



Содержание

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Иван Иванович Балаболкин	4
--------------------------------	---

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Стенли Прузинер	6
-----------------------	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Практика ведения пациентов раннего возраста с аллергическим ринитом: возможности дезлоратадина (Эриуса) <i>А.В. Камаев, О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова</i>	10
---	----

СЕМИНАР

Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания <i>Е.А. Грищенко</i>	19
--	----

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Лазерное излучение и его влияние на иммунную систему <i>Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков</i>	28
---	----

ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Возможности иммунологической диагностики (<i>Часть 2</i>) <i>Е.Н. Супрун</i>	37
---	----



ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 42 • Number 3 • September 2015

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

University of Pittsburgh Medical Center (USA)
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*
Belenki Sergei N., *Pittsburgh, USA*
Borisova Olga V., *Samara, Russia*
Borovic Tatiana E., *Moscow, Russia*
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*
Geppe Natalia A., *Moscow, Russia*
Grishchenko Elena A., *Moscow, Russia*
Gushin Igor S., *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*
Korostovtsev Dmitry S., *St-Petersburg, Russia*
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*
Korsunskaya Irina M., *Moscow, Russia*
Luss Ludmila V., *Moscow, Russia*
Makarova Irina V., *St-Petersburg, Russia*
Malanicheva Tatiana G., *Kazan, Russia*
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*

Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*
Namazova-Baranova Leila S., *Moscow, Russia*
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*
Prodeus Andrei P., *Moscow, Russia*
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*
Samsygina Galina A., *Moscow, Russia*
Serdobintsev Kirill V., *Moscow, Russia*
Shurin Michael R., *Pittsburgh, USA*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*
Sokolova Tatyana S., *Moscow, Russia*
(honourable editor)
Suprun Ekaterina N., *Moscow, Russia*
Syrov Vsevolod V., *Moscow, Russia*
Tarasova Irina V., *Moscow, Russia*
Timina Valentina P., *Moscow, Russia*
Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*



Contents

WE CONGRATULATE!

I.I. Balabolkin	4
-----------------------	---

HISTORICAL DIGRESSIONS

Stanley B. Prusiner	6
---------------------------	---

ORIGINAL ARTICLE

Practical approach to the management of the young age patients with allergic rhinitis: capabilities of desloratadine (Aerius) <i>A.V. Kamaev, O.V. Trusova, D.S. Korostovtsev, I.V. Makarova</i>	10
--	----

SEMINAR

Airway dendritic cells and allergic diseases <i>E.A. Grishchenko</i>	19
---	----

MODERN TECHNOLOGIES OF REHABILITATION

Laser radiation and its effects on the immune system <i>E.G. Asiryln, P.D. Novikov</i>	28
--	----

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Features immunodiagnostics (<i>Part 2</i>) <i>E.N. Suprun</i>	37
--	----



к 80-летию со дня рождения

ИВАН ИВАНОВИЧ БАЛАБОЛКИН

15 июля 2015 года исполнилось 80 лет Ивану Ивановичу Балаболкину – президенту Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, члену-корреспонденту РАМН.

Иван Иванович Балаболкин в 1959 году с отличием закончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, а затем по государственному распределению в течение двух лет работал педиатром в г. Кирове Калужской области. В 1961 году стремление к научной деятельности приводит его в аспирантуру на кафедру детских инфекций родного института.

С 1964 года вся трудовая и творческая деятельность И.И. Балаболкина тесно связана с Научно-исследовательским институтом педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Здесь в 1965 году он защитил кандидатскую диссертацию, а в 1979 – докторскую диссертацию. В 1983 году Ивана Ивановича Балаболкина избирают руководителем аллергологического отделения, которым он руководил более 25 лет.

В 1988 году ему присвоено звание профессора, в 1999 году И.И. Балаболкин избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Основными направлениями научной деятельности Ивана Ивановича Балаболкина являются изучение особенностей развития аллергических болезней у детей и совершенствование методов терапии и профилактики аллергической патологии. Под руководством И.И. Балаболкина коллективом исследователей установлена взаимосвязь изменений врожденного и адаптивного иммунитета с возрастом больных, причинно-значимой сенсibilизацией, клиническими формами аллергии и тяжестью течения аллергического процесса, разработаны эффективные методы неинвазивной аллерген-специфической иммунотерапии, а также определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций и неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей с аллергической патологией.

И.И. Балаболкиным и его учениками выполнен комплекс исследований по выявлению участия генетических факторов в развитии атопических болезней у детей, позволивший установить генетическую детерминированность ряда звеньев патогенеза и существенное влияние их на течение аллергического процесса.

Под руководством И.И. Балаболкина изучено влияние вирусной инфекции на состояние иммунного ответа, развитие и

течение атопических болезней. На основании этих исследований разработаны эффективные методы профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей с аллергической патологией.

И.И. Балаболкиным и его учениками проведены исследования по изучению эндокринного и метаболического статуса у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, позволившие установить развитие при этом различных нарушений, отягощающих течение респираторной и кожной аллергии, и предложить эффективные методы их коррекции.

По инициативе И.И. Балаболкина, им, совместно с его учениками, выполнен цикл важных эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических болезней в различных регионах Российской Федерации, позволившие установить влияние средовых факторов на возникновение аллергической патологии и наличие региональных факторов риска аллергической заболеваемости у детей.

Иван Иванович Балаболкин – талантливый ученый, опытный клиницист, его характеризуют широкий кругозор, большая целеустремленность и трудолюбие, способность обозначить наиболее перспективные направления научных исследований.

И.И. Балаболкин является создателем крупной научной школы педиатров-аллергологов.

Под руководством Ивана Ивановича Балаболкина выполнено 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций, он автор 7 изобретений, свыше 500 публикаций, 12 монографий, в том числе таких как «Бронхиальная астма у детей» (1985, 2003), «Лекарственная аллергия у детей» (1993), «Поллинозы у детей» (1996), «Атопический дерматит у детей» (1999), «Детская аллергология» (2006), «Лечение аллергических болезней у детей» (2008), «Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями» (2011).

В настоящее время многие из его учеников возглавляют кафедры медицинских университетов, научно-исследовательские лаборатории и клиники в России и странах СНГ.

Большую научную деятельность Иван Иванович Балаболкин сочетает с общественной и экспертной работой, долгие годы он возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей. И.И. Балаболкин является президентом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, членом редколлегий ведущих отечественных журналов по педиатрии, аллергологии и иммунологии: «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского», «Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Российский аллергологический журнал», «Вопросы детской диетологии».

Заслуги И.И. Балаболкина высоко оценены Правительством страны, он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Свой юбилей Иван Иванович встречает полный сил и новых творческих планов продолжения научной деятельности и профессиональной активности.

Члены правления Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, редколлегия журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии» присоединяются к друзьям, коллегам и ученикам и сердечно поздравляют Ивана Ивановича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет активной творческой деятельности!

к 80-летию со дня рождения

СТЕНЛИ ПРУЗИНЕР STANLEY B. PRUSINER

28.05.1942

В науке бывает так, что решение одной проблемы неожиданно заставляет взглянуть по-новому на другую, давно, казалось бы, забытую.

В 1954 году шведский ученый Б. Сигурдссон впервые опубликовал результаты своих исследований массовых заболеваний овец на острове Исландия. Эти заболевания отличались от всех известных заболеваний четырьмя признаками: необычно продолжительным (до нескольких лет) инкубационным периодом; медленно прогрессирующим (месяцы и годы) характером течения; необычностью поражения органов и тканей; неизбежным смертельным исходом. Б. Сигурдссон объединил такие заболевания под общим названием «медленные инфекции».

Это открытие не вызывало должного интереса до тех пор, пока в 1957 году в противоположном регионе земного шара – на острове Новая Гвинея – К. Гайдушеком и В. Зигасом не было описано новое заболевание, известное среди папуасов-каннибалов под названием «куру», которое полностью отвечало всем четырем характерным признакам медленной инфекции и проявлялось нарушением координации движений и дрожанием. Клиническая и патологоанатомическая симптоматика куру у людей была сходна с таковой при болезни овец, известной с 1700 года – скрейпи. В 1966 году Гайдушеком на обезьянах (шимпанзе) была доказана инфекционная природа куру. В 1967 году исследователями были опубликованы данные, согласно которым в мозге зараженных вирусом куру шимпанзе были обнаружены: «губчатость» серого вещества головного мозга, увеличение числа вспомогательных клеток (астроглии), гибель нейронов в ряде отделов мозга. То, что «медленные инфекции» могут поражать не только животных, но и людей, послужило мощным стимулом для выяснения

причин развития столь массовых и необычных заболеваний, и первые же шаги в этом направлении принесли свои плоды.

В лаборатории Б. Сигурдссона были получены доказательства, что типичную «медленную инфекцию» овец – висну – вызывает вирус, оказавшийся по своим свойствам очень схожим с давно и хорошо известными онкорнавирусами. Понятно, что это открытие способствовало представлению о том, что все «медленные инфекции» вызываются вирусами. Укреплению этого мнения в большой мере способствовало и последующее установление вирусной этиологии известной еще с 1933 года «медленной инфекции» детей и подростков – подострого склерозирующего панэнцефалита, причиной которого, как оказалось, является вирус кори, возбудитель давно и хорошо известной детской заразной болезни. Более того, в последующие годы был накоплен богатый фактический материал, прямо свидетельствующий о способности многих вирусов-возбудителей острых заразных заболеваний вызывать в организме человека или животных развитие медленной формы инфекционного процесса, полностью отвечавшего всем четырем признакам медленных инфекций. В числе таких возбудителей оказались вирусы кори, краснухи, герпеса, клещевого энцефалита, инфекционной анемии лошадей, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, африканской лихорадки свиней, иммунодефицита человека и др.

А между тем, уже начиная с первых сообщений Б. Сигурдссона, подробно описавшего хорошо известную до того и распространенную болезнь овец – скрейпи, в литературе начали



появляться сообщения, описывающие особую группу медленных инфекций человека и животных, патоморфологические изменения при которых в организме, как и при скрейпи, отличались весьма существенным своеобразием: отсутствовали признаки воспаления и наряду с этим в центральной нервной системе развивалась картина выраженного первично-дегенеративного процесса в головном, а иногда и в спинном мозге. Изменения выражались в картине гибели нейронов, накоплении амилоидных бляшек и выраженном глиозе. В итоге все эти изменения приводили к формированию так называемого губкообразного состояния (*status spongiosus*) мозговой ткани, что и послужило основанием для обозначения этой группы заболеваний как «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии» (ТГЭ). Именно трансмиссивность губкообразного состояния только мозговой ткани и служит патогномоничным признаком этих заболеваний.

Несмотря на точные доказательства инфекционной природы ТГЭ, на протяжении нескольких десятилетий не удавалось обнаружить возбудителей этих заболеваний. Вместе с тем накапливались данные, которые не прямо, но косвенно позволяли судить о некоторых свойствах предполагаемых возбудителей. Исследователи накопили большой фактический материал, разносторонне изучая инфицированную мозговую ткань. При этом оказалось, что предполагаемый инфекционный агент: проходит через бактериальные фильтры с диаметром пор от 25 до 50 нм; не размножается на искусственных питательных средах; воспроизводит феномен титрования; накапливается до концентрации 105–1011 ИД50 в 1 г мозговой ткани; способен к адаптации к новому хозяину, что нередко сопровождается укорочением инкубационного периода; способен первоначально репродуцироваться в селезенке и других органах ретикулоэндотелиальной системы, а затем и в мозговой ткани; обладает генетическим контролем чувствительности некоторых хозяев; имеет специфический для конкретного штамма круг хозяев; способен изменять патогенность и вирулентность для разного круга хозяев; селекционируется из штаммов дикого типа; воспроизводит феномен интерференции

медленно накапливающегося в организме штамма с быстро накапливающимся; обладает способностью к персистенции в культуре клеток, полученных из органов и тканей зараженного животного.

Перечисленные признаки свидетельствовали о весьма большом сходстве их с признаками широко известных вирусов. Вместе с тем у предполагаемых возбудителей был обнаружен и ряд необычных характеристик. Возбудители ТГЭ оказались устойчивы к действию ультрафиолета, проникающей радиации, ДНКазы и РНКазы, ультразвука, глютаральдегида, b-пропиолактона, формальдегида, псораленов, толуола, ксилола, этанола, нагревания до 80°C и даже неполностью инактивировались после кипячения.

Казалось совершенно естественным обозначить предполагаемых возбудителей ТГЭ как «необычные вирусы» или даже как «медленные вирусы». В 1967 году Д. Гриффит высказал предположение, что инфекционный агент не содержит генетического материала, а представляет собой измененную форму одного из клеточных белков, самоподдерживающуюся за счет автокаталитического механизма. Однако вскоре эта неопределенность в обозначениях, а главное, в понимании природы возбудителей ТГЭ была устранена благодаря работам американского биохимика С. Прузинера.

В начале 1970-х годов в клинике Калифорнийского университета Прузинер наблюдал пациента, который медленно умирал от болезни Крейтцфельда-Якоба. При этом возбудителя столь грозного заболевания никак не удавалось выявить. В то время Прузинер получил место ассистента и начал обустраивать лабораторию для изучения скрейпи в 1974 году.

Им были использованы зараженные хомяки, в мозговой ткани которых накапливалось возбудителя в 100 раз больше, чем в мозговой ткани мышей. Получив мозговую ткань с высокой концентрацией возбудителя скрейпи, С. Прузинер приступил к постепенной ее очистке, одновременно строго следя за сохранением инфекционных свойств. В результате такого подхода удалось установить безнуклеиновую, чисто белковую природу возбудителя: полученный инфекционный белок был пред-

ставлен молекулами одного вида с молекулярной массой 27–30 кДа. С. Прузинер предложил обозначить обнаруженный им инфекционный белок как «инфекционный прионный белок», а в качестве инфекционной единицы использовать термин «прион» (*prion – proteinacious infectious particle*), т.е. прион как инфекционная единица состоит из молекул инфекционного прионного белка.

Выводы, к которым пришел Прузинер в первой половине 1980-х годов, вызвал недоверие вирусологов. Его взгляды противоречили традиционным, согласно которым структура белка определяется информацией, которая хранится и переносится нуклеиновыми кислотами. Большинство биологов не желали всерьез принимать идею о существовании прионов, поскольку абсолютно все открытые до этого инфекционные агенты обязательно содержали генетический материал (ДНК или РНК). При разрушении нуклеиновых кислот болезнетворность агента исчезала. Однако Прузинер проявил должное упорство.

Оказалось, что прионный белок может существовать в двух формах, т.е. белок того же аминокислотного состава и той же самой молекулярной массы обнаруживается в организме всех млекопитающих, включая человека, а его наивысшая концентрация определяется в нейронах. Учитывая его клеточное происхождение, этот прионный белок был назван «нормальным» или «клеточным прионным белком», обозначаемым символом PrP^C (аббревиатура от английского – Prion Protein Cell). Обнаружено, что клеточный прионный белок PrP^C играет важную роль в жизнедеятельности организма млекопитающих: он участвует в передаче нервных импульсов между окончаниями нервных волокон, способствует сохранению устойчивости нейронов и клеток глии к окислительному стрессу, вовлекается в процессы регуляции содержания внутриклеточного кальция (Ca²⁺) в нейронах, но самое главное – поддерживает циркадные (от лат. *circa* – около и *dies* – день), т.е. околосуточные, ритмы активности и покоя в клетках, тканях, органах и в организме в целом.

