелыми DCs посредством пробиотиков является важным моментом в предупреждении антиген-специфических иммунных реакций [9].

Также поддержание толерогенного микроокружения DCs обеспечивается иммуносупрессивным цитокином IL-10 и индукцией его продукции Т-клетками [1].

Новые данные свидетельствуют о том, что взаимодействие лектиновых рецепторов С-типа (CLRs) DCs и антигенов может обеспечить стратегию для развития оральной толерантности к пищевым продуктам. Это подтверждается исследованиями Yufeng Zhou и соавт. [10].

В своих экспериментах Zhou и соавт. использовали две группы мышей. В течение нескольких недель первую группу кормили немодифицированной формой бычьего сывороточного альбумина (BSA), вторая группа получала маннозилированный BSA (BSA, ковалентно связанный с остатками маннозы). После периода сенсibilизации в качестве провокации мыши получали большие дозы немодифицированного BSA. В результате оказалось, что при воздействии BSA мыши первой группы (получавшие немодифицированный BSA в течение периода сенсibilизации) развивали серьезные аллергические реакции с высоким уровнем IgE, а мыши второй группы (которых кормили маннозилированным BSA) имели относительно низкий уровень IgE, пониженное высвобождение гистамина и не развивали тяжелых аллергических реакций. Ученые установили, что это DCs кишечника более активно осуществляют эндоцитоз маннозилированно-

го BSA и что за его распознавание и связывание отвечают CLRs [10].

Zhou и соавт. показали, что применение DCs, экспрессирующих CLRs SIGNR1 и содержащих маннозилированный BSA, приводило к поразительному увеличению экспрессии IL-10, обладающего иммуносупрессивными свойствами. Также Zhou и соавт. определили, что культивирование Т-клеток с SIGNR1-экспрессирующими DCs, подвергшимися действию маннозилированного BSA, приводило к дифференцировке Т-клеток в Tregs 1 типа с увеличением уровня экспрессии IL-10 и IFN- γ . Инкубация DCs с блокирующими анти-SIGNR1 антителами приводила к подавлению повышенной экспрессии IL-10 и IFN- γ Т-клетками [10].

В отличие от супрессивной функции CD103⁺DCs, CD103⁻DCs, выделенные из MLNs, ассоциированы с продукцией провоспалительных цитокинов. Например, при стимуляции липополи-сахаридом (LPS) CD103⁻ DCs вырабатывают TNF- α и IL-6 в высоких концентрациях [3]. CD103⁻CD11b⁺CX₃CR1^{int}DCs индуцируют дифференцировку провоспалительных IFN- γ - и IL-17-продуцирующих эффекторных Т-клеток. Введение Flt3L приводит к индукции экспрессии CD103 на CD103⁻DCs и превращению этих клеток из провоспалительных в толерогенные CD103⁺DCs [4].

Показано, что воспаление подавляет толерогенную способность популяции CD103⁺DCs в MLNs. Этот эффект опосредован подавлением генов *tgfb2* и *aldh1a2* в DCs. У мышей с колитом способность CD103⁺DCs MLNs индуцировать FoxP3⁺ Tregs была нарушена, и данные DCs обладали усиленной способностью примировать IFN- γ продуцирующие Т-клетки. Также было обнаружено, что при колите экспрессия CD103 резидентными DCs кишечника утрачивается [3].

Таким образом, локальное микроокружение и провоспалительные/противовоспалительные стимулы могут существенно влиять на фенотип и функции DCs кишечника [4].

Помимо DCs кишечника, в формировании оральной толерантности принимают участие DCs других органов ЖКТ.

Ряд данных подтверждают, что печень выступает в качестве «толерогенной» области для кишечных антигенов. Анатомически печень является

конечной точкой доставки крови по воротной вене непосредственно из кишечника. Печень обогащена специализированными APC, которые в первую очередь вовлекаются в индукцию толерантности. К ним относятся клетки Купфера и обычные DCs печени. Плазмоцитоподобные DCs (pDCs) печени играют особую роль в индукции системной толерантности к оральным антигенам путем инициации анергии антиген-специфических $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток [4]. Smit и соавт. показали, что увеличение числа DCs перед воздействием арахиса ингибирует продукцию специфических к арахису IgE, дегрануляцию тучных клеток и продукцию Th2-цитокинов. Считается, что данный защитный эффект связан с увеличением популяции pDCs [5]. Эти данные подтверждают, что pDCs представляют уникальную популяцию DCs с внутренним толерогенным потенциалом [8].

В селезенке и периферических лимфатических узлах, располагающихся за пределами печени, резидентные DCs даже при отсутствии костимуляции могут индуцировать местную и системную толерантность к антигенам посредством инициации анергии эффекторных Т-клеток или индукции Tregs, но менее эффективно, чем GALT-ассоциированные DCs. Вполне вероятно, что именно кишечные DCs играют ключевую роль в индукции системной толерантности [4].

РОЛЬ DCs В ИНДУКЦИИ TH2-ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И РАЗВИТИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Иммунная система ЖКТ подвергается воздействию разнообразных пищевых продуктов, однако лишь небольшое число данных воздействий индуцирует сенсибилизацию и развитие симптомов аллергии. Известно около 400 пищевых аллергенов, представляющих 71 семейство белков [1]. Самыми распространенными продуктами, вызывающими аллергию, являются коровье молоко, куриное яйцо, арахис, лесные орехи, рыба, моллюски, пшеница и соя [10]. В связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев пищевая аллергия вызывается такой небольшой группой белков, можно предположить, что данные белки обладают определенными свойствами, объясняющими их аллергенность. Одно из объяснений может заключаться в том, что данные пищевые продукты действуют как адъюванты и стимули-

руют DCs инициировать аллерген-специфическую Th2-дифференцировку [1].

Активация DCs, ведущая к Th2-опосредованным иммунным ответам, имеет решающее значение для развития аллергии [11].

Большое число исследований по изучению фенотипов и функций DCs было проведено на мышинных моделях пищевой аллергии. О фенотипах и функциях DCs при аллергии у человека известно немного [1].