В организме людей и животных, страдающих ТГЭ, прионный белок обнаруживается в

другой форме, обозначаемой как PrP^{Sc}. Предложенная аббревиатура основана на том, что природным резервуаром инфекционного прионного белка является организм овец и коз, у которых спонтанно может развиваться уже упомянутое выше заболевание скреппи (от англ. Scrapie).

В настоящее время известно, что процесс накопления инфекционных прионных молекул, т.е. процесс превращения нормального клеточного белка PrP^C в инфекционный носит название конформационного, связанного только с изменением пространственной структуры молекулы белка, но не его аминокислотного состава.

Таким образом, процесс накопления инфекционного прионного белка PrP^{Sc} в зараженном организме происходит не за счет синтеза таких молекул *de novo*, а за счет конформационных изменений уже существующих и предварительно синтезирующихся вновь молекул клеточного белка PrP^C. Этот процесс носит лавинообразный характер.

На основании имевшихся к 1982 году экспериментальных данных С. Прузинер сформулировал прионную концепцию. Эта концепция подразумевала следующее:

- инфекционным агентом является белок PrP^{Sc};
- инфекционный агент PrP^{Sc} может реплицировать себя в отсутствие нуклеиновой кислоты;
- превращение белка из нормальной формы (PrP^C) в инфекционную (PrP^{Sc}) происходит путем конформационного перехода;
- конформационный переход PrP^C в PrP^{Sc} может происходить спонтанно, приводя к спорадическим формам прионных болезней. Он может быть вызван поступлением в организм патологической формы PrP^{Sc} извне (приобретенные формы прионных заболеваний). Наконец, переход может произойти из-за мутаций в гене Prnp, способствующих образованию PrP^{Sc} из PrP^C (наследственные формы прионных заболеваний).

По меткому выражению профессора Стэнли Прузинера, «доктор Джекил превращается в мистера Хайда». Дефектный при-

онный белок обладает аномальными свойствами, он контагиозен и фатален для любых близлежащих нейронов.

В 1992 году исследователи смогли уничтожить ген, кодирующий прионы у мышей, получив так называемых мышей с «выбитыми прионами». Было доказано, что эти мыши полностью резистентны к заражению прионами. Более того, когда ген приона был повторно введен мышам, они снова стали восприимчивы к прионной инфекции. Выходит, что нормальный белок приона не является обязательным для жизни.

Медленные инфекции, вызываемые прионами, получили наименование «прионные болезни», и с тех пор это название широко используется в научной литературе наряду с существовавшим ранее и использующимся до сих пор определением – «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии».

Открытие прионов послужило мощным стимулом для успешной расшифровки этиологии ряда нейродегенеративных заболеваний, в патогенезе которых уже давно было описано формирование губкообразной энцефалопатии. Среди таких заболеваний следует прежде всего выделить болезнь Крейтцфельда–Якоба, хорошо известную еще с 1920-х годов. Болезнь встречается с частотой 1 случай на 1 млн населения в год. Однако существуют кластеры (в Чили, Израиле, Словакии), где заболеваемость оказывается значительно выше. Заболевание характеризуется более ранним, чем обычно, началом. Возраст больных варьировал от 16 до 40 лет, в начале заболевания в качестве клинических проявлений отмечены психические нарушения в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, спустя недели и месяцы присоединялись неврологические нарушения. На поздних этапах, как и при других прионных болезнях, – нарушения памяти, деменция, могут быть мышечные подергивания, повышение мышечного тонуса; заболевание заканчивается смертельным исходом в течение полугода – 2 лет.

«Исследования, проведенные во многих лабораториях за последние 20 лет, позволили накопить данные о том, что полдюжины белков, вызывающих нейродегенерацию, – это

прионы: с помощью синтетических пептидов Аβ были получены прионы, которые прошли биопробу на трансгенных мышях с болезнью Альцгеймера. Подобным же образом, на основе рекомбинантных белков были созданы прионы α-синуклеина (вызывающие болезнь Паркинсона) и тауприоны (ответственные за лобно-височную деменцию), которые прошли биопробу на трансгенных мышях. Удивительно, насколько схожи оказались данные по прионам в патогенезе обычных нейродегенеративных заболеваний... В каждом случае нейродегенеративного заболевания существует определенный белок, который, по разным причинам, изменяя свою конформацию может стать «токсичным», спонтанно распространяясь по типу «цепной реакции», эти белки полимеризуются в амилоидные фибриллы, вызывая изменения в клетках мозга, – сказал Стенли Прузинер.

За выдающееся открытие прионов – нового биологического источника инфекции, и за объяснение основных принципов его действия американскому врачу, профессору неврологии и биохимии Университета Калифорнии в Сан-Франциско Стенли Прузинеру в 1997 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. – М., 1988.
2. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных : руководство для врачей. – М., 1999.
3. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. – М., 2004.
4. Григорьев В.Б., Покидышев А.Н., Кальнов С.Л., Клименко С.М. // *Вопр. вирусол.* 2009; 5: 4–9.
5. Завалишин И.А., Шитикова И.Е. Коровье бешенство и прионные болезни // *Нервы.* – 2007. №2.
6. Шкундина И.С., Тер-Аванесян М.Д. Прионы // *Успехи биологической химии.* – 2006. Т. 46. – С. 3–423

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

Практика ведения пациентов раннего возраста с аллергическим ринитом: возможности дезлоратадина (Эриуса)

А.В. Камаев, О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова

Кафедра «Аллергология и клиническая фармакология» факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России

И.В. Макарова

Главный внештатный детский аллерголог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Practical approach to the management of the young age patients with allergic rhinitis: capabilities of desloratadine (Aerius)

A.V. Kamaev, O.V. Trusova, D.S. Korostovtsev, I.V. Makarova

Allergic rhinitis (AR) – is one the prevalent chronic diseases of childhood and the important phase of the atopic march. The AR debut commonly take place in early childhood, but due to clinical peculiarities and age restrictions of diagnostic tools the disease may stand unveiled for some years. The paper addresses the practical approach to the diagnosis of AR among children younger than 3 years old. The confirmed diagnosis means the need for the adequate therapy; young children have justified limits in using the traditional intranasal topical treatments for AR. In this age group the usage of non-sedative antihistamines, especially – desloratadine (Aerius) – is recommended as well for AR treatment, as also for possible hampering the atopic march itself. The paper covers the literature review and original data analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Среди хронических заболеваний, характерных для педиатрической практики, особое место занимает группа аллергических (атопических) заболеваний (АЗ), среди которых основные – атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). Детские врачи разных специальностей ежедневно сталкиваются с пациен-

тами, у которых имеются признаки этих болезней, и на протяжении последних десятилетий эта нозологическая группа стабильно входит в первую пятерку по распространенности среди всех хронических болезней детского возраста [1]. Во многих странах, в том числе и в России, распространенность этих заболеваний продолжает неуклонно расти [2]; одной из важных причин такого роста служит изменение подходов к диагностике АЗ в педиатрической практике, большая информированность постоянно наблюдающих ребенка педиатров, доступность консультации аллерголога и готовность поставить пациенту диагноз АР.

Одной из основополагающих, краеугольных концепций в педиатрической аллергологии является концепция атопического марша [3]. Такое представление о возрастной эволюции «локуса» аллергического воспаления не только является интересным клиническим наблюдением, но и предполагает целенаправленный поиск возможных проявлений АР у ребенка, наблюдающегося в настоящее время с АД. Действительно, по данным наблюдения когорты из 1456 детей от рождения до 18 лет, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам закладывается в раннем возрасте и крайне редко впервые приобретается пациентами старше 4 лет [4]. Современные публикации часто говорят об «омоложении» стадий атопического марша, в частности, о все более ранней регистрации симптомов АР у детей [5].

По нашим собственным данным, среди пациентов, наблюдающихся с диагнозом АР в городском аллергокабинете при кафедре «Аллергология и клиническая фармакология» факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России, начиная с 2003 года постоянно увеличивается доля детей в возрасте до 3 лет. Эти результаты хорошо иллюстри-

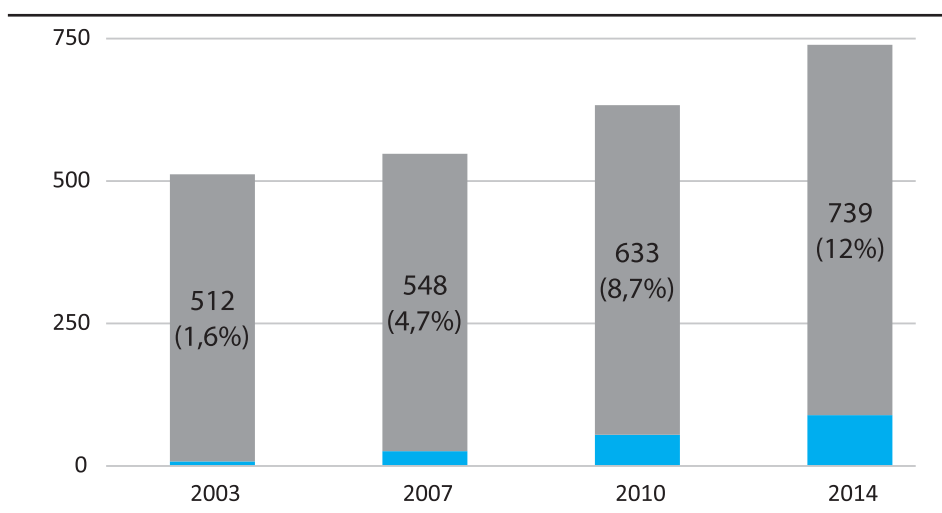
ностей при АР у детей раннего возраста в последнее десятилетие.

Диагностика АР у детей раннего возраста включает те же компоненты, что и у детей старшей возрастной группы, но имеет свои особенности. Так, при сборе анамнеза родители крайне редко отмечают серийное чихание или целенаправленные попытки ребенка чесать нос или глаза. Характерными являются жалобы на постоянную заложенность носа (часто – с суточной динамикой, пик заложен-

ности приходится на ночные и утренние часы); шумное дыхание во сне или храп; перерывы в приеме пищи и беспокойство во время кормления; нередко – длительный поверхностный серийный непродуктивный кашель [6].

В отсутствие жалоб родителей (и, естественно, пациентов) принципиальными становятся данные объективного осмотра: мацерация филтрума, отечность / гиперемия / шелушение век, дыхание ртом, признаки конъюнк-

Рисунок 1. Количество пациентов, наблюдаемых с аллергическим ринитом, и доля детей младше 3 лет, по годам



рует диаграмма, представленная на рисунке 1; так, в среднем в течение года с диагнозом АР (основным или сопутствующим БА) наблюдалось от 512 до 739 детей; доля пациентов в возрасте до 3 лет за прошедшие годы выросла с 1,56 до 12,04%.

Описываемое увеличение числа пациентов младшего возраста характерно не только для кафедрального, городского консультативного аллергокабинета; эта же тенденция наблюдается и в ежегодных отчетах районных аллергологов. Среди основных причин такого изменения можно назвать увеличение настороженности родителей пациентов в отношении симптомов АР, большую частоту направлений к аллергологам наблюдающих педиатров, улучшение взаимодействия с оториноларингологами и расширение лабораторных и инструментальных диагностических возмож-

тивности. При осмотре стенок носовых ходов даже без рефлектора и дополнительной аппаратуры у части детей можно наблюдать неравномерную синюшную либо бледную окраску слизистой, прозрачное отделяемое. Однако такие находки непостоянны; гораздо чаще родители обращаются к врачу на этапе, когда к обострению АР присоединилась вторичная инфекция. В этом случае при объективном осмотре будет наблюдаться типичная картина острого бактериального ринита.

Наиболее информативным методом визуальной оценки слизистой носовых ходов и носоглотки является видеоэндоскопия. Этот метод особенно полезен в рамках дифференциальной диагностики АР с аденоидными вегетациями, инородным телом, врожденными сосудистыми мальформациями или опухолями ЛОР-органов [7].

В международных и российских руководствах обсуждаются различные методики объективной регистрации степени проходимости/сужения носовых ходов: передняя риноманометрия и акустическая ринометрия. Последняя методика особенно интересна для диагностики АР у детей раннего возраста, поскольку не требует кооперации от пациента и является атравматичной. Интересной, но не применимой в силу возрастных ограничений по взаимодействию с пациентом, является методика регистрации пиковой скорости вдоха через нос [8]. К сожалению, в настоящее время такие диагностические подходы доступны только в рамках научных исследований и не входят в арсенал практикующих оториноларингологов.

Важным для практического здравоохранения методом диагностики АР у детей раннего возраста является риноцитограмма. Этот доступный, воспроизводимый и информативный метод часто используется как педиатрами широкого профиля, так и аллергологами, и ЛОР-врачами. Отметим, что у метода есть ряд принципиальных ограничений, например, получать материал для анализа необходимо именно со стенки носа (мазок по принципу браш-биопсии, а не просветная слизь) – критерием этого будет наличие эпителиоцитов в результатах; отсутствие эозинофилов не гарантирует отсутствия АР, при наличии клинических подозрений необходимы повторные исследования. Особенно ценны результаты повторных риноцитограмм при динамической оценке интенсивности воспаления при АР и ответа пациента на проводимую терапию [6, 8].

Собственно аллергообследование (определение общего IgE, специфических IgE *in vitro* и *in vivo*) в силу возрастных особенностей иммуногенеза может быть малоинформативным. Однако клиническая картина и данные анамнеза могут требовать оценки спектра сенсибилизации; при этом стоит учитывать только результаты, соответствующие клиническим проявлениям АР. Риск как ложноотрицательных, так и ложноположительных ответов при определении специфических IgE сыворотки в раннем возрасте зависит от мето-

дики исследования (предпочтительно использовать современные, количественные, например, ImmunoCAP), но всегда остается высоким. В любом случае необходимо рассмотреть возможность повторного обследования ребенка для определения спектра аллергической чувствительности в более старшем возрасте, поскольку опубликованы данные о «запаздывании» лабораторных результатов относительно клиники в раннем возрасте; интервал между появлением типичных жалоб и положительными результатами лабораторных тестов может составлять от 1 года до 5 лет [6, 8, 9].

В диагностическом арсенале аллерголога важное место занимает постановка эндоназальных провокационных проб с разведениями стандартных аллергенов. При соблюдении опубликованного алгоритма – это безопасная высокоинформативная методика, позволяющая объективно оценить патологическую реакцию органа-мишени на прямой контакт с причинно-значимым аллергеном [10]. Обычно такое исследование проводится у более старших детей (после 5 лет) в процессе отбора пациентов на лечение аллерген-специфической иммунотерапией.

Косвенными методиками диагностики АР у детей раннего возраста может служить диагностика остроты слуха и силы обоняния.

Учитывая объективные трудности, связанные с диагностикой АР у детей раннего возраста, нередко в практике мы сталкиваемся с необходимостью проведения пробного курса лечения и диагностики АР *ex juvantibus* [6].

ЛЕЧЕНИЕ АР У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Лечение любого аллергического заболевания обязательно включает поиск и элиминацию (или сокращение контактов пациента) причинно-значимого аллергена. Кроме того, необходимо объяснить родителям больного ребенка основные признаки обострения заболевания, принципы терапии и достижения контроля АР.

Спектр фармакологических препаратов, используемых при лечении АР, включает интраназальные стероиды (инГКС), препара-

ты кромогликата натрия, антилейкотриены, антигистаминные препараты, средства ирригационной и барьерной терапии [6, 8].

Наиболее эффективной группой в лечении АР являются инГКС. В России в этом фармакологическом классе представлены пять международных непатентованных наименований; для самых современных и безопасных из них (мометазона фуруат и флутиказона фуруат) наименьший рекомендованный возраст применения составляет 2 года. Даже в рекомендованном возрастном диапазоне такие средства намного эффективнее и безопаснее использовать повторными прерывистыми курсами (1–3 месяца приема с перерывом 1–3 месяца), чем непрерывно круглогодично [11]. Описаны случаи использования препаратов инГКС с нарушением инструкции к применению (off-label) в более раннем возрасте, начиная со второго полугодия жизни. Однако такое применение инГКС делает врача юридически незащищенным, сопряжено с более высоким риском нежелательных явлений и чаще всего бывает «терапией отчаяния» [12].

Потребность в терапии АР у пациентов в возрасте до 2 лет иллюстрирует и регистрация более чем в 50 странах антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст) по этому показанию у детей старше 6 месяцев [13]. С другой стороны, в российской практике такое назначение остается противозаконным (в РФ препарат зарегистрирован только для использования у пациентов в возрасте старше 2 лет).

Применение препаратов кромогликата натрия достаточно ограничено как инструкциями к их использованию (у назальных спреев минимальный возраст 5 лет, использование глазных капель интраназально противозаконно), так и сомнением в их медицинской целесообразности. На современном уровне доказательной медицины (многоцентровые плацебо-контролируемые исследования) не получено доказательств клинической эффективности этой фармакологической группы. Во многом сохранение «кромонаов» в педиатрической практике отражает личный накопленный опыт назначающих врачей и уверенность в высокой безопасности этой группы лекарств,

часто превосходящей показатели групп плацебо [6].

Наиболее изученным и обоснованным в фармакотерапии АР у детей раннего возраста является курсовое применение современных антигистаминных препаратов. Принципиальное требование: исключить назначение «старых», седативных антигистаминов, поскольку для них характерно явление тахифилаксии – резкого снижения эффективности при непрерывном использовании более двух недель подряд. Сохранение эффективности современных, неседативных антигистаминных препаратов связано с отличным механизмом взаимодействия с H1-рецепторами: не прямая конкурентная блокада, а смещение динамического равновесия в сторону преобладания неактивной конформации H1-рецептора [14].

Кроме сохранения клинической эффективности, принципиальным для долгосрочной терапии АР у детей раннего возраста является отсутствие седативного эффекта. Доказано, что АР существенно снижает качество жизни, концентрацию внимания, нарушает физиологический сон и отрицательно влияет на эмоциональную сферу. При этом эффективная терапия АР предотвращает не только развитие назальной симптоматики, но и восстанавливает способность к концентрации внимания у детей. Под лечением АР подразумевают не кратковременные вмешательства, а многомесячные и годовичные курсы плановой, комплексной противовоспалительной терапии АР, в том числе с длительным применением неседативных антигистаминов [15].

Основой патогенеза АР сегодня считается концепция минимального аллергического воспаления. Показано, что при постоянных контактах пациентов с низкими концентрациями значимых аллергенов в слизистой оболочке носа развивается постоянное воспаление, причем даже в бессимптомный период там обнаруживаются маркеры активации эозинофилов и нейтрофилов (триптаза, эозинофильный катионный белок, миелопероксидаза и др.), а также повышение экспрессии молекулы адгезии ICAM-1. Это воспаление без клинических проявлений приводит к сни-

жению порога чувствительности слизистой оболочки к аллергенам, повышению риска обострений АР и их длительности. Следовательно, цель терапии АР состоит не столько в купировании симптомов, сколько в планомерном воздействии на причины и механизмы персистирующего воспаления [16].

Среди современных антигистаминных препаратов особое место принадлежит дезлоратадину (Эриус, «Байер»). Это активный метаболит лоратадина, высокоселективный по отношению к H1-рецепторам, связывающий их с высокой аффинностью. Эриус не проникает в ЦНС, не оказывает седативного действия, не оказывает аритмогенного действия и не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия [17]. По данным многочисленных клинических исследований, Эриус значительно улучшает носовое дыхание у больных АР (как по субъективной оценке симптомов, так и по данным риноманометрии) по сравнению с плацебо; при применении дезлоратадина снижается эозинофильная инфильтрация слизистой носа и уровень ИЛ-4 в слизистой носа [18].

Особого внимания заслуживают исследования АСЦЕРТ (Aerius Control: Clinical and Evaluative Profile of Treatment), которые проводились в 15 странах Северной Америки и Европы (в том числе в России). По данным АСЦЕРТ-2, дезлоратадин обладает ранним началом действия: значительное снижение тяжести симптомов АР по шкале TNSS по сравнению с плацебо наблюдается уже на первый день терапии; достоверные различия сохраняются до конца исследования (85-й день). Более того, клинический эффект к концу лечебного периода не только не ослабевал, но нарастал, что свидетельствует о целесообразности применения дезлоратадина при АР длительными курсами [19].

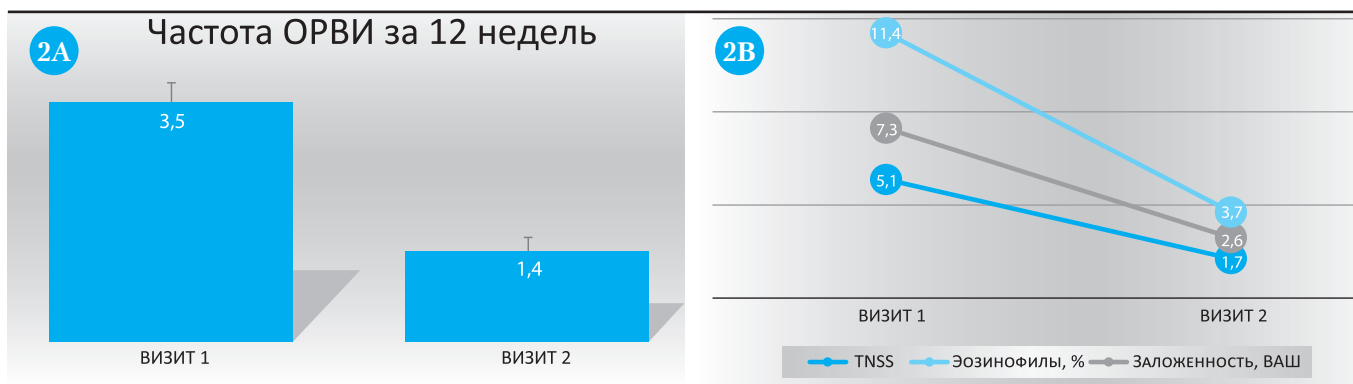
Фармакокинетика дезлоратадина обуславливает комбинацию нескольких механизмов действия препарата: немедленный эффект, связанный с прямым антигистаминным действием, и профилактический долгосрочный противовоспалительный эффект, развивающийся при длительном (несколько недель) использовании дезлоратадина за счет биоло-

гической обратной связи и снижения экспрессии H1-рецепторов на поверхности клеток-эффекторов [14]. В частности, Эриус блокирует развитие аллергического отека слизистой оболочки носа, эозинофилии крови и слизистой как исходно, так и после провокационной пробы со значимыми аллергенами [20, 21].

Огромный клинический опыт использования дезлоратадина (оригинальный препарат, Эриус, впервые зарегистрирован в 2002 году), обширная база исследований по безопасности, в том числе в педиатрической популяции [22], позволяют использовать его в качестве базового, референтного препарата, в том числе в ситуациях, когда для подтверждения диагноза АР необходим курс пробной терапии (диагностика *ex juvantibus*). В этом случае назначение дженериков может нести риски ошибочной оценки отсутствия ответа на терапию, связанные не столько с отсутствием аллергического воспаления в носу, сколько с неэффективностью выбранного лекарственного средства.

Для пациентов раннего возраста одним из важных клинических маркеров круглогодичного АР с бытовой сенсibilизацией может стать повышенная частота ОРВИ. В проведенном нами в феврале–апреле 2015 года открытом несравнительном исследовании в группе из 15 детей в возрасте 12–23 месяцев с установленным диагнозом «легкий/среднетяжелый персистирующий аллергический ринит» (по данным анамнеза, риноцитограммы и определения общего и специфических IgE сыворотки к клещам домашней пыли, кошке/собаке, смеси бытовых плесеней) сравнивали частоту ОРВИ за октябрь–декабрь 2014 года (до постановки диагноза и назначения терапии) и за февраль–апрель 2015. Также оценивали результаты шкалы TNSS по мнению наблюдающего аллерголога, данные риноцитограмм и визуальную аналоговую шкалу заложенности носа по мнению родителей до и после трехмесячного курса лечения, включавшего прием Эриуса 2,5 мл ежедневно и ирригационную терапию. Ожидаемое снижение показателей активности аллергического воспаления (снижение среднего балла TNSS, снижение доли эозино-

Рисунок 2. Динамика показателей воспаления (2А) и частоты ОРВИ (2В) у 15 детей 12–23 месяцев с персистирующим аллергическим ринитом после 12 недель терапии Эриусом. Визит 1 – до лечения, визит 2 – после лечения



филов в риноцитограммах, уменьшение заложенности носа по ВАШ) представлено на рисунке 2А. Приятным дополнением к этим результатам стало и снижение частоты ОРВИ на фоне терапии в сравнении с осенним периодом (рисунок 2В). Полученные результаты носят предварительный характер; необходимо более масштабное и продолжительное исследование для представления статистически значимых выводов. Однако эти данные согласуются с накопленным практическим применением Эриуса и отвечают описанным механизмам фармакологического действия дезлоратадина (рис. 2).

В терапии АР у детей раннего возраста необходимо учитывать системность процесса аллергического воспаления, когда АР выступает одним из этапов атопического марша и может сосуществовать с АД. Так, по данным городского аллергологического кабинета, среди детей первых 5 лет жизни, наблюдающихся с АР, коморбидность с атопическим дерматитом составила 48%, из них с атопическим дерматитом, требующим активного, этапного лечения – 29%, и доля таких детей наиболее высока в возрастной группе 0–2 года. Для исключения полипрагмазии в комплексной терапии таких пациентов особая роль отводится системному комплексному воздействию современных антигистаминов на состояние слизистой оболочки носа, ЖКТ, в несколько меньшей степени – на слизистые глотки/трахеи и на кожу. Эффективность дезлоратадина при АД (несмотря на отсутствие в аннотации к препарату такого показания)

показана в ряде исследований; отмечается как снижение индекса SCORAD, так и субъективное улучшение самочувствия, уменьшение потребности в наружных препаратах экстренного действия (тГКС) [23, 24]. В приведенных исследованиях также отмечена высокая безопасность лечения дезлоратадином (Эриус), в частности отсутствие кожных реакций при применении детской формы сиропа, отсутствие седативного эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аллергический ринит у пациентов раннего возраста представляет собой важную проблему как с точки зрения диагностики, так и с точки зрения терапевтической помощи этим детям. Можно ожидать только увеличения со временем доли пациентов раннего возраста в группе АР; часто такие дети длительно не получают необходимого лечения в силу отсутствия диагноза. Установленный же диагноз АР требует не разового, краткосрочного симптоматического лечения, а построения комплексной долгосрочной программы лекарственной и немедикаментозной помощи. Выбор фармакотерапии должен основываться на противовоспалительном действии, возрастных рекомендациях и доказанной безопасности при долгосрочном применении. Дезлоратадин (Эриус, «Байер») предназначен для систематической базовой терапии АР у детей начиная с возраста 12 месяцев и особенно предпочтителен при полиорганном характере аллергического воспаления с вовлечением слизистых носа и дру-

гих дыхательных путей, ЖКТ и кожи. Имеющаяся литературная доказательная база и собственный клинический опыт позволяют рекомендовать Эриус как надежный и эффективный препарат выбора в терапии аллергического ринита у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nathan R.A. The burden of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* – 2007. – Vol. 28 (№ 1). – P. 3–9.
2. Strachan D.P., Ant-Khaled N., Foliaki S., Mallol J., Odhiambo J., Pearce N., Williams H.C. ISAAC Phase Three Study Group. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // *Clin Exp Allergy.* – 2015. – Vol. 45 (№ 1). – P. 126–36. doi: 10.1111/cea.12349.
3. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma // *J Clin Cell Immunol.* – 2014. – Vol. 5 (№ 2). – P. 24–39.
4. Roberts G., Zhang H., Karmaus W. et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2012. – Vol. 42, Issue 10. – P. 1501–1509.
5. Hardjojo A., Goh A., Shek L.P., Van Bever H.P., Teoh O.H., Soh J.Y., Thomas B., Tan B.H., Chan Y.H., Ramamurthy M.B., Goh D.Y., Soh S.E., Saw S.M., Kwek K., Chong Y.S., Godfrey K.M., Gluckman P.D., Lee B.W. Rhinitis in the first 18 months of life: exploring the role of respiratory viruses // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 26 (№ 1). – P. 25–33.
6. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1102–1116.
7. Holgate S.T., Broide D. New targets for allergic rhinitis – a disease of civilization // *Nature Reviews.* – 2003. – Vol. 22. – P. 1–12.
8. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., van Wijk R.G., Ohta K., Zuberbier T., Schönmeyer H.J. Global Allergy and Asthma European Network, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma, revised 2010 // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126 (№ 3). – P. 466–76.
9. Veskitkul J., Vichyanond P., Visitsunthorn N., Jirapongsananuruk O. The development of allergic rhinitis in children previously diagnosed as nonallergic rhinitis // *Am J Rhinol Allergy.* – 2013. – Vol. 27 (№ 1). – P. 43–7.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. http://www.raaci.ru/ClinRec/2.Allergic_rhinitis.pdf
11. Natt R.S., Karkos P.D., Natt D.K., Theochari E.G., Karkanevatos A. Treatment trends in allergic rhinitis and asthma: a British ENT survey // *BMC Ear Nose Throat Disord.* – 2011. – Vol. 11 – P. 3–7.
12. Silva D., Ansotegui I., Morais-Almeida M. Off-label prescribing for allergic diseases in children // *World Allergy Organ J.* – 2014. – Vol. 7 (№ 1). – P. 4–10.
13. Nayak A., Langdon R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review // *Drugs.* – 2007. – Vol. 67 (№ 6). – P. 887–901.
14. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: «Фармапринт», 1998. – 252 с.
15. Kim D.K., Rhee C.S., Han D.H., Won T.-B., Kim D.-Y. et al. Treatment of Allergic Rhinitis Is Associated with Improved Attention Performance in Children: The Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids) // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (№ 10). – P. e109145. doi:10.1371/journal.pone.0109145.
16. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 158 (№ 3). – P. 260–271.
17. Agrawal D.K. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2001. – Vol. 10 (№ 3). – P. 547–60.
18. Canonica G.W., Tarantini F., Compalati E., Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62 (№ 4). – P. 359–66.
19. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., Mullol J.,

- Van Cauwenberge P., Jensen C.B., Fokkens W.J., Ring J., Keith P., Gopalan G., Lorber R., Zuberbier T. ACCEPT-2 Study Group. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 153 (№ 4). – P. 395–402.
20. Horak F. Impact and modulation of nasal obstruction // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57. – P. 25–28
21. Reinartz S.M., Overbeek S.E., KleinJan A., van Drunen C.M., Braunstahl G.J., Hoogsteden H.C., Fokkens W.J. Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients // *Allergy.* – 2005. – Vol. 60 (№ 10). – P. 1301–1307.
22. Prenner B., Ballona R., Bueso A. et al. Safety of desloratadine syrup in children six months to younger than 2 years of age: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study // *Pediatric Asthma Allergy & Immunology.* – 2006. – Vol. 19 (№ 2). – P.91–99.
23. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Эффективность применения дезлоратадина при atopическом дерматите у детей // *Аллергология.* – 2005. – № 2. – С. 9–11.
24. Макарова И.В., Трусова О.В., Жиглинская О.В., Медведева Е.А., Галенко Л.А. Сравнение эффективности и переносимости применения препаратов дезлоратадина (раствор и сироп) в лечении atopического дерматита у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии.* – 2015. – Т. 14 (№ 2). – С. 287–291. ■

Garbutt JM, Sterkel R, Mullen KB, Conlon B et al.