Отмечено, что основной аллерген арахиса гликопротеин Ara h 1 стимулирует DCs человека, индуцируя дифференцировку наивных Т-клеток в Th2-клетки. Ara h 1 связывается с CLR на DC-SIGN. Дегликозилированный Ara h 1 не приводит к преобладанию Th2-ответа, демонстрируя, что связывающие аллерген углеводные структуры выступают в качестве адъюванта для активации Th2-ответа. Другие исследования показали, что гликозилирование белков усиливает их захват DCs и иммуногенность Т-клеток, а также способность индуцировать дифференцировку Th2-клеток. Инкубация DCs с трисахаридами подавляет продукцию Th1-индуцирующего цитокина IL-12, что позволяет объяснить преобладание Th2-ответа, вызванного данными гликанами. Отмечено, что негликозилированный белок арахиса активирует экспрессию RALDH2 миелоидными DCs человека (mDCs) [1].

Таким образом, биохимические особенности пищевых аллергенов позволяют им выступать в качестве Th2-адъювантов [8].

Изофлавоны являются противовоспалительными молекулами, обнаруживаемыми в сое. В мышинной модели аллергии на арахис оральное применение изофлавонов уменьшало аллергические симптомы, вызванные арахисом. Кроме того, в организме человека изофлавоны ингибируют индуцированное холерным токсином (СТ) созревание DCs MLNs и уменьшают продукцию Th2-цитокинов в культурах СТ-примированных DCs и $CD4^+$ наивных Т-клеток. Иммуносупрессивная способность изофлавонов может объяснить тот факт, что соя является менее аллергенным продуктом, чем арахис, в то время как белки данных продуктов содержат во многом гомологичные аминокислотные последовательности [1].

Важность DCs в развитии индуцированной пищевыми аллергенами аллергической реакции

была показана с помощью адоптивного переноса DCs от мышей с аллергией на коровье молоко наивным реципиентам. При этом, несмотря на отсутствие предшествующей иммунизации, у мышей-реципиентов развивались специфические IgE- и IgG-ответы на коровье молоко. Та же группа исследователей сообщила, что DCs мышей с аллергией на коровье молоко были более устойчивы к апоптозу, индуцированному специфическими к коровьему молоку CD4⁺ Т-клетками, чем DCs мышей группы контроля. В другой мышинной модели аллергии было замечено, что культивирование резистентных к апоптозу DCs мышей с аллергией (после адоптивного переноса наивным сингенным реципиентам) с наивными Т-клетками приводило к Th2-дифференцировке и индукции аллерген-специфических IgE-ответов. Эти данные позволяют предположить, что резистентность к апоптозу является особенностью DCs, что вносит свой вклад в развитие IgE-опосредованной аллергии [1].

Хорошо известно, что изолированное оральное введение антигена не приводит к аллергической сенсибилизации и способствует формированию иммунологической толерантности [12]. В мышинных моделях пищевой аллергии показано, что аллергическая сенсибилизация к пищевым антигенам, поступающим оральным путем, требует наличия специфических адъювантов, таких как СТ или стафилококковый энтеротоксин В (SEB). Детальные механизмы, с помощью которых данные адъюванты способствуют Th2-сенсибилизации, не до конца понятны, но DCs кишечника играют ключевую роль в данном процессе [8].

В одном из исследований на мышинной модели пищевой аллергии были проанализированы изменения популяций DCs кишечника после изолированного воздействия СТ и комбинации СТ с экстрактом арахиса. Увеличение числа DCs осуществлялось путем применения Flt3L *in vivo*. Сенсибилизация к экстракту арахиса сопровождалась смещением популяций DCs кишечника преимущественно в пользу CD11b⁺DCs [11]. В основном указанные эффекты были индуцированы за счет СТ, поскольку ответы на изолированный СТ и комбинацию СТ с арахисовым экстрактом оказывались сопоставимы [1]. Существенных изменений числа pDCs не наблюдалось. Применение Flt3L приводило к увеличению чис-

ленности всех популяций DCs и торможению манифестации аллергии, включая производство Th2-цитокинов, специфических к арахису IgE и дегрануляцию тучных клеток. Истощение pDCs подавляло Flt3L-индуцированное ингибирование IgE-ответов и дегрануляцию тучных клеток [11].

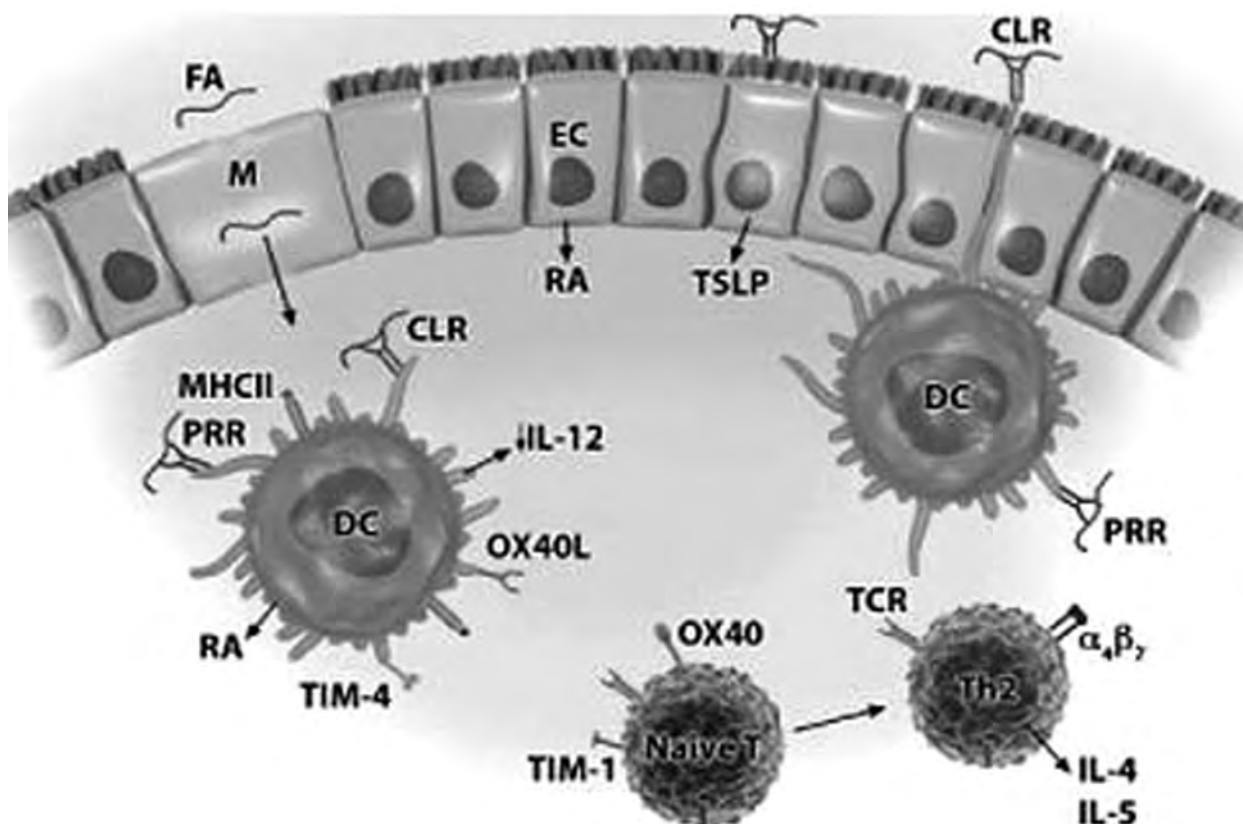
В другом исследовании оральное применение СТ приводило к увеличению численности CD11c⁺ популяции в MLNs. СТ индуцировал селективную миграцию CD11c⁺CD11b⁻ DCs и созревание всех популяций DCs. Также СТ индуцировал усиление экспрессии Jagged-2 и OX40L в DCs MLNs [12].