Using parental perceptions of childhood allergic rhinitis to inform primary care management

[Использование субъективной оценки родителями аллергического ринита у детей для информирования организаций первичной медико-санитарной помощи]

Clin Pediatr (Phila). 2014 Jul;53(8):758-63. doi: 10.1177/0009922814533590.

Целью данного исследования было описать опыт родителей, столкнувшихся с АР у своих детей, для информирования организаций, подготавливающих медработников, оказывающих первичную медицинскую помощь (МППП). 200 родителей с детьми в возрасте от 7 до 15 лет с симптомами АР в течение 12 месяцев заполняли опросник. В результате исследования было отмечено наибольшее распространение АР весной (89,3%). Осенью АР отмечалось в 63,4% случаев, летом – в 50,3%, зимой – в 21,4%. У 52,3% детей наблюдалось персистирование заболевания. Симптомы АР в большинстве случаев имели непосредственную связь с игрой и сном детей на

открытом воздухе и регулярно беспокоили их родителей и других членов семьи. Большинство родителей (88,3%) хотели знать, что вызывает аллергию у их детей, и интересовались вариантами лечения заболевания. За помощью к МППП за последние 12 месяцев обратились 62,9% родителей. Таким образом, многие семьи сталкиваются с клиническими проявлениями АР у детей и впоследствии обращаются за помощью к МППП. Авторы исследования также определили, какие возможности есть у МППП для уменьшения тяжести АР.

O.P.

Scadding GK

Optimal management of allergic rhinitis

[Оптимальный метод лечения аллергического ринита]

Arch Dis Child. 2015 Jun;100(6):576-82. doi: 10.1136/archdischild-2014-306300.

Аллергический ринит (АР), являющийся наиболее распространенным хроническим заболева-

нием в детском возрасте, часто игнорируют, неверно диагностируют и лечат. Недолеченный

АР ухудшает качество жизни, утяжеляет течение бронхиальной астмы и является главным фактором ее развития. АР может затрагивать сам нос, так же как и связанные с носом органы, тем самым вызывая различные симптомы. Научно обоснованные руководства по лечению АР улучшают систему санитарно-эпидемиологического контроля. Недавно опубликованные Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии педиатрические руководства по лечению АР в настоящий момент доступны онлайн, так же как и клинический протокол, касающийся лечения детей с АР и астмой, составленный Королевским колледжем педиатрии и здоровья детей. Лечение включает диагностику, устранение причинно-значимых аллергенов, а также дополнительную фармакотерапию, необходимую большинству пациентов. Данная терапия включает (в зависимости от тяжести заболевания) соляные растворы, неседативные антигистаминные средства (для приема внутрь и местного применения) в ком-

плексе с минимально биодоступными интраназальными кортикостероидами для тяжелых случаев, возможно, с добавлением антигистаминного средства или ингибитора лейкотриеновых рецепторов. Концепция контроля АР только зарождается, однако у нее на сегодняшний день нет общепринятого определения. В тех случаях, когда фармакотерапия бессильна, должна рассматриваться аллерген-специфическая иммунотерапия, которая способна изменить исход хронического заболевания. Метод подкожного введения (подкожная иммунотерапия) среди детей не получила широкого применения в связи с беспокойством по поводу безопасности и переносимости инъекций. Сублингвальная иммунотерапия является одновременно эффективным и безопасным методом лечения аллергии к пыльце травы. Необходимы дальнейшие исследования других групп аллергенов у детей.

O.P.

Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Karagöl IH et al.

Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children
[Прогностические факторы, позволяющие различать аллергический и неаллергический ринит у детей]

Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Jun;4(6):447-52. doi: 10.1002/alf.21312.

Несмотря на то, что симптомы и признаки аллергического ринита (АР) и неаллергического ринита (НАР) схожи, их лечение и последующее наблюдение различны. Целью исследования было найти прогностические факторы, которые могут быть использованы при первичной медико-санитарной помощи, чтобы отличить АР от НАР.

Авторы исследования провели ретроспективный анализ пациентов в возрасте 6–18 лет, у которых было диагностировано хроническое течение ринита в течение одного года. Были проведены скарификационные пробы, а тяжесть симптомов ринита у всех пациентов определялась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В анализ были включены 472 пациента. Средний возраст наблюдаемых составил 11 лет (вероятностное отклонение = 5). АР был диагностирован у 363 пациентов (76,9%) и имел ряд признаков, отличающих его от НАР: средний возраст пациентов ($p = 0,042$), сезонность симптомов ($p =$

$0,002$), стойкие симптомы ($p = 0,003$), симптомы средней тяжести /тяжелые в соответствии с ВАШ ($p = 0,017$), конъюнктивит ($p < 0,001$), семейный анамнез в отношении АР ($p = 0,026$), ринорея ($p < 0,001$), чихание ($p = 0,005$), бледность слизистой оболочки ($p = 0,004$), реакция на антигистаминные препараты ($p = 0,035$). Все параметры с достоверностью $p < 0,1$ различий между АР и НАР были включены в логистический регрессивный анализ. Сезонность, чихание, тяжесть заболевания и реакция на антигистаминные препараты были определены как значимые независимые параметры, позволяющие отличить АР от НАР. Таким образом, информация о характеристиках пациентов, страдающих от ринита, отражающая сезонность и тяжесть заболевания, чихание и реакцию на антигистамины, может помочь различать АР и НАР на уровне первичной медицинской помощи.

O.P.

Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии

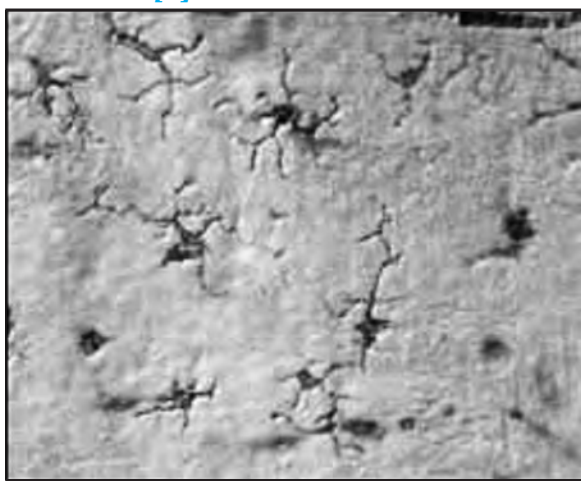
Airway dendritic cells and allergic diseases

E.A. Grishchenko

Different populations of dendritic cells were found in human airways. They have a different location and different functions. A large number of studies have demonstrated that airway dendritic cells play an important role in the development of allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma. Especially important is the understanding of the mechanisms by which dendritic cells promotes the development of tolerance, but not allergic inflammation in response to contact with an allergen. This will allow creating new therapeutic opportunities in the treatment and prevention of allergic rhinitis and asthma.

Дендритные клетки (ДК) были обнаружены по всему эпителию (рисунок 1) дыхательных путей, включая нос, носоглотку, крупные прово-

Рисунок 1. ДК в эпителиальном барьере [2]



дящие дыхательные пути, бронхи, бронхиолы и легочный интерстиций. Популяции ДК располагаются как выше, так и ниже базальной мембраны эпителия дыхательных путей, что позволяет им первыми реагировать на поступающие антигены [1].

ПОПУЛЯЦИИ ДК ЛЕГКИХ МЫШЕЙ

Популяции ДК легких мышей могут быть разделены на обычные ДК, экспрессирующие высокие уровни интегрина CD11c, и плазмоцитоидные ДК, экспрессирующие Siglec-H, Ly6C, B220 и низкий уровень CD11c. В свою очередь обычные ДК также делятся на CD103 и CD11b+ ДК. CD103 является αE интегрином, экспрессированным в высокой степени на участках слизистой. CD103 ДК тесно связаны с эпителием дыхательных путей. Они экспрессируют белки плотного контакта, позволяющие им закрепиться среди эпителиальных клеток. Здесь они располагают свои дендритные отростки, благодаря которым способны напрямую контактировать с содержимым просвета дыхательных путей. CD103 ДК легких были названы «интраэпителиальными» [1].

Вторая популяция ДК легких (CD11b+) располагается под базальной мембраной в проводящих дыхательных путях и в легочной паренхиме. Данная популяция обладает эффективной способностью примировать и стимулировать CD4 Т-клетки в легких. CD11b+ ДК играют важную роль во влиянии на аллергическое воспаление, обеспечивая выработку провоспалительных хемокинов, таких как TNF-α, и тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC)/CCL-17. Секреция данных хемокинов является важным шагом в развитии аллергического воспаления в результате привлечения в легкие Th2-клеток и эффекторных CD8 Т-клеток [1].

Хотя и обычные ДК вносят вклад в развитие толерантности к ингаляционным аллергенам, особое значение для данного процесса имеет третья популяция ДК легких – плазмоцитоидные ДК [1]. В отличие от обычных ДК, плазмоцитоидные ДК – «слабые» антиген-презентирующие клетки для CD4 Т-клеток, главным образом из-за их менее эффективной способности к процессингу антигена и низкой экспрессии костимулирующих молекул. Тем не менее существуют данные о том, что плазмоцитоидные ДК могут эффективно представлять антигены CD8 Т-клеткам [3]. После

взаимодействия с ингаляционными антигенами, в том числе аллергенами, плазмоцитоидные ДК способны активировать регуляторные Т-клетки – важнейший тип клеток, участвующих в развитии толерантности к антигенам [1].

ПОПУЛЯЦИИ ДК ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА

Популяции ДК легких человека (таблица 1) менее изучены, чем популяции ДК легких мышей.

делах интерстиция. Demedts и соавт. обнаружили CD1a⁺миелоидные ДК в тканях легких человека; интересно, что данные ДК были наиболее распространены в эпителии, в то время как CD1c⁺миелоидные ДК чаще обнаруживались в подслизистом слое [1].

Плазмоцитоидные ДК экспрессируют BDCA2 (CD303), CD123 (рецептор IL-3) и иммуноглобулиноподобный транскрипт-7 (ILT7) [1].

Таблица 1. Популяции ДК легких человека [1]

Популяции ДК	Поверхностные маркеры	Примеры исследований идентификации ДК легких человека
Миелоидные ДК (тип 1)	CD11c ⁺ BDCA1 ⁺ (CD1c) МНС класса II (HLA-DR) ⁺	Demedts и соавт.: HLA-DR ⁺ CD11c ⁺ BDCA1 ⁺ миелоидные ДК, HLA-DR ⁺ CD11c ⁺ BDCA3 ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ BDCA2 ⁺ плазмоцитоидные ДК
Миелоидные ДК (тип 2)	CD11c ⁺ BDCA3 ⁺ (CD141) МНС класса II (HLA-DR) ⁺	Masten и соавт.: CD1c ⁺ CD11c ⁺ CD14-HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ CD11c ⁺ CD14-HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК (идентифицированы BDCA2 ⁺ плазмоцитоидные ДК) Bratke и соавт.: CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК в бронхоальвеолярной лаважной жидкости после воздействия аллергена
Плазмоцитоидные ДК	CD123 ⁺ , CD11c ⁻ BDCA2 ⁺ , BDCA4 ⁺ МНС класса II (HLA-DR) ⁺ ILT7 ⁺	Lommatzsch и соавт.: CD1a ⁺ CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD1a ⁻ CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК и CD123 ⁺ HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК в бронхоальвеолярной лаважной жидкости в норме и при патологии

Тем не менее, как у мышей, они могут быть разделены на две основные группы: миелоидные ДК (также называются «обычные» ДК) и плазмоцитоидные ДК [1].

Недавно для выделения миелоидных и плазмоцитоидных ДК была использована экспрессия интегрина CD11c в сочетании с экспрессией антигенов к BDCA (blood dendritic cell antigen – антиген ДК крови). На основании экспрессии поверхностных маркеров BDCA1 и BDCA3 миелоидные ДК могут быть разделены на миелоидные ДК 1 типа, которые экспрессируют BDCA1 (CD1c), и миелоидные ДК 2 типа, которые экспрессируют BDCA3 (CD141) [1].