Молекула OX40L опосредует преобладание Th2-ответа и считается важным индуктором сенсибилизации к пищевым аллергенам. Применение нейтрализующих анти-OX40L антител полностью подавляет СТ-индуцированный Th2-ответ. В связи с этим генетические модификации OX40L или внешние факторы, которые модулируют экспрессию OX40L, могут иметь решающее значение для развития аллергической сенсибилизации, а не толерантности при пищевой аллергии у человека [7].

DCs лимфоидных органов экспрессируют белок TIM-4, а Т-клетки – его лиганд TIM-1. Данные молекулы считаются критическими регуляторами Th2-дифференцировки. В мышинной модели пищевой аллергии (с использованием в качестве адъювантов OVA и SEB) была обнаружена активация TIM-4 и других костимулирующих молекул в DCs слизистой кишечника. Блокада TIM-4 или его лиганда TIM-1 сдерживала Th2-дифференцировку и развитие аллергического воспаления в кишечнике. Схожие результаты были получены в другом исследовании, в котором в качестве антигена использовался арахис, а в качестве адъюванта – СТ. СТ индуцировал активацию TIM-4 в DCs, что имело важное значение для инициации специфических к арахису Th2-ответов и развития аллергии и зависело от экспрессии TLR4 в DCs. Доказательства важности TIM-4 для индукции аллергического ответа также были получены и у человека [1].

Лектин галектин-9 (Gal-9) представляет собой лиганд TIM-3 и подавляет Th1- и Th17-дифференцировку [1]. Было показано, что Gal-9 активирует DCs и способствует их созреванию. В исследовании Chen и соавт. было показано, что экспрессия

Рисунок 1. *Предположительные механизмы, с помощью которых DCs кишечника могут способствовать сенсibilизации к пищевым аллергенам [1].*



Слой эпителиальных клеток (EC) формирует барьер между полостью кишечника и ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью (GALT). Дендритные клетки (DCs), а также наивные T- и B-клетки располагаются в лимфоидных фолликулах. Пищевой аллерген (FA) может быть транспортирован из просвета кишечника в лимфоидные фолликулы специализированными M-клетками, где будет встречен DCs Пейеровых бляшек или мезентериальных лимфатических узлов, либо может быть напрямую захвачен DCs из просвета кишечника. В обоих случаях пептиды пищевых аллергенов будут представлены DCs GALT-резидентным наивным T-клеткам. Распознавание DCs пищевых аллергенов с помощью CLR или других паттерн-распознающих рецепторов (PRRs) может привести к снижению TLR-индуцированной продукции IL-12, а также к снижению активности OX40L и/или TIM-4. Эпителиальные клетки также могут быть вовлечены в распознавание пищевого аллергена с помощью PRRs, что может приводить к высвобождению тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), который индуцирует экспрессию OX40L в DCs. OX40L и TIM-4 DCs связываются с OX40 и TIM-1 на наивных T-клетках, соответственно. В совокупности эти факторы могут способствовать индукции аллерген-специфических Th2-ответов к пищевым аллергенам за счет DCs. Кроме того, эпителиальные клетки и DCs кишечника экспрессируют ретиноальдегиддегидрогеназу-2 (RALDH2) и, таким образом, продуцируют ретиноевую кислоту (RA), повышающую кишечный хоминг интегрин $\alpha 4 \beta 7$ в T-клетках. TCR - T-клеточный рецептор [1].

Gal-9 в IECs слизистой двенадцатиперстной кишки, индуцированная триптазой тучных клеток, у взрослых пациентов с пищевой аллергией повышена. Используя мышиную модель, было показано, что после лечения мышей, чувствительных к OVA, анти-Gal-9 антителами отмечается снижение маркеров аллергической гиперчувствительности (специфических IgE, IL-4, тучных клеток, эозинофилов). Таким образом, авторы пришли к выводу, что Gal-9, вырабатываемый IECs,

способствует поддержанию аллергического «статуса» в кишечнике [5].

Также было показано, что и IECs человека экспрессируют TSLP, который поддерживает Th2-индуцирующую способность DCs кишечника. TSLP-активированные DCs примиряют наивные Th-клетки для последующей продукции IL-4, IL-5 и IL-13. Индукция Th2-клеток за счет TSLP-стимулированных DCs зависит от OX40L [1]. TSLP непосредственно индуцирует экспрессию

OX40L в DCs. TSLP-активированные DCs могут способствовать генерации Th2-иммунного ответа при отсутствии IL-12 [8]. Таким образом, в организме человека естественный Th2-адъювант TSLP, по всей видимости, действует посредством того же механизма, что и экспериментальный адъювант CT в мышинных моделях пищевой аллергии [1].