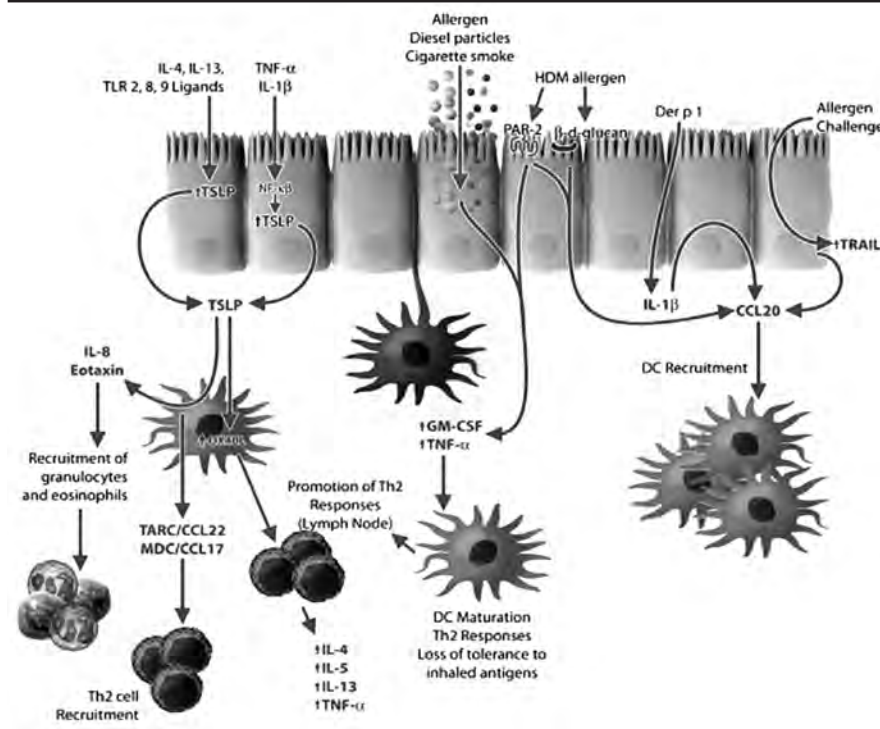
Экспрессия CD1a определяет другую популяцию миелоидных ДК, что также было продемонстрировано в легких человека. CD11c⁺CD1a⁺ ДК могут дифференцироваться в клетки Лангерганса эпителия, в то время как CD11c⁺CD1a⁻ миелоидные ДК восполняют запас миелоидных ДК в пре-

Эксперименты с очищенными популяциями ДК из хирургических образцов показали, что оба типа миелоидных ДК легких экспрессируют мРНК TLR (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 и TLR8) и продуцируют провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-8) в ответ на TLR2- и TLR4-лиганды. Хотя оба типа клеток также экспрессируют TLR3, специфические лиганды индуцируют высвобождение цитокинов только у BDCA-1⁺ легочных ДК (но не у BDCA-3⁺). Напротив, плазмоцитоидные ДК экспрессируют только TLR7 и TLR9. Плазмоцитоидные ДК выделяют провоспалительные цитокины в ответ на имиквимод (TLR7) и IFN-α – в ответ на CpG олигонуклеотиды (TLR9) [4].

МИГРАЦИЯ ДК В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования, проведенные в человеческой популяции, продемонстрировали аллерген-инду-

Рисунок 2. Взаимодействие ДК дыхательных путей и эпителиальных клеток, относящееся к патогенезу аллергической астмы [1]



цированную миграцию ДК в дыхательные пути. В одном из таких исследований были получены бронхиальные биоптаты пациентов с аллергической астмой (с сенсибилизацией более чем к одному аллергену) до и спустя 4–5 часов после локального воздействия клещей домашней пыли. Иммунофлуоресцентное окрашивание слизистой бронхов показало значительное увеличение числа CD1c+HLA-DR+ миелоидных ДК в ответ на воздействие аллергена. Одновременное снижение числа циркулирующих в крови CD11c+ миелоидных ДК позволило предположить, что данные клетки были привлечены в дыхательные пути из крови за счет аллергенной стимуляции [1].

В другом подобном исследовании увеличение числа миелоидных и плазматоидных ДК в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с аллергической астмой наблюдалось в течение 24 часов после аллергенной провокации (клещи домашней пыли, райграс и береза); одновременно отмечалось снижение числа ДК крови [1].

Еще одно исследование пациентов с астмой показало снижение CD11c+ ДК в крови через 3 часа после воздействия аллергенов амброзии или клещей домашней пыли [1].

В одном из исследований экспериментально вызванной астмы у мышей и крыс было зафиксировано 80-кратное увеличение числа миелоидных ДК в слизистой дыхательных путей и в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [5].

В другом исследовании с помощью метода проточной цитометрии были определены уровни циркулирующих миелоидных ДК 2 типа у здоровых людей (n=19), пациентов с астмией без астмы (n=18), пациентов с легкой атопической астмой (n=18) и пациентов со средней/тяжелой атопической астмой (n=16). В результате количество циркулирующих миелоидных ДК 2 типа было значительно ниже у пациентов с астмией по сравнению с груп-

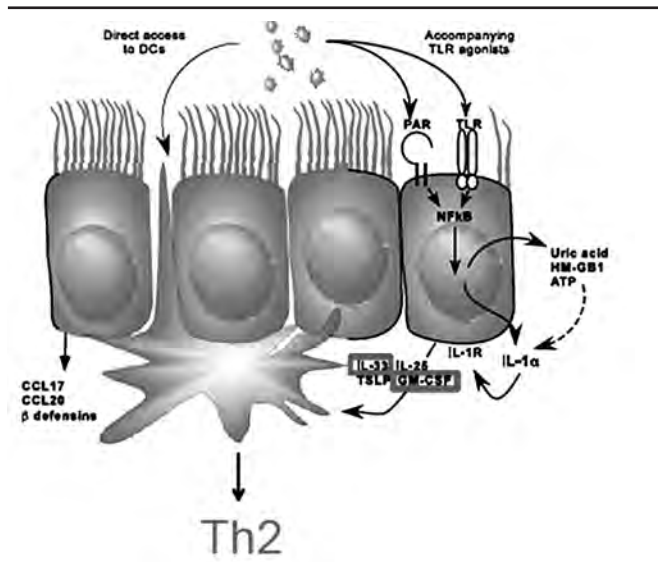
пой здорового контроля и у пациентов с астмой по сравнению с пациентами с астмией без астмы. По мере увеличения степени тяжести аллергии и астмы отмечалась тенденция к снижению уровня циркулирующих миелоидных ДК 2 типа. Наибольшие различия наблюдались между группой пациентов со средней/тяжелой атопической астмой ($430,78 \pm 48,91/\text{мл}$) и группой здорового контроля ($767,05 \pm 101,64/\text{мл}$, $p < 0,05$) [6].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДК С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Во время сенсибилизации и последующих контактов с аллергеном ДК активно взаимодействуют с расположенными рядом эпителиальными клетками, что играет потенциальную роль для модуляции воспалительных реакций на аллергены [1, 2].

ДК и эпителиальные клетки экспрессируют специфические поверхностные белки и цитокины, которые способны модулировать функцию друг друга. Взаимодействие между ними путем экспрессии и секреции таких белков, как тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), OX40-лиганд (OX40L), GM-CSF, CCL20 и др. (рисунок 2), спо-

Рисунок 3. Взаимодействие ДК и эпителиальных клеток при воспалительном процессе [2]



способствует продукции воспалительных цитокинов и активации воспалительных клеток [1].

Молекула межклеточной адгезии (ICAM), экспрессируемая эпителиальными клетками, может связываться с молекулой, ассоциированной с функцией лейкоцитов-1 (LFA-1), экспрессируемой незрелыми ДК. Эпителиальные клетки у пациентов с аллергическим ринитом и астмой экспрессируют повышенные уровни ICAM. Экспрессия ICAM эпителиальными клетками косвенно регулируется воспалительными цитокинами TNF- α и IL-1 или непосредственным действием бактерий и вирусов. Взаимодействие ICAM-1/LFA-1 способствует адгезии между ДК и Т-клетками, участвуя в индукции Th1-ответа. Другая молекула адгезии, которая может играть важную роль во взаимодействии ДК и эпителиальных клеток, – Е-кадгерин, она экспрессируется бронхиальными эпителиальными клетками и незрелыми ДК. Важно отметить, что для того, чтобы ДК покинули эпителий и направились в лимфатические узлы, необходимо снижение экспрессии Е-кадгерина [4].

Активация аллергенами паттерн-распознающих рецепторов на эпителиальных клетках (например, TLR4) или протеазой активированных рецепторов приводит к производству хемокинов и цитокинов эпителиального происхождения (рисунок 3), которые посредством ДК запускают Th2-иммунный ответ. Эпителиальные клетки и другие клетки врожденного иммунитета также создают

эндогенные сигналы опасности, к которым относится мочевая кислота, АТФ и др., способные оказывать подобное влияние на ДК [2].

В одном из исследований (случай–контроль) изучалась экспрессия бронхиальными эпителиальными клетками и миелоидными ДК 1 типа, полученными из мокроты человека, факторов транскрипции, связанных с Th2-типом иммунного ответа. Результаты исследования основывались на данных пациентов с легкой астмой ($n=13$) в сравнении с группой здорового контроля ($n=11$). У пациентов с астмой была повышена экспрессия мРНК TSLP, IL-33 и POSTN бронхиальными эпителиальными клетками ($p=0,001$, $p=0,05$ и $p=0,04$ соответственно) и мРНК OX40L и CCL17 миелоидными ДК 1 типа ($p=0,003$ и $p=0,0001$ соответственно). Отмечалась выраженная ассоциация экспрессии мРНК TSLP бронхиальными эпителиальными клетками с экспрессией мРНК OX40L миелоидными ДК 1 типа ($R=0,65$, $p=0,001$) и менее сильная ассоциация с экспрессией мРНК CCL17. Экспрессия мРНК IL-33 бронхиальными эпителиальными клетками была ассоциирована с экспрессией мРНК OX40L миелоидными ДК 1 типа ($R=0,42$, $p=0,04$); ассоциации с экспрессией мРНК CCL17 миелоидными ДК 1 типа установлено не было [7].

АКТИВАЦИЯ ДК В ОТВЕТ НА РАСПОЗНАВАНИЕ АЛЛЕРГЕНА

Обычно в ответ на ингаляцию большинства аллергенов развивается толерантность, и при хроническом воздействии аллергена воспаление не наблюдается. Лучше всего это демонстрируется в модели антигена овальбумина, при введении которого в дыхательные пути наивных мышей (не встречавшихся ранее с данным аллергеном) наблюдается толерантность к последующим введениям овальбумина. Поэтому в течение долгого времени механизм развития сенсibilизации к аллергенам оставался загадкой. Позже стало известно, что для активации ДК требуется сигнал опасности, который может находиться в самом аллергене либо в сопутствующем микробном окружении. Наиболее клинически значимые аллергены способны непосредственно активировать ДК или эпителиальные клетки [8]. Взаимодействие клещей домашней пыли с рецептором dectin-2 на мышинных ДК костномозгового

происхождения приводило к синтезу и высвобождению из ДК цистеиновых лейкотриенов. Кроме того, было показано, что аллергены, содержащие протеазы, активируют PAR-2 на легочных миелоидных ДК, что способствует аллергическому воспалению и гиперреактивности дыхательных путей [1].

Однако другие аллергены (например, экспериментальный аллерген овальбумин) не имеют каких-либо внутренних активирующих свойств. Активации ДК такими аллергенами могут способствовать загрязняющие молекулы или факторы окружающей среды (респираторные вирусы, аэрополлютанты). Piggott и соавт. показали, что низкий уровень агонистов TLR4 вместе с овальбумином побуждают ДК, способствуя их созреванию, к индукции Th2-ответа [8].

Пациенты с аллергией редко обладают гиперчувствительностью только к одному аллергену, поэтому предполагается, что сенсibilизация к одному аллергену способствует сенсibilизации к нескольким другим аллергенам, что может осуществляться за счет ДК. Используя мышиную модель, van Rijt и соавт. показали, что при хроническом воспалении, индуцированном одним антигеном (FBS белки), ДК легких способствовали Th2-воспалительным реакциям на другие потенциальные аллергены (OVA) несмотря на отсутствие предварительной сенсibilизации к ним [1].

МИГРАЦИЯ ДК В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Из слизистых легких ДК мигрируют в Т-зависимые зоны регионарных лимфатических узлов, где презентуют антигены Т-лимфоцитам и инициируют ответы Т-клеток. Миграция ДК осуществляется в ответ на градиент хемокинов CCL19 и CCL21, взаимодействующих с рецептором ДК CCR7, который экспрессируется после поглощения антигена. Показано, что CCR7-опосредованная миграция ДК в лимфатические узлы играет важную роль в поддержании равновесия между аллергическим ответом и толерантностью. В мышинной модели показано, что повышенная экспрессия CCR7 ДК костномозгового происхождения приводила к усилению миграции CD11c⁺ ДК в регионарные лимфатические узлы, что сопровождалось развитием симптомов астмы (включая повышение уровня IgE в сыворотке

крови и гиперреактивность дыхательных путей). Поэтому гиперэкспрессия CCR7 ДК может способствовать развитию аллергических реакций в легких. Однако в другой модели было показано решающее значение ДК в CCR7-опосредованной миграции нетоксичных антигенов в бронхиальные лимфатические узлы для развития толерантности к ним [1].

Другие рецепторы хемокинов также способствуют миграции ДК в лимфатические узлы. Это подтверждается исследованием, в котором у мышей с *plt*-мутацией, приводящей к нарушению передачи CCR7-сигналов, способность развития Th2-ответов на овальбумин была сохранена [1].

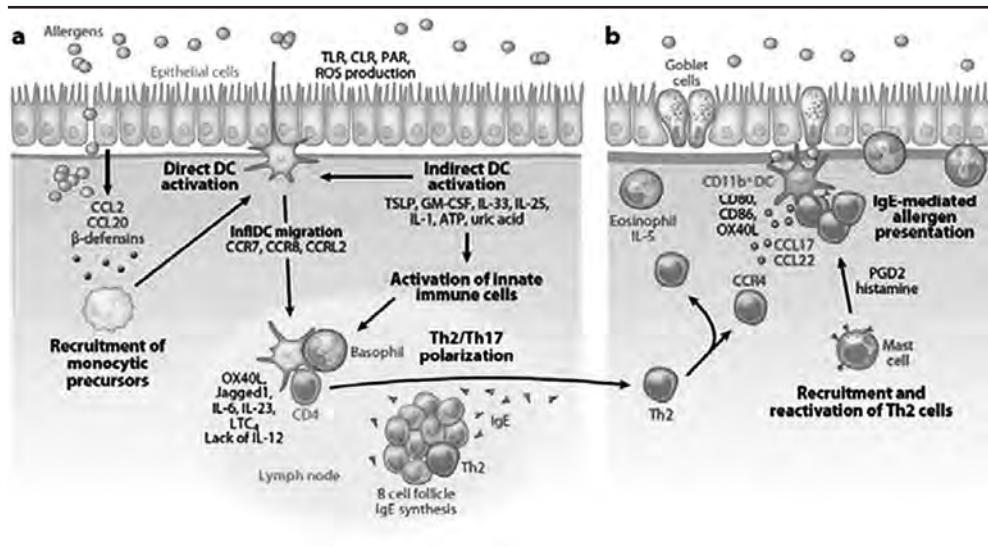
В мышинных моделях аллергической астмы показано, что экспозиция аллергенов клещей домашней пыли, как и овальбумина, индуцирует миграцию ДК легких в регионарные лимфатические узлы, которая происходит уже в первый день после ингаляционного воздействия аллергена. Ферментативная активность аллергенов, таких как цистеин-протеаза Der p 1 (*Dermatophagoides pteronyssinus*), вызывает разрушение плотных эпителиальных контактов, обеспечивая потенциальный механизм, с помощью которого CD103 ДК начинают миграцию в лимфатические узлы. Важность миграции ДК в лимфатические узлы для развития воспаления дыхательных путей была продемонстрирована в гуманизированной модели тяжелого комбинированного иммунодефицита у мышей. В этой модели ингибирование воспаления дыхательных путей, вызванного клещами домашней пыли, было аннулировано антителами к CCL19 [1].

После распознавания аллергена специфическими IgE тучные клетки вырабатывают гистамин, PGD2 и нейтральные протеазы. Было показано, что PGD2 замедляет миграцию ДК дыхательных путей к дренирующим лимфатическим узлам, что может привести к накоплению ДК в легких в ответ на действие аллергена [5].

ДК И ИНДУКЦИЯ TH2-ОТВЕТА

Существует множество потенциальных механизмов, приводящих к индукции Th2-ответа за счет ДК. Секреция IL-6, экспрессия OX40L и сигналы, опосредованные поверхностными клеточными молекулами (например, c-Kit и Notch ligand jagged-2), способствуют образованию Th2-клеток [1].

Рисунок 4. Роль ДК в воспалении и поляризации Т-клеток [2]



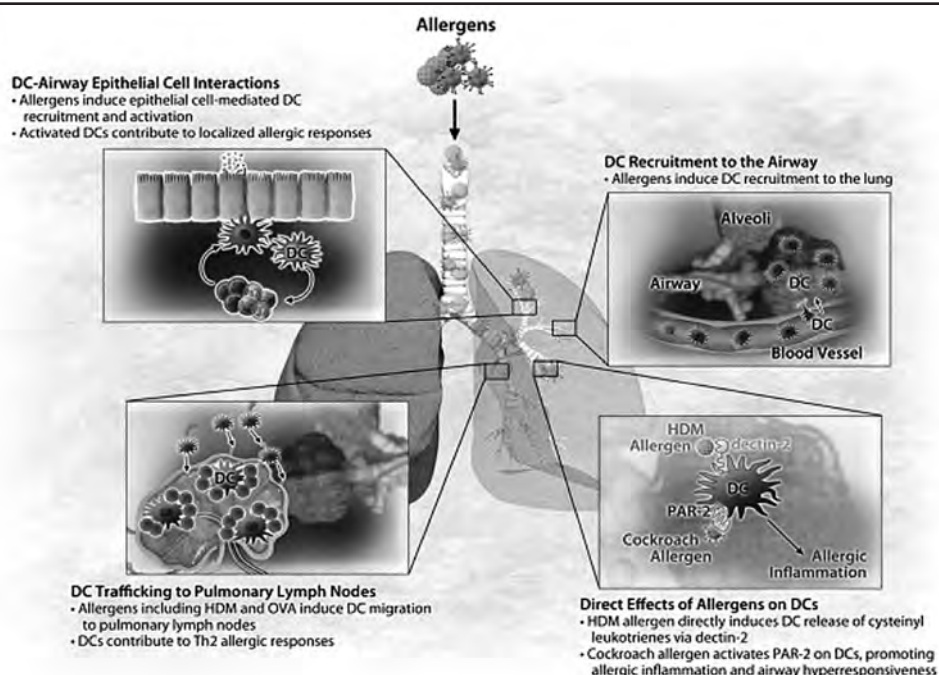
Активация ДК легких мышей под действием клещей домашней пыли является необходимым и достаточным условием для индукции Th2-сенситизации к клещам домашней пыли. ДК легких также играют решающую роль в развитии хронической фазы аллергического воспаления, продуцируя хемокины, которые привлекают другие воспалительные клетки в периферические ткани (рисунок 4). Кроме того, аллерген-специфические IgE и IgG1 путем стимуляции FcεRI и FcγRIII активируют ДК и, таким образом, усиливают Th2-иммунный ответ [2].

Миелоидные ДК дыхательных путей способны индуцировать Th2-ответ в медиастиальных лимфатических узлах. У мышей, которые в большом количестве экспрессируют TSLP в легких, активный Th2-ответ в дыхательных путях обусловлен ДК. В дыхательных путях пациентов с астмой количество TSLP повышено, и он может активировать миелоидные ДК для примирования наивных CD4 Т-клеток и их диф-

ференцировки в Th2-клетки. Было установлено, что Th2-«перекос», индуцированный TSLP-активированными ДК, зависит от OX40L (костимулирующая молекула, для которой показана решающая роль в развитии аллергического воспаления легких). Другие костимулирующие молекулы, экспрессируемые ДК, также могут играть решающую роль в развитии астмы. Во время эозинофильного воспаления дыхательных путей, особенно при контакте с Th2-клетками, повышается экспрессия CD40, CD80, CD86, индуцируемого костимулирующего лиганда и лиганда запрограммированной гибели-1 ДК легких [8].

Значение миелоидных ДК для вторичного иммунного ответа дополнительно подтверждается исследованием, в котором элиминация миелоидных ДК в момент аллергенного воздействия при-

Рисунок 5. Регуляция аллергического воспаления легких с помощью ДК (упрощенная схема, демонстрирующая локализацию ДК и их роль в развитии аллергических реакций, связанных с патогенезом астмы) [1]



вела к подавлению всех симптомов астмы, в том числе воспаления дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и бронхиальной гиперреактивности. После интратрахеального введения миелоидных ДК симптомы заболевания возникли вновь [8].

Для создания эффективного иммунного ответа ДК легких необходимо подавить регуляторные Т-лимфоциты, что, вероятно, осуществляется за счет синтеза IL-6, который противодействует CD4+CD25+ регуляторным Т-лимфоцитам. Регуляторные Т-лимфоциты, экспрессируя TGF- β и IL-10, регулируют воспаление дыхательных путей. В моделях астмы снижение экспрессии TGF- β усиливало симптомы заболевания. У мышей, лишенных фактора транскрипции RunX3, который участвует в передаче сигнала TGF- β , спонтанно возникли симптомы астмы, и значительно увеличилось число альвеолярных миелоидных ДК, имеющих зрелый фенотип с повышенной экспрессией МНС II, OX40L и CCR7. У мышей, устойчивых к индуцированной клещами домашней пыли астме и гиперчувствительности дыхательных путей, уменьшение числа регуляторных Т-лимфоцитов приводило к увеличению числа легочных миелоидных ДК с повышенной экспрессией МНС II, CD80 и CD86 и усилению способности стимулировать пролиферацию Т-клеток и продукцию Th2-цитокинов [8].

Также ДК высокоэффективны в рестимуляции Т-клеток памяти [1].

ДК И ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Доказательства того, что плазмоцитоидные ДК обеспечивают защиту от воспалительных реакций на нетоксичные антигены, были получены в мышинных моделях овалбумин-индуцированной астмы. De Neeg и соавт. показали, что элиминация плазмоцитоидных ДК во время ингаляции овалбумина привела к развитию симптомов астмы (включая эозинофилию дыхательных путей и синтез цитокинов Th2-клетками), в то время как адоптивный перенос плазмоцитоидных ДК мышам до развития сенсibilизации к овалбумину препятствовал развитию заболевания [1].

Было установлено, что количество плазмоцитоидных ДК в младенчестве имеет обратную корреляцию с частотой развития астмы в первые 5 лет жизни [3].

Возможный механизм, с помощью которого плазмоцитоидные ДК ингибируют аллергическое воспаление дыхательных путей, заключается в их способности вырабатывать большие концентрации IFN- α в ответ на стимуляцию вирусами или некоторыми антагонистами TLR. Следует подчеркнуть, что этот механизм был продемонстрирован в исследованиях не на человеке. Недавние *in vitro* исследования циркулирующих наивных CD4 Т-клеток у человека показали, что IFN- α блокирует Th2 через подавление GATA-3 (основного фактора транскрипции Th2). Кроме того, IFN- α блокирует секрецию IL-4, IL-5 и IL-14 Th2-клетками. Таким образом, *in vivo* плазмоцитоидные ДК могут оказывать тормозящее действие на развитие Th2-воспалительных реакций с помощью секреции IFN- α [1].

Отрицательный сигнал, который поступает от плазмоцитоидных ДК Т-клеткам и миелоидным ДК, может быть связан с высоким уровнем экспрессии лиганда запрограммированной гибели-1. Кроме того, плазмоцитоидные ДК могут синтезировать индоламин-2,3-диоксигеназу, которая обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении пролиферации Т-клеток и подавляет воспалительные заболевания дыхательных путей. Была продемонстрирована экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы CD11c+ ДК легких. Другое объяснение толерогенных свойств плазмоцитоидных ДК связано с их незрелым фенотипом, поскольку было установлено, что незрелые ДК могут активировать регуляторные Т-лимфоциты [8].

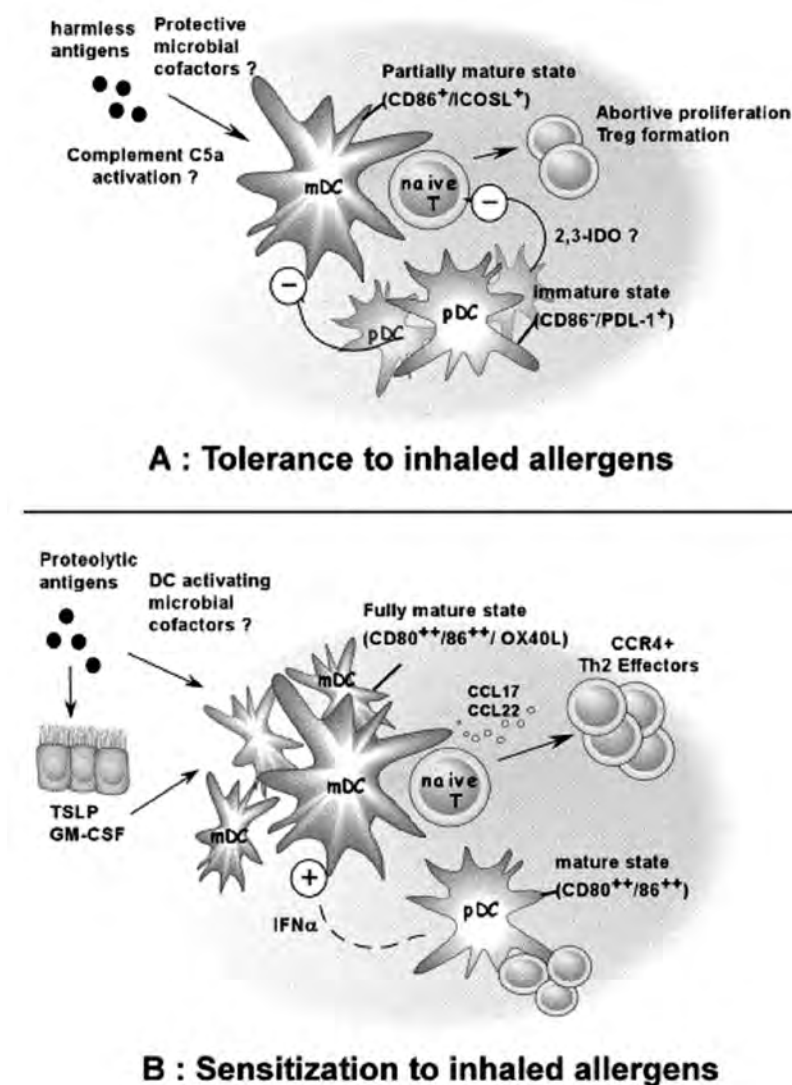
Толерогенная роль плазмоцитоидных ДК тонко связана с условиями антигенного воздействия и присутствующими патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. В стабильном состоянии плазмоцитоидные ДК играют толерогенную роль при аллергической астме; однако при наличии сигналов опасности и инфекционных агентов толерогенный эффект отменяется. Это подтверждается следующим исследованием: адоптивный перенос плазмоцитоидных ДК от сенсibilизированных доноров к сенсibilизированному реципиенту продемонстрировал тормозящее влияние на развитие аллергической астмы, вызванной клещами домашней пыли, в мышинных моделях. Но этот эффект был аннулирован, когда перенесенные плазмоцитоидные ДК были инфи-

цированы респираторным синцитиальным вирусом. Интересен тот факт, что *ex vivo* инфицированные респираторным синцитиальным вирусом плазмоцитоидные ДК человека экспрессируют более высокие уровни костимулирующей молекулы CD86 для Т-клеток и провоспалительного цитокина IL-8, что предположительно свидетельствует об их роли в запуске иммунного ответа, а не толерантности к присутствующему респираторному синцитиальному вирусу. Другое исследование показало, что в то время как инфицирование низкими дозами *Chlamydia pneumoniae* способствует сенсибилизации и развитию аллергической астмы, высокие дозы *Chlamydia pneumoniae* приводят к увеличению числа плазмоцитоидных ДК и регуляторных Т-лимфоцитов в легких и препятствуют сенсибилизации в мышинных моделях [3].

В одном из исследований отмечалось значительное снижение пролиферации Дер р 2-специфических Т-клеток и продукции Th2-цитокинов после активации Т-клеток пациентов с аллергией на клещей домашней пыли аутологичными Дер р 2-активированными ДК, инкубированными с IL-10. Данные Т-клетки были менее чувствительны к реактивации Дер р 2 и обладали способностью подавлять Дер р 2-специфические Th2-клетки. Таким образом, дифференцированные в присутствии IL-10 и активированные аллергеном ДК давали начало толерогенным ДК, которые индуцировали аллерген-специфические регуляторные Т-клетки 1 типа (Tr1-клетки) [9].

Если плазмоцитоидные ДК способствуют толерантности, а миелоидные – иммунному ответу, можно предположить, что баланс между этими

Рисунок 6. Иммунная регуляция ДК в легких



В обычных условиях (рисунок А) при отсутствии каких-либо сигналов опасности ингаляционные антигены захватываются миелоидными и плазмоцитоидными ДК легких, которые переносят антиген в медиастинальные лимфатические узлы. Здесь частично зрелые миелоидные ДК генерируют кратковременный сигнал для деления антиген-специфических Т-клеток, но их дифференцировки в эффекторные клетки не происходит, и они погибают. Также некоторые Т-клетки могут дифференцироваться в регуляторные Т-лимфоциты. Плазмоцитоидные ДК в дренирующих лимфатических узлах влияют на генерацию Т-эффекторных клеток, вероятно, создавая отрицательные сигналы (индолламин-2,3-диоксигеназа и лиганд запрограммированной гибели-1) для Т-клеток и миелоидных ДК. Также плазмоцитоидные ДК активируют регуляторные Т-лимфоциты. При воспалительных заболеваниях (рисунок В) миелоидные ДК прибывают в дренирующие лимфатические узлы в виде полностью зрелых клеток. Антиген-специфические Т-клетки подвергаются пролиферации, генерируя эффекторные клетки. С другой стороны, плазмоцитоидные ДК также приобретают зрелый фенотип и приводят к дифференцировке антиген-специфических Т-клеток в эффекторные клетки [8].