В отличие от перечисленных регуляторов, способствующих Th2-дифференцировке и сенсibilизации к аллергенам, продукция DCs Th1-индуцирующего цитокина IL-12 может существенно ингибировать оральную сенсibilизацию к арахису, даже при применении CT в качестве адъюванта. По сравнению со здоровыми мышами, у мышей с дефектом выработки IL-12 DCs развивались более сильные IgE-специфические ответы и более серьезные аллергические реакции. Нейтрализация IL-12 с помощью специфических антител также приводила к повышению вероятности развития пищевой аллергии. Ингибирующее влияние IL-12 на аллергический ответ также было показано в исследовании, в котором мышинные DCs, активированные экстрактом арахиса, были культивированы с Т-клетками, выделенными от сенсibilизированных к арахису мышей, в присутствии либо в отсутствии убитых нагреванием *Escherichia coli* (НКЕ). Добавление НКЕ приводило к снижению продукции Th2-цитокинов и повышению уровня Th1-цитокина IFN- γ . Данные эффекты были опосредованы НКЕ-индуцированной активацией TLRs. Применение антител, нейтрализующих IL-12, частично отменяли эффекты НКЕ [1].

На рисунке 1 отражены предположительные механизмы, с помощью которых DCs кишечника могут способствовать сенсibilизации к пищевым аллергенам [1].

РОЛЬ DCs В ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Пищевая аллергия трудно поддается лечению с помощью специфической иммунотерапии (SIT) из-за серьезных, а иногда и опасных для жизни побочных эффектов, особенно при проведении подкожной аллерген-иммунотерапии. Тем не менее в последние годы определенный успех был достигнут за счет проведения оральной (OIT) или сублингвальной аллерген-иммунотерапии (SLIT), приводящих к десенсibilизации и в некоторых слу-

чаях к развитию толерантности к пищевым продуктам. Многочисленные исследования показали, что аллерген-специфические Tregs играют ключевую роль в механизме SIT. Хотя немного известно о роли DCs в SIT, они крайне важны для индукции Tregs [1]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что DCs являются важными клетками-мишенями при SLIT [13].

DCs эпителия ротовой полости в основном представлены клетками Лангерганса (LCs), обеспечивающими поддержание толерантности в тех участках организма, которые подвержены воздействию большого числа антигенов [1]. Несмотря на миллионы бактерий, которые колонизируют ротовую полость, тяжелые инфекции развиваются здесь редко, подтверждая существование сложных механизмов, подавляющих воспалительные реакции. LCs эпителия ротовой полости являются классическими mDCs и экспрессируют высокоаффинный IgE-рецептор Fc ϵ RI, липополисахаридный рецептор CD14 и TLR-4. Экспрессия LCs Fc ϵ RI в высокой степени является одним из оснований применения аллергенов через слизистую ротовой полости при проведении SIT. В преддверии ротовой полости располагается большее число LCs, чем в сублингвальной области. LCs преддверия экспрессируют TLR4 и TLR2 в высокой степени. В связи с этим ученые полагают, что данная область является хорошей альтернативой сублингвальной при проведении SIT [13].

Замечено, что LCs слизистой ротовой полости пациентов с аллергией на пыльцу луговых трав, а также индивидуумов без атопии, стремительно захватывают аллерген тимоевски Phl p 5, что подавляет их созревание и увеличивает продукцию TGF- β и IL-10. Все это способствует индукции аллерген-специфических Tregs [1].

Показано, что pDCs и FoxP3⁺ Tregs являются важными представителями DCs и Т-клеток миндалин человека. Отмечено, что pDCs миндалин обладают способностью индуцировать образование FoxP3⁺ Tregs из наивных Т-клеток, а FoxP3⁺ Tregs миндалин подавляют Т-клеточные реакции к пищевым продуктам и ингаляционным аллергенам в миндалинах [1].

Таким образом, клетки Лангерганса слизистой ротовой полости и pDCs миндалин играют важную роль в формировании оральной толерантно-

сти и могут быть вовлечены в механизмы SLIT и OIT [1].

Эффективность лечения пищевой аллергии путем проведения OIT или SLIT может быть улучшена за счет применения адъювантов, усиливающих толерогенные свойства DCs. Большинство этих исследований были проведены на мышиных моделях аллергии. Показана способность лигандов TLR2 и TLR4 усиливать продукцию IL-10 и IL-12 DCs и эффективно индуцировать Tregs и Th1-ответ при сублингвальном воздействии. Совместное с аллергеном введение данных лигандов способствовало индукции толерантности. Глюкокортикостероиды совместно с витамином D3 являются мощными индукторами продукции IL-10 DCs и CD4⁺ Т-клетками и ингибируют созревание DCs. Кроме того, некоторые пробиотические бактериальные штаммы индуцируют продукцию большого количества IL-10 и IL-12 за счет DCs слизистых и повышают эффективность SLIT [1].

В последние годы усилия ученых активно сосредоточены на популяции толерогенных DCs, поскольку генерация данной популяции DCs *in vitro* потенциально может быть использована для индукции антиген-специфической толерантности. *In vitro* толерогенные DCs могут быть индуцированы с помощью противовоспалительных биологических агентов (например, IL-10, TGF- β или витамин D3), иммуносупрессоров (например, дексаметазон или рапамицин), генетической модификации [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Весомый вклад DCs в поддержание иммунологического гомеостаза в кишечнике и ЖКТ в целом неоспорим. Во многом данный процесс зависит не только от самих DCs, но и их микроокружения, взаимодействия с другими клетками и факторами. Большинство данных о роли DCs кишечника в развитии оральной толерантности и пищевой аллергии получены из исследований на моделях животных. В связи с этим по-прежнему остается много вопросов, касающихся опосредованных DCs механизмов оральной толерантности и пищевой аллергии у человека. Особое значение для лечения и профилактики пищевой аллергии имеет создание новых и модернизация уже имеющихся терапевтических стратегий, мишенью которых

являются толерогенные DCs кишечника и их толерогенное микроокружение. Дальнейшие исследования в этом направлении являются перспективными и многообещающими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bert Ruiter, Wayne G. Shreffler. *The role of dendritic cells in food allergy* // *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:921–8.
2. Barry J. Pelz, Paul J. Bryce. *Pathophysiology of Food Allergy* // *Pediatr Clin N Am*. 2015;62:1363–1375.
3. Ruane D.T., Lavelle E.C. *The role of CD103⁺ dendritic cells in the intestinal mucosal immune system* // *Front. Immunol*. 2011;2:25.
4. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Kozarov E. et al. *Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance* // *Front. Microbiol*. 2015;5:781.
5. Kim J.S., Sampson H.A. *Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology* // *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):99–103.
6. Pabst O., Mowat A.M. *Oral tolerance to food protein* // *Mucosal Immunology*. 2012;5:232–239.
7. M. Cecilia Berin, Hugh A. Sampson. *Mucosal Immunology of Food Allergy* // *Current Biology*. 2013;23:R389–R400.
8. Palomares O. *The Role of Regulatory T Cells in IgE-Mediated Food Allergy* // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):371–382.
9. Jing Yang, Fazheng Ren, Hao Zhang et al. *Induction of Regulatory Dendritic Cells by Lactobacillus paracasei L9 Prevents Allergic Sensitization to Bovine γ -Lactoglobulin in Mice* // *J. Microbiol. Biotechnol*. 2015;25(10):1687–1696.
10. Chris Mattison *Preventing Food Allergies by Tricking Dendritic Cells* // *Nature Education*. 2015;8(3):10.
11. Smit J.J., Bol-Schoenmakers M., Hassing I. et al. *The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy* // *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41:890–898.
12. Ana Belün Blázquez, M. Cecilia Berin. *Gastrointestinal Dendritic Cells Promote Th2 Skewing via OX40L* // *The Journal of Immunology*. 2008;180:4441–4450.
13. Novak N., Allam J-P. *Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy* // *Allergy*. 2011;66(95):22–24. ■

РАЗДЕЛ XVII

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Часть 1

К.В. Сердобинцев

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Система естественного иммунитета состоит из клеточного фагоцитарного звена и гуморальных факторов, основным из которых является комплемент.

Система комплемента была открыта раньше других гуморальных систем врожденного иммунитета. Она является основой защитных сил организма. Комплемент представляет собой логичную, точнейшим образом сбалансированную и реагирующую на многие воздействия систему, имеющую важнейшее значение для клинических проявлений воспалительных реакций [1, 2].

Комплемент — система сывороточных белков, вовлекаемых в регуляцию воспаления, активацию фагоцитов и лизис клеточных мембран [3].

Система комплемента была открыта в конце XIX века сотрудником Института Пастера в Париже Ж. Борде (J. Bordet). Он обнаружил термолабильный компонент сыворотки, усиливающий (дополняющий) ее бактерицидные свойства лизирования бактерий специфическими антителами. Изначально был предложен термин «алексин» (термин «комплемент», от лат. *complementare* — дополнять, введен П. Эрлихом позже). Вскоре выяснилось, что комплемент — не одиночный фактор, а целая система факторов, состоящая из нескольких компонентов. Определение состава и свойств белков комплемента является примером блестящих разработок классической биохимии середины XX века [1, 2, 6].

Девять первых открытых белков системы комплемента обозначают буквой «С» (по первой букве слова «complement») с цифрой: С1, С2, С3, С4, С5, С6, С7, С8, С9. Первые четыре из них, пронумерованные в порядке открытия, в настоящее время называют компонентами классического пути активации комплемента [1-3].

В процессе реализации своей биологической активности первые пять белков комплемента расщепляются в определенной последовательности на активные действующие продукты «запланированного» расщепления. Фрагменты компонентов, образующиеся при расщеплении другими компонентами системы, действующими как ферменты, обозначаются строчными буквами «а», «b», «с», «d», или «е». Меньший фрагмент, попадающий в окружающую жидкость, обозначается буквой «а», а более крупная часть молекулы, остающаяся связанной с другими компонентами или какой-либо частью иммунного комплекса, — буквой «b» (например, С3а и С3b) [3, 6].

Комплемент включает примерно 24 компонента (включая белки плазмы и регуляторы системы), составляющих около 15% бета-глобулиновой фракции сыворотки крови (таблица 1). Концентрации сывороточных компонентов комплемента изменяются с возрастом; для новорожденных характерна от небольшой до умеренной недостаточность всех компонентов системы комплемента.

В настоящее время выяснена роль восьми сывороточных и четырех мембранных регуляторных белков. Охарактеризованы серозный регуляторный белок и семь мембранных рецепторов, связывающих компоненты комплемента или их фрагменты.

Образование компонентов комплемента происходит преимущественно в печени, костном мозге и селезенке, а С1, очевидно, образуется в эпителии тонкого кишечника. Определенную роль в синтезе компонентов комплемента играют макрофаги, что отражает тесную связь между этими двумя системами. Синтез идет с большой скоростью (например, С3 синтезируется со скоростью 0,5–1 мг белка/кг массы тела за час) [4].

Таблица 1. Состав системы комплемента [2, 6]:

Сывороточные компоненты	Мембранные регуляторные белки
Классический путь C1q C1r C1s C4 C2 C3 Альтернативный путь Фактор В Фактор D	РК1 Мембранный ко-факторный белок Фактор, ускоряющий распад CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса)
Путь с участием МСЛ МСЛ МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2	Серозный регуляторный белок Инактиватор C5a/ИЛ-8
Мембраноатакующий комплекс C5 C6 C7 C8 C9	
Регуляторный белок, активирующий Пропердин (фактор P)	Мембранные рецепторы РК1 РК2 (CD21) РК3 (Cd11b/CD18) РК4 (CD11c/CD18) Рецептор C3a Рецептор C5a Рецептор C1q
Регуляторные белки, ингибирующие Ингибитор C1 C4-связывающий белок Фактор H Фактор I Протеин S Кластерин Инактиватор анафилатоксинов	

Примечание. РК – рецептор комплемента. МСЛ – маннозосвязывающий лектин.