популяциями четко контролируется. Например, воздействие Flt-3 лиганда (цитокин, который вызывает дифференцировку плазматоидных ДК) на сенсibilизированных мышей уменьшает все симптомы астмы. Kohl и соавт. продемонстрировали, что блокада рецептора анафилатоксина C5a при первичной иммунной реакции на клещей домашней пыли или овалбумин позволяет значительно улучшить Th2-ответ путем преимущественной активации миелоидных, а не плазматоидных ДК [8].

ДК И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В одном из исследований пациентов с аллергическим ринитом изучались различные характеристики ДК слизистой носа и кожи и способность ДК крови секретировать цитокины и обеспечивать ответы CD4 Т-клеток после местного воздействия аллергена *in vivo*. В результате было установлено, что у пациентов с аллергическим ринитом местное воздействие аллергенов приводит к увеличению числа плазматоидных и миелоидных ДК в слизистой носа (спустя 8 часов) и в коже (спустя 8–48 часов). Полученные данные свидетельствуют о том, что при аллергическом рините наблюдаются не только локальные, но и системные изменения ДК. В слизистой носа и в коже были обнаружены дефекты IL-10 и IFN- α . Также отмечалось снижение экспрессии IL-10 и IL-12 миелоидными ДК крови. Способность активированных плазматоидных ДК синтезировать IFN- α и провоцировать выработку IL-10 CD4 Т-клетками при аллергическом рините была снижена, тогда как миелоидные ДК способствовали дифференцировке Th2- и Th17-лимфоцитов [10].

Jan Klein и соавт. показали, что у пациентов с симптомами круглогодичного аллергического ринита количество миелоидных ДК (CD11c+/MHCII+) в эпителии и собственной пластинке слизистой носа выше, чем в группе здорового контроля. Более того, данные ДК имели более активный (CD86+) фенотип и были найдены в непосредственной близости от Т-лимфоцитов. Авторы объясняют различия в численности ДК между пациентами с круглогодичным аллергическим ринитом и здоровыми людьми постоянным воздействием значимого аллергена, вызывающего персистирующее воспаление [4].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДК

Изучение применения топических кортикостероидов у пациентов с астмой и аллергическим ринитом показали прямую корреляцию между уменьшением количества и снижением функции ДК дыхательных путей и клинической эффективностью данных препаратов [5]. Следует отметить, что ингаляционные кортикостероиды приводят к значительному уменьшению числа ДК в слизистой бронхов [1].

Рассмотрение астмы в качестве «эпителиальной болезни» позволит создать важные терапевтические стратегии, направленные на повышение устойчивости дыхательных путей к ингаляционным аллергенам, что помещает ДК в центр внимания в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Например, специфическое блокирование TSLP или IL-25 на поверхности респираторного тракта может изменить Th2-ответ дыхательных путей на аллергены, обусловленный ДК. Поскольку генерализованное блокирование хемоаттрактанта ДК CCL20 может быть потенциально опасным из-за возможного ингибирования реакций ДК на патогены, воздействие на специфические рецепторы, используемые аллергенами для усиления секреции CCL20 эпителиальными клетками, может быть более предпочтительным. В качестве примера можно привести специфическое ингибирование PAR-2 или рецепторов к β -D-глюкану на эпителиальных клетках для предотвращения секреции CCL20, обусловленной клещами домашней пыли. Однако такое ингибирование потенциально способно привести к срыву индукции толерантности к ингаляционным аллергенам. Поэтому более привлекательной стратегией является блокирование сигналов ДК, ведущих к Th2-воспалению. Например, селективное ингибирование секреции CCL22 и CCL17 (основных аттрактантов Th2-клеток в легких) может способствовать более точному блокированию Th2-аллергического ответа [1].

Открытие факта, что воздействие аллергена приводит к увеличению внеклеточной АТФ, способствующей впоследствии ДК-обусловленному Th2-ответу в дыхательных путях, свидетельствует о том, что ингаляция антагонистов пуринергических рецепторов может оказывать терапевтический эффект у пациентов с аллергической астмой

благодаря прерыванию связывания АТФ с пуриnergическими рецепторами на ДК [1].

Открытие роли TLR4 в распознавании эпителиальными клетками клещей домашней пыли и, как результат, активации ДК привело к исследованию в мышинной модели астмы, вызванной клещами домашней пыли, внутрилегочного антагониста TLR4. Блокирование TLR4 продемонстрировало снижение эозинофилии дыхательных путей и подавление бронхиальной гиперреактивности у мышей, чувствительных к клещам домашней пыли. Агонисты TLR, которые специфически активируют и, вероятно, усиливают функцию плазматоидных ДК у пациентов с аллергической астмой, также имеют потенциальную терапевтическую значимость [1].

Поскольку омализумаб продемонстрировал многообещающие перспективы в уменьшении чувствительности ДК и других клеток к аллергенам путем снижения уровня IgE, дополнительные способы снижения уровня IgE или ингибирования взаимодействия IgE с рецепторами на ДК, возможно, способны привести к такому же благоприятному эффекту [1].

Таким образом, дальнейшее изучение популяций ДК дыхательных путей и их функций позволит открыть новые факты, касающиеся патогенеза аллергических заболеваний дыхательных путей, что обеспечит создание новых эффективных терапевтических и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gill M.A. *The role of dendritic cells in asthma* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129:889–901.
2. Lambrecht B.N. *Global atlas of allergy Dendritic cells* // *Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014:45–47.
3. Maazi H., Lam J., Lombardi V. et al. *Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma* // *Allergy*. 2013 June;68(6):695–701.
4. Tongeren J. Van, Reinartz S.M., Fokkens W.J. et al. *Interactions between epithelial cells and dendritic cells in airway immune responses: lessons from allergic airway disease* // *Allergy*. 2008 September;63(9):1124–1135.
5. Lambrecht B.N. *Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response* // *Allergy*. 2005 March;60(3):271–282.
6. Dua B., Smith S., Kinoshita T. et al. *Myeloid dendritic cells type 2 in allergic asthma* // *Allergy*. 2013 October;68(10):1322–1326.
7. Bleck B., Kazeros A., Bakal K. et al. *Coexpression of type 2 immune targets in sputum-derived epithelial and dendritic cells from asthmatic subjects* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 September;136(3):619–627.
8. Hammad H., Lambrecht B. N. *Recent progress in the biology of airway dendritic cells and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 August;118(2):331–336.
9. Pacciani V., Gregori S., Chini L. et al. *Induction of anergic allergen-specific suppressor T cells using tolerogenic dendritic cells derived from children with allergies to house dust mites* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 March;125(3):727–736.
10. Pilette C., Jacobson M.R., Ratajczak C. et al. *Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis* // *Allergy*. 2013 March;68(3):312–321. ■

Лазерное излучение и его влияние на иммунную систему

Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Laser radiation and its effects on the immune system
E.G. Asiryán, P.D. Novikov

This review article presents the main types of laser light that are used in medicine. The authors set out

information about the penetrating power of this physical factor. The paper summarizes data on the response of immune system cells, as well as factors of nonspecific and specific resistance under the influence of laser

radiation. The author analyzes the information available in the literature on the effects of laser radiation on the organs of the immune system or of the projection area on the skin that are recommended in the treatment of various diseases to enhance "immunotropic." The data will help to better understand the role of this physical factor and the possibility of its use in immuno-correction in various pathological conditions.

В настоящее время, согласно литературным данным, доказана способность более чем 20 видов немедикаментозных воздействий корректировать иммунные нарушения при различных заболеваниях. Одним из таких методов, широко используемых в медицинской практике, является лазерное излучение, в основе которого лежат разнообразные эффекты монохроматического облучения на различные стороны жизнедеятельности организма [1]. Эффект его взаимодействия с биологическими тканями основан на поглощении и трансформации ими энергии лазерного луча, при этом происходит ускорение репаративных процессов, реализуются различные эффекты, в том числе, и иммуномодулирующий [2]. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) успешно используется для коррекции иммунных нарушений и достижения клинического эффекта у пациентов с различными заболеваниями. Положительные результаты установлены при использовании лазеротерапии при остеомиелите, нейродермите, бронхиальной астме, хронических неспецифических заболеваниях легких и другой патологии [3, 4].

Иммунокоррекция физическими факторами может оказаться вынужденным или даже единственным способом устранения иммунологических нарушений [3]. Это связано с тем, что в ряде случаев необходимо ограничить использование лекарственных средств, например при наличии сопутствующей патологии, лекарственной аллергии, тахифилаксии, развитии побочных эффектов. Таким образом, рациональное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, включение в лечебно-реабилитационную программу средств физиотерапии позволит снизить медикаментозную нагрузку и улучшить состояние пациента [5–7].

В то же время существует необходимость в дальнейшем изучении иммунологических меха-

низмов действия лечебных физических факторов, что позволит дифференцированно использовать их при различных заболеваниях, протекающих с нарушениями в системе иммунитета, а также иммунодефицитных состояниях [3, 8].

ВИДЫ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРОНИКАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ

Лазерное излучение является электромагнитным излучением оптического диапазона [9]. Для данного физического фактора, как для любого другого, характерны общие принципы лечебного воздействия. Малые дозы излучения вызывают стимулирующий эффект, средние дозы способны улучшать микроциркуляцию, оказывать обезболивающее действие, повышенные – противовоспалительное, тормозящее действие. Негативное влияние, приводящее к обострению патологического процесса, наблюдается при использовании больших доз [10].

Выделяют две группы лазеров в зависимости от мощности генерируемого излучения: низкоинтенсивные и высокоинтенсивные. Первые дают мощность светового потока порядка милливатт (мВт), вторые – порядка ватт (Вт). Терапевтическими считают лазерные установки с мощностью ниже 1 Вт, так как при воздействии на живую ткань излучение такой мощности не вызывает фотодеструкции [11].

По характеру генерируемого излучения различают лазеры непрерывного действия и импульсные лазеры [11]. Коррекция иммунного статуса является одной из важнейших точек приложения низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения [12]. Для лазеров данного типа доза прямо пропорциональна частоте следования импульсов, так как она определяет среднюю мощность. Однако на конечный результат влияют такие параметры, как длина волны, режим работы, мощность, время экспозиции, частота, методика. При последовательном и правильном выборе всех параметров в совокупности, можно говорить о прогнозируемости получаемого результата от лазерного воздействия [13, 14].

В физиотерапии, как правило, применяют плотности потока мощности лазерного излучения от 0,5 до 50 мВт/см². Рекомендуется общая длительность процедуры не более 20–30 мин, продолжительность облучения одного поля от несколь-

ких секунд до 5–10 мин [15]. Дозы лазерного излучения, которые применяют для терапевтических целей, не должны превышать 10 Дж/см² [16, 17].

Согласно данным, представленным в ряде исследований, доза облучения 0,5 Дж/см² вызывает стимуляцию репаративных процессов в поврежденных тканях. При дозе облучения 1–2 Дж/см² наблюдается обезболивающее, седативное действие, улучшение микроциркуляции. Противовоспалительное действие наблюдается при дозе облучения 2–3 Дж/см² [10].

Следует обратить внимание, что эффект вызывает только оптимальная доза НИЛИ. При уменьшении или увеличении дозы в достаточно узком диапазоне эффект уменьшается или отсутствует. Это является принципиальным отличием данного вида излучения от других методов фототерапии, где зависимость от дозы часто носит нарастающий характер [18].

Одной из важных характеристик, которые необходимо учитывать в медицинской практике, является проникающая способность лазерного излучения. НИЛИ с различной длиной волны характеризуются различной проникающей способностью, что определяет возможность взаимодействия со специфическими акцепторами, расположенными в различных клеточно-тканевых образованиях и имеющими особое микроокружение [19].

В лечебной практике применяются главным образом лазеры красного и инфракрасного спектров излучения [10]. Проникающая способность He-Ne-лазерного излучения, имеющего рабочую длины волны 632,8 нм, составляет несколько миллиметров. Свет He-Ne-лазера находится в спектре полосы поглощения красного света, хорошо поглощается гемоглобином, обладает высокими биостимулирующими свойствами, в том числе и при внутривенной лазеротерапии. Следует отметить, что He-Ne-лазерное излучение быстро рассеивается в тканях, в связи с чем малоэффективно при наружном воздействии на внутренние органы. Эффект при этом может быть чисто рефлекторным [11, 15]. Таким образом, лазеры красного спектра (0,63–0,69 мкм) применяются для воздействия на слизистые оболочки, кожные покровы и ткани, близко к ним прилежащие, при поверхностных патологических процессах [10].

Проникающая способность лазеров инфракрасного спектра излучения (ИК-лазер) с длиной волны 850–890 нм составляет 7–8 см. Данный вид излучения меньше отражается от тканей и, преломляясь на границе сред рассеивания, поглощается. При использовании импульсного излучения этого светового диапазона наблюдается более выраженный лечебный эффект. Импульсный режим позволяет достичь достаточно высокой интенсивности лазерного излучения. Следует отметить, что глубокому проникновению излучения в ткани способствует такая особенность ИК-лазерного излучения, как резонансное поглощение излучения биотканями [11]. Таким образом, инфракрасный диапазон лазерного излучения (0,8–0,95 мкм) является универсальным для воздействия на глубоколежащие ткани и органы. В рефлексотерапии используют лазеры как красного (0,63–0,69 мкм), так и инфракрасного (1,2–1,3 мкм) спектра [10].

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Изменять иммунологическую реактивность организма путем непосредственного воздействия на лимфоидную ткань или опосредованно через нервную и эндокринную системы способны физические факторы как источники энергии [15, 20]. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на иммунологические показатели зависит от исходных значений и носит ярко выраженный модулирующий характер. При низком исходном уровне показателя ответная реакция характеризуется увеличением последнего до средних величин. Снижение показателя на фоне лазерного излучения наблюдается при фоновых данных, близких к верхней границе нормы [1].

В конце 80-х годов прошлого столетия началось изучение реакций клеток иммунной системы на действие различных видов низкоэнергетического лазерного излучения. Данный тип лазерного излучения является неспецифическим биостимулятором репаративных и обменных процессов в различных тканях, изменяет уровень перекисного окисления, обладает антиоксидантным и стабилизирующим эффектом на мембраны клеток [9, 21].

В ряде исследований указывается, что в качестве первичного действующего фактора НИЛИ в биологических объектах выступает термодинами-

ческий сдвиг, т.е. возникает локальный градиент температур. Это приводит к высвобождению ионов кальция из депо с последующей активацией кальцийзависимых биохимических и физиологических процессов. Направленность этих ответных реакций может быть неоднозначной, что зависит от дозы и локализации воздействия, а также исходного состояния организма. После прекращения действия НИЛИ развиваются вторичные ответные реакции организма [18, 22, 23].

В экспериментальных исследованиях установлено, что под влиянием данного типа излучения наблюдается активизация процессов в лимфоидной ткани [24, 25]. Предполагается, что в организме присутствуют специфические рецепторы, ответственные за восприятие информации физических факторов, в анализе которой основная роль принадлежит иммунной системе [9]. В тканях животных и человека фотоакцепторами красного излучения являются молекулы ДНК (максимум поглощения на длине волны 0,620 мкм), цитохром оксидазы (0,600 мкм), цитохрома (0,632 мкм), супероксиддисмутазы (0,630 мкм), каталазы (0,628 мкм). Излучение ближнего инфракрасного диапазона поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот (0,820 мкм). Красное и инфракрасное излучения поглощаются также кислородом [10].