В процессе эволюции система комплемента возникла очень рано, еще до появления адаптивной иммунной системы (даже морские звезды и черви имеют функциональную систему комплемента). Установлено, что уже на 6-й неделе плод способен синтезировать отдельные компоненты системы, а на 10-й — все, хотя в меньших количествах [4].

Система комплемента представляет один из важнейших факторов иммунной защиты организма и осуществляет следующие функции [1, 4, 6]:

- «запуск» и усиление воспалительных реакций;
- активацию фагоцитоза;
- привлечение фагоцитов путем хемотаксиса;
- выведение иммунных комплексов;
- клеточную активацию;
- прямую деструкцию («киллинг») патогенных микроорганизмов;
- участие в продукции антител.

Одна из основных функций комплемента состоит в том, чтобы выявить и «пометить» патогены, другие чужеродные или токсичные факторы, которые необходимо уничтожить или удалить из организма. Эта функция реализуется разными путями, связанными с активацией системы комплемента, и усиливается внутренними механизмами. В результате этого осуществляется распознавание и выведение (клиренс) чужеродных антигенов. Наличие нескольких путей активации придает системе комплемента «гибкость», способность активироваться в различных ситуациях.

Комплемент — это система взаимодействующих белков. В норме компоненты комплемента неактивны. Активация комплемента приводит к лизису клеток, на поверхности которых происходит каскад реакций комплемента [5].

Функция всей системы зависит от последовательного, каскадного взаимодействия ее отдельных компонентов. Активация каждого компонента, за исключением первого, требует активации предыдущего компонента (-ов) каскада. Взаимодействия происходят по трем направлениям (путям) [2].

Первым был открыт классический путь активации, инициируемый антителами, связанными с поверхностью клеток-мишеней. Этот

путь активации довольно эффективен, но для его запуска необходим предварительный контакт с микроорганизмом и продукция противомикробных антител.

Альтернативный путь активации, изученный в 50-х годах XX века, представляет собой независимый от антител механизм активации комплемента, происходящий на поверхности патогенов.

Классический и альтернативный путь взаимодействуют друг с другом через их способность активировать компонент С3. Поэтому в некоторых случаях антитела все же могут активировать альтернативный путь.

Открытый позднее других лектиновый путь активации (с участием маннозосвязывающего лектина — МСЛ) также не требует присутствия антител, и активация происходит на поверхности клеток-мишеней.

Общими признаками всех трех путей являются:

- активация С3 — самого важного и присутствующего в большом количестве компонента комплемента;
- каскадный тип протеолитической реакции, при котором активированные белки комплемента приобретают свойства ферментов и расщепляют другие компоненты, сообщая им ферментативные свойства. Те, в свою очередь, расщепляют следующий компонент и т.д. Этот комплекс последовательных и упорядоченных реакций определяет нарастающий и поддерживаемый эффект каскадной активации системы комплемента.

Таким образом, сравнительно слабый первоначальный стимул может обусловить проявление быстрого и выраженного эффекта. В таблице 2 представлена краткая характеристика каждого из путей активации.

На заключительном этапе все пути активации конвергируют в общий терминальный путь, который характеризуется неферментативным разрывом мембраны и литическим киллингом патогенов.

Иммунную защиту и патологические эффекты опосредуют фрагменты и комплексы компонентов комплемента, образующиеся в процессе активации:

Таблица 2. Активаторы системы комплемента [1]

Путь активации	Иммуноглобулины	Микроорганизмы			Другие
		Вирусы	Бактерии	Другие	
Классический	Иммунные комплексы, содержащие IgM, IgG1, IgG2 или IgG3	ВИЧ и другие ретровирусы, вирус везикулярного стоматита		Микоплазмы	Полианионы, особенно связанные с катионами, PO43- (ДНК, липид А, кардиолипид), SO42- (декстран-сульфат, гепарин, хондроитинсульфат)
Лектиновый		ВИЧ и другие ретровирусы	Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии		Структуры с концевыми маннозными группами
Альтернативный	Иммунные комплексы с IgG, IgA или IgE (менее эффективны, чем по классическому пути)	Клетки, инфицированные некоторыми вирусами (например, вирус Эпштейн-Барр)	Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии	Трипаносомы, лейшмании, многие грибы	Декстрансульфат, гетерологические эритроциты, сложные углеводы (например, зимозан)

- небольшие хемотаксические и провоспалительные фрагменты C3a и C5a;
- крупные опсонизирующие фрагменты C3b и C4b;
- литический мембрано-атакующий комплекс (membrane attack complex – MAC).

Эта структура образована пятью глобулярными белками плазмы, соединенными друг с другом, которые могут связываться с мембраной и образовывать пору.

Далее рассмотрим каждый путь активации системы комплемента подробнее [1-4, 6].

КЛАССИЧЕСКИЙ ПУТЬ

Активация по классическому пути связывает систему комплемента с адаптивной иммунной системой. Активацию индуцируют антитела, связанные с антигеном, в присутствии

Ca²⁺, т.е. это иммунологически обусловленный процесс.

В нем выделяют следующие этапы:

1. Распознавание иммунных комплексов и активация C1 (первого компонента комплемента) осуществляется благодаря взаимодействию рецептора C1 с Fc-фрагментами антител (не связывающей антиген части молекулы антитела). Наиболее важными активаторами C1 являются иммунные комплексы, содержащие IgM, IgG.

Отдельно отметим, что фиксировать C1 могут не только антитела, но и С-реактивный белок, реагирующий с углеводом микробной стенки. Уровень этого белка возрастает при некоторых воспалительных процессах. Таким образом классический путь активации комплемента может начинаться и при отсутствии

антител. К агентам, способным прямо (без участия антител) активировать C1, принадлежат некоторые бактерии, *Mycoplasma*, вирусные РНК, кристаллы мочевой кислоты, липидный компонент А бактериального эндотоксина и продукты тканевого распада (апоптозные пузырьки и митохондриальные мембраны).

2. Второй этап включает образование C3-конвертазы и C5-конвертазы путем отщепления от гамма-цепи C4 фрагмента C4a. Образовавшийся фрагмент C4b может непосредственно присоединяться к мембране клетки-мишени или антителу. К этим связанным компонентам комплемента C4b в присутствии ионов Mg присоединяются C2a-фрагменты, образовавшиеся из C1, комплекс C4b-C2a представляет собой C3-конвертазу и вся дальнейшая активация комплемента определяется C3-конвертазой.

Классический и альтернативный пути активации комплемента взаимно влияют друг на друга через C3. C3-конвертаза отщепляет от C3 фрагмент C3a, обладающий свойствами анафилотоксина и хемотаксина. За счет отщепления C3a от C3 на оставшемся фрагменте C3b открывается группировка, способная образовывать эфирную связь с ОН-группами клеточной мембраны, с помощью которой C3b фиксируются на мембране клетки, бактерии. В связанной (с мембраной клетки) форме C3b обладает аффинностью к поверхности макрофагов, нейтрофилов, В- и Т-лимфоцитов и может соединяться с C5 и оптимизировать образовавшийся комплекс для действия C5-конвертазы. C5-конвертазой активностью обладает комплекс C4b, 2a, 3b классического пути активации.

Возникающий по классическому пути C3a вместе с факторами В, D, Р (это факторы альтернативного пути активации комплемента: фактор В-проактиватор C3 по альтернативному пути; фактор D-сериновая протеаза, разрушающая фактор В после его соединения с C3b; фактор Р-пропердин) стимулирует дальнейшее расщепление C3 и приобретает при этом активность C5-конвертазы. Оба типа активаторов: 1) C3a и 2) факторы В, D и Р действуют совместно.

Образовавшаяся C5-конвертаза расщепляет C5 на C5a (эффективный анафилотоксин и

хемотаксин) и C5b. C5b крайне лабилен и стабилизируется только при связывании с C6 и C7. Комплекс C5b67 может существовать в растворенной форме, а может связываться с мембраной клетки-мишени (он также обладает и свойствами хемотаксина). Связанный с мембраной комплекс C5b67 присоединяет к себе одну молекулу C8 и 3 молекулы C9, образуя C5b-C9 комплекс, который повреждает мембрану – в итоге наступает осмотический гемолиз, если речь идет об эритроцитах, или лизис бактерий, если речь идет о бактериях.

Среди бактерий имеются виды, устойчивые к действию комплемента. В этом случае решающим оказывается эффект опсонизации макрофагов с последующим фагоцитозом. Определенную роль при атаке компонентов граммотрицательных бактерий играет лизоцим.

Агрегированные иммуноглобулины активируют комплемент по классическому пути, что может привести к образованию большого количества анафилотоксинов с развитием анафилактического шока. Присоединение к растворимым иммунным комплексам (к Fc-фрагменту Ig, входящему в иммунный комплекс; Fc-фрагмент для фиксации на клеточной мембране) C5b67 приводит к их отложению на клетках эндотелия и ассоциации с клетками крови, обуславливая целый ряд системных поражений. Такие иммунокомплексные механизмы создают основу для аллергических реакций III типа, каскада реакций активации комплемента, лавинообразному вовлечению в реакцию компонентов комплемента с нарастанием количества активных фрагментов комплемента.

Последовательность классического пути: антиген-антитело-C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ

Перед описанием альтернативного пути активации комплемента несколько слов следует сказать о пропердине.

Исходным событием при обнаружении и дальнейшем изучении альтернативного пути активации комплемента стало открытие Л. Пиллемером в 1954 году белка пропердина. Пропердин, или фактор (белок) Р, представляет собой несколько растворенных в сыворот-

ке крови проферментов, играющих ключевую роль в системе комплемента и ее активации по альтернативному пути. Этот белок обеспечивает стабилизацию комплекса C3bBb за счет ослабления его спонтанной диссоциации. Под влиянием белка P время полужизни комплекса увеличивается с 60 микросекунд до 90 секунд. Помимо этого, пропердин ускоряет сборку комплекса C3bBb и предотвращает действие на него фактора H. Пропердин способен связываться с поверхностью бактериальной клетки и усиливать фиксацию на ней C3-конвертазы (C3bBb). При этом к комплексу могут присоединяться дополнительные молекулы C3b, что приводит к появлению на поверхности клетки избытка молекул C3b, важного для проявления опсонизирующего эффекта комплемента. Комплекс P(C3b)nBb функционирует как C5-конвертаза (хотя сохраняет активность и в отношении компонента C3); при этом ферментативная активность этого комплекса, как и в C3-конвертазе, связана с Bb [6].

Альтернативный путь активации системы комплемента начинается с расщепления C3 на фрагменты C3a и C3b (при альтернативном пути в реакции не участвуют факторы C1, C4 и C2). Дальнейшее течение процесса идентично классическому пути.

В качестве активаторов могут выступать полисахариды (зимозан), инулин, высокомолекулярный декстран, бактериальные токсины, агрегированные IgG4, IgA, IgE, иммунные комплексы с F(ab)2-фрагментами, протеазы (плазмин, трипсин), яд кобры, C3b. При этом пути активации действует две C3-конвертазы: 1) C3Bb обладает незначительной активностью и появляется при взаимодействии C3 с факторами B, D, P (пропердином). C3Bb способствует образованию, 2) высокоактивной C3-конвертазы – C3bBb, результатом действия которой является C3b.

Определяющим этапом в альтернативном пути активации является образование C3b, который переносится на активированную поверхность. Процесс начинается со связывания C3b с фактором B (активатор) в присутствии ионов магния; образовавшийся C3bB превращается при участии фактора D в комплекс C3bBb.

Цитолитическая активность альтернативного пути полностью определяется свойствами оболочки микроорганизма и клеточной мембраны. Устойчивость мемbrane придают гликопротеины и гликолипиды, содержащие остатки сиаловой кислоты. Сиаловые кислоты играют важную роль в резистентности микроорганизмов. Большинство видов бактерий не содержит в составе оболочки сиаловых кислот, но многие патогенные виды их имеют. Однако, антитела могут изменять свойства (поверхности) оболочки микроба и таким образом повышать их чувствительность к комплементу.

Сиаловая кислота, которая присутствует на поверхности микроорганизмов или клеток, повышая активность факторов I и H, препятствует образованию C3-конвертазы альтернативного пути. В любом случае, по ходу альтернативного пути образуется значительное количество активного C3 и соединений, обладающих качественно теми же биологическими свойствами, что и вещества, образующиеся при активации C1-C4-C2 (классический путь активации).

Важным этапом в активации поверхности является связывание пропердина – в результате возникает высокоаффинный рецептор для C3 и одновременно образуется стабильный комплекс C3Bb (слабоактивная конвертаза), который защищает его от инактивации факторами I и H.

В этой связи различают два вида активаторов альтернативного пути:

- пропердин-зависимые активаторы – эндотоксины, полисахариды, антитела;
- пропердин-независимые активаторы – протеазы, яд кобры.

Альтернативная активация комплемента – очень важный компонент неспецифической резистентности к бактериям, вирусам и одноклеточным микроорганизмам. В качестве патогенетического звена альтернативная активация комплемента участвует во многих заболеваниях (стрептококковый гломерулонефрит, нефриты при системной красной волчанке, грибковые инфекции, септицемия с шоком).

Последовательность альтернативного пути: активатор – C3bBD – C3-C5-C6-C7-C8-C9.

МСЛ-ПУТЬ

МСЛ, принадлежащему к коллективному семейству углеводов-связывающих белков (коллектинов), отводят важную роль в формировании врожденного неспецифического иммунитета; он обладает структурной гомологией с С1q. При взаимодействии с двумя МСЛ-ассоциированными сериновыми протеазами (МАСП) МСЛ связывается с остатками маннозы на поверхности бактерий и грибов и, подобно С1s, расщепляет С4 и С2, активируя тем самым каскад комплемента. Кининоподобный пептид, отщепляющийся от С2, непосредственно влияет на посткапиллярные вены, повышая их проницаемость и вызывая отек тканей. Пептид С4а обладает слабой анафилактической активностью и, реагируя с тучными клетками, вызывает секрецию химических медиаторов аллергических реакций немедленного типа, включая гистамин. Позднее образующиеся на этом пути С3а и С5а представляют собой более активные анафилатоксины, а С5а, кроме того, играет роль хемоаттрактанта. Фиксация С4b, создает возможность присоединения комплекса к нейтрофилам, макрофагам, В-лимфоцитам, дендритным клеткам и эритроцитам.

На следующем этапе происходит расщепление С3 с образованием С3b. Среди всех компонентов комплемента С3 присутствует в наибольшей концентрации, и его активация – важнейший этап каскадного процесса. Расщеплению С3 способствует С3-конвертаза классического (С1-С4-С2) или альтернативного (С3bBb) пути. Фиксация С3b обеспечивает присоединение комплекса антиген-антитело к клеткам, обладающим рецептором этого компонента (рецептором комплемента 1, РК1), – В-лимфоцитам, эритроцитам и фагоцитам (нейтрофилам, моноцитам и макрофагам), что приводит к фагоцитозу. Без связывания С3 с микроорганизмами нейтрофилы не проявляют фагоцитирующей функции в экспериментах *in vitro*. Развитие тяжелых гнойных инфекций у больных с дефицитом С3 свидетельствует о неэффективности фагоцитоза и *in vivo*. Активность С3b зависит от его расщепления фактором I (инактиватором С3b) с образованием iC3b, который, связываясь с рецептором iC3b (РК3) на фагоцитах, способствует фагоцитозу.

Дальнейшая деградация iC3b фактором I и протеазами приводит к появлению С3dg, а затем и С3d. Последний связывается с РК2 на В-лимфоцитах, играя роль ко-стимулятора индуцируемой антигеном активации В-клеток.

Последовательность МСЛ-пути: микробный маннан (полисахарид клеточной стенки) – МСЛ/МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2 – С4-С2-С3-С5-С6-С7-С8-С9.

МЕМБРАНО-АТАКУЮЩИЙ КОМПЛЕКС (МАС)

По существу, МАС представляет собой трансмембранную пору. Участок мембраны, на котором происходит расщепление С5, является тем местом, где начинается сборка МАС.

Последовательность реакций, приводящих к цитолизу, начинается с прикрепления С5b к С5-активирующему ферменту классического (С4b2a3b) или альтернативного (С3bBb3b) пути.

Еще будучи соединенным с конвертазой, С5b связывает сначала С6, а затем С7, присутствующие в плазме. В процессе сборки этого тримолекулярного комплекса С5b67 происходят конформационные изменения, вызывающие:

- отделение комплекса от конвертазы;
- превращение комплекса из гидрофильного в гидрофобный.

Комплекс прочно связывается с мембраной за счет своего лабильного гидрофобного участка, хотя большая часть образовавшегося С5b67 инактивируется в жидкой фазе. Связанный с мембраной комплекс С5b67 присоединяет С8, присутствующий в плазме, а затем в комплекс включается значительное число мономеров С9, завершая образование МАС. Полностью сформированный МАС образует в мембране жесткую пору, стенки которой состоят из мономеров С9 (их число достигает 12), расположенных вокруг центральной плоскости. Внутренний диаметр поры может достигать 10 нм, что приводит к следующему:

- дает возможность свободного тока жидкости и электролитов через мембрану;
- благодаря высокому внутреннему осмотическому давлению клетка разбухает и разрывается.

Метаболически неактивные клетки, например старые эритроциты, легко лизируются даже при небольшом числе повреждений, вызванных МАС, тогда как жизнеспособные ядродержащие клетки «избегают» гибели за счет активности ионного насоса в сочетании с процессами восстановления нарушенной проницаемости мембраны (закрытия поры). Даже если клетка не погибает, повреждения, нанесенные МАС, могут существенно нарушить ее функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростовф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. – 568 с.: ил.
2. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Джексон / Под ред. А.А. Баранова. – Т. 3. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 1184 с.: ил.
3. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с: ил. (Учеб. лит. Для студ. медвузов)/
4. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии – 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 229 с.
5. П.В. Колхир. Доказательная аллергология-иммунология. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.
6. Иммунология: учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил. ■