На основании анализа исследований о влиянии лазерного излучения на иммунокомпетентные клетки можно сделать вывод, что основными точками приложения фактора являются поверхностная мембрана клетки с ее рецепторами, клеточные центросомы и ферменты гексозомонофосфатного шунта, что и обуславливает иммуномодулирующий эффект этого излучения [3, 26].

Под влиянием лазерного излучения наблюдается активация ядерного аппарата, системы ДНК–РНК–белок, происходит стимуляция биосинтетических процессов в основных ферментных системах, увеличение поглощения тканями кислорода, активизация образования макроэргов (АТФ). В результате этого повышается митотическая активность клетки, активируются процессы размножения, а также внутри- и внеклеточной физиологической и репаративной регенерации [19].

Внутривенное лазерное облучение крови повышает продукцию активных форм кислорода в крови [27].

Изменение пространственной организации хондриома является непосредственной реакцией лимфоцитов на лазерное воздействие, вызванное повышением уровня энергетического обмена. В то же время установлен избирательный эффект излучения He-Ne-лазера на транскрипционную функцию Т-лимфоцитов по сравнению с В-лимфоцитами [16, 28, 29].

Повышение функционального потенциала Е-рецепторов на Т-лимфоцитах наблюдается под воздействием инфракрасного лазерного излучения, что свидетельствует о его стимулирующем влиянии на экспрессию данного типа рецепторов. Следует отметить, что при увеличении дозы облучения вдвое наблюдалась тенденция к угнетению рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток [30].

Активизация факторов неспецифической и специфической резистентности наблюдается под воздействием лазерного излучения малой интенсивности. Наблюдают активацию белков системы комплемента, интерферонов, лизоцима, повышение фагоцитарной активности клеток [31].

Помимо этого, выявлено определенное воздействие на специфические иммунные реакции, а также антителообразующие клетки, иммуноглобулины, особенно классов G и A, Т-лимфоциты, их регуляторные субпопуляции, В-клетки и др. [1]. Установлено прямое стимулирующее влияние НИЛИ на количество и функцию иммунокомпетентных клеток [1]. Воздействие лазерным излучением на клетки крови человека *in vitro* способствует повышению функциональной активности Т-лимфоцитов [16]. Лазерный свет усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и других лейкоцитов, синтез иммуноглобулинов [12, 15, 31].

Однако установлено, что данный вид облучения оказывает различное действие на Т-хелперы и Т-супрессоры, а также модулирующий эффект на реакцию смешанных культур лимфоцитов [3, 32]. Обнаружены низкое реагирование на данное воздействие хелперно-индукторных клеток и более выраженная стимуляция Т-супрессоров [1]. В литературе имеются данные об активизирующем влиянии лазерного излучения видимой и инфракрасной области спектра на тучные клетки [3, 33].

При воздействии такого излучения возрастает функциональная активность мононуклеарных фагоцитов, снижается активность кислородзави-

симого метаболизма и накопительной способности нейтрофильных гранулоцитов [12].

При изучении ряда работ, посвященных действию НИЛИ зеленого, красного и инфракрасного диапазона длины волн на реакцию культур клеток, следует отметить наличие дозозависимого модулирующего эффекта на экспрессию генов и продукцию цитокинов клетками *in vitro* [34]. Доза 18,9 Дж/см² вызывала увеличение продукции цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-2, ФНОα, ИФН-γ, тогда как при дозе 37,8 Дж/см² выявлялось снижение их уровня по сравнению с контролем [35].

Согласно литературным данным, при ряде заболеваний наблюдается положительная динамика уровня цитокинов под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения. НИЛИ способствует снижению уровня ИЛ-4 и увеличению ИФН-γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови, а также снижению уровня IgE в сыворотке крови. Данный вид излучения может регулировать Th1/Th2 дисбаланс, наблюдающийся при бронхиальной астме, что может использоваться в лечении данного заболевания [36].

При ежедневном местном использовании лазерного облучения паравертебрально на уровне II-IV грудных позвонков в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой наблюдалась нормализация таких показателей иммунной системы, как количество Т-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, IgA, значимое снижение уровня тяжелых иммуноглобулинов класса М, достигших уровня здоровых детей [1].

У детей, страдающих бронхиальной астмой, наблюдаются значительные нарушения клеточного, гуморального и местного иммунитета. Установлено, что НИЛИ оказывает гипосенсибилизирующее и иммунокорригирующее действие. Наблюдается повышение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, их функциональной активности, увеличение содержания сывороточного и секреторного IgA. Восстанавливается функциональная активность В-звена иммунитета, происходит рост показателей аффинитета и содержания IgA и IgG, а также снижение уровня IgM и IgE, более выраженное под действием красного непрерывного НИЛИ. У детей наблюдается полная нормализация или тенденция к нормализации цитопатологических показателей, улучшение структурных свойств мерцательных клеток, фаго-

цитоза, регенераторный сдвиг в структуре ядерных клеток [37–39].

Значительные возможности терапевтического действия лазерного излучения, отсутствие побочных реакций и отрицательных последствий, а также возможность комбинированного воздействия выделяют этот метод лечения бронхолегочной патологии у детей среди других физических факторов [39].

Низкоуровневая лазерная терапия 50 мВт эффективна в модуляции медиаторов воспаления (ИЛ-1 бета, ИЛ-6) и воспалительных клеток (макрофагов и нейтрофилов), уровень которых коррелировал с гистологическими изменениями и динамикой воспалительного процесса при остеоартритах [40]. Включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больных хроническим вирусным гепатитом сопровождается нормализующим действием на систему цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα, что повышает эффективность терапии и способствует скорейшему затиханию симптомов заболевания [41].

НИЛИ способствует уменьшению продукции Th2-цитокинов, а также приводит к снижению активности аллергического воспаления в экспериментальной модели аллергической бронхиальной астмы у мышей [42].

Комплексная терапия пациентов с хроническим пиелонефритом с включением магнитно-лазерной терапии приводит к восстановлению нормального содержания иммуноглобулинов IgG, IgA, а также к нормализации показателей клеточного иммунитета, уровня CD3, CD8, CD95, CD4. В процессе лечения установлено снижение до нормы уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα [43].

В ряде исследований показано, что устранение иммунных расстройств совпадает и с улучшением клинического состояния пациентов, что подтверждает высокую иммунокорригирующую направленность сочетания медикаментозных методов с низкоинтенсивным лазерным облучением [30].

ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНЫ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

В ряде исследований изучается воздействие физиотерапевтических агентов на органы системы иммунитета или зоны их проекции на коже, что

рекомендуют использовать в лечении различных заболеваний для усиления «иммуотропности» [31]. Воздействие на проекции иммунокомпетентных органов используется при различных иммунодефицитных состояниях, так как установлено, что НИЛИ влияет как на гуморальные, так и на клеточные компоненты иммунной системы, однако направленность воздействия может меняться в зависимости от очень многих факторов. Выбор методики достаточно индивидуален для каждого заболевания [44, 45].

У пациентов с нейроаллергодерматозами иммунокорригирующее действие инфракрасной лазеротерапии при воздействии на область вилочковой железы обусловлено относительным и абсолютным повышением доли популяции Т-супрессоров и соответственным снижением Т-хелперов, что оказывает положительное воздействие на патологический процесс [46].

При воздействии на кожу лазерным излучением, кроме местных реакций, афферентная импульсация с кожных и мышечных нервных рецепторов формирует через сегментарно-метамерные связи реакции внутренних органов и окружающих тканей, а также генерализованные реакции всего организма. При этом наблюдается активация желез внутренней секреции, клеточного и гуморального иммунитета и репаративных процессов [10].

При однократном облучении проекции тимуса и селезенки в дозе 1,5 Дж/см² концентрация клеток в этих органах у белых мышей увеличилась. Однако следует отметить, что при таком же облучении в дозе 3 Дж/см² в течение 5 дней наблюдалось незначительное подавляющее действие гелий-неонового лазера на концентрацию клеток тимуса и селезенки [3].

При изучении влияния ближнего инфракрасного лазерного света на антителогенез при воздействии на проекцию тимуса и селезенки после иммунизации эритроцитами барана установлено, что однократное воздействие на область тимуса не изменяло антителогенеза независимо от частоты импульсов лазерного излучения. Однако после 3–5 процедур наблюдалось некоторое снижение продукции антител. Наиболее выраженная стимуляция антителогенеза наблюдалась к 15-му дню после завершения воздействия при средней частоте следования импульсов. Сходные изменения

отмечены при воздействии лазером на область селезенки [3, 47].

Воздействие низкоэнергетическим лазерным излучением инфракрасного диапазона при дозах 0,08–2,1 Дж на область надпочечников и транскраниально оказывало выраженный иммунодепрессивный эффект. У людей малые дозы лазерного излучения различной длины волны могут приводить к снижению в сыворотке крови уровня некоторых иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов в периферической крови [8].

Местное воздействие инфракрасного низкоэнергетического лазерного излучения на область тимуса и щитовидной железы вызывает повышение уровня α1-тимозина и Т-клеток [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лазеротерапии расширяет возможности коррекции и ликвидации иммунных нарушений, возникающих при различных патологических состояниях. Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает влияние на многочисленные факторы неспецифической резистентности, в частности на лизоцим, систему комплемента, фагоцитоз, интерферон. В то же время данный физический фактор оказывает определенное воздействие на специфические иммунные реакции, вызывая динамику антителообразующих клеток, иммуноглобулинов класса G и A, Т-лимфоцитов, В-клеток и т.д. Импульсное лазерное излучение красной части спектра оказывает положительное влияние на клеточный и гуморальный иммунитет, повышает активность деления иммунокомпетентных клеток, способствует увеличению числа ранее сниженных Т- и В-лимфоцитов, восстановлению их функциональной активности [1, 12, 39]. Следует также отметить, что лазерное излучение влияет на морфологический состав периферической крови [1].

Согласно литературным данным, лазерная терапия является одним из немедикаментозных способов лечения, который может использоваться одновременно с медикаментозной терапией для усиления действия лекарственных средств, что позволит значительно снизить их дозу [6, 48, 49].

В то же время лазерное излучение, как метод лечения, является безболезненным и комфортным способом терапии и реабилитации пациентов, приводящий к сокращению в 2–3 раза сроков

выздоровления, не вызывая аллергических реакций, привыкания и побочного действия [7, 9]. Следует отметить, что нет сведений об отдаленных отрицательных последствиях применения этого физического фактора, что дает широкие возможности для его применения при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунологическими нарушениями [1, 31]. Однако механизм иммуномодулирующего действия лазерного излучения до конца не установлен и продолжает изучаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земсков А.М. Немедикаментозная иммунокоррекция – М.: Национальная академия микологии, 2002. – 264 с.
2. Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П. [и др.]. Лазеротерапия в пульмонологии // Пуль-монология. 2000;4:11–17.
3. Улащик В.С. Иммуномодулирующее действие лечебных физических факторов // Медицинские новости. 2006;11:8–13.
4. Luchhagen O., Bergqvist P. Physiotherapy in asthma using the new Lotorp method // Complement Ther Clin Pract. 2014;20(4):276–279.
5. Малявин А.Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. 2000;4:36–43.
6. Lio P.A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis // Curr Allergy Asthma Rep. – 2013;13(5):528–538.
7. Bruurs M.L., van der Giessen L.J., Moed H. The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature // Respir Med. 2013;107(4):483–94.
8. Гринзайд М.И. Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: пособие для врачей. – Пятигорск, 1996. – 217 с.
9. Улащик В.С. Основы общей физиотерапии – Минск.: Книжный дом, 2008. – 640 с.
10. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия (2-е изд. испр. и доп.) – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 608 с.
11. Низкоинтенсивные лазеры в клинической практике / Под ред. И.Г. Ляндерса. – Минск., 1998. – 230 с.
12. Никитин А.В., Москвин С.В., Телегин А.А. Применение низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красной части спектра в терапии хронического обструктивного бронхита // Лазерная медицина. 2001; 5(1):16–18.
13. Москвин С.В. Нужен ли расчет дозы для лазерной терапии? // Нелекарственная медицина. 2012;3:138–139.
14. Москвин С.В. О некоторых заблуждениях, мешающих развитию лазерной терапии // Уральский медицинский журнал. 2013;01(106):119–121.
15. Смирнова А.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. Иммунофизиотерапия бронхиальной астмы // Рецепт. 2011;1(75):67–78.
16. Мартынов А.И. Модулирующее действие факторов преимущественно физической природы на иммунную систему человека и животных (часть 1) // Российский аллергологический журнал. 2014;4:3–11.
17. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека / Эфферентная медицина. – М.: НИИФХМ, 1994. – С. 23–25.
18. Москвин С.В. О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012;3:42–45.
19. Гафиятуллина Г.Ш., Омельченко В.П. Физиотерапия : учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 280 с.
20. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология : руководство. – М.: Мед. лит., 2009. – 464 с.
21. Souza N.H., Marcondes P.T., Albertini R. [et al.]. Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages // J Photochem Photobiol B. 2014;5(130):327–336.
22. Москвин С.В. Современный этап развития лазерной терапии // Нелекарственная медицина. 2012;3:140–141.
23. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Сер. Эффективная лазерная терапия. Т. 2. – М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 896 с.
24. Karu T.I., Pyatibrat L.V., Moskvina S.V. [et al.]. Elementary processes in cells after light absorption do not depend on the degree of polarization: implications for the mechanisms of laser phototherapy // Photomedicine and Laser Surgery. 2008;26(3):76–80.

25. Кару Т.И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии // Низкоинтенсивная лазеротерапия: Сб. научн. тр. / Под ред. С.И. Москвина, В.А. Буйлина. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 2000. – 71–95с.
26. Karu T.I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation // *Photochem. Photobiol.* 2008;84:1091–1099.
27. Farkhutdinov U.R. Intravascular laser irradiation of blood in the treatment of patients with bronchial asthma // *Ter Arkh.* 2007;79(3):44–48.
28. Мантейфель В.М., Кару Т.И. Снижение компактизации конденсированного хроматина в лимфоцитах человека под влиянием низкоинтенсивного излучения He-Ne-лазера // *Известия РАН. Сер. Биология.* 2009;6:654–661.
29. Hu W.P., Wang J.J., Yu C.L. [et al.]. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria // *J. Invest. Dermatol.* 2007;127:2048–2057.
30. Зубкова С.М. Сравнительный анализ биологического действия микроволн и лазерного излучения // *Вопр. курортологии.* 1996;6:31–34.
31. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
32. Inoue K., Nishioka J., Hukuda S. Altered lymphocyte proliferation by low dosage laser irradiation // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1989;7:521–523.
33. Solah, O., Saged, E., Dysan, M. // *Lasers Surg. Med.* – 1990;10:559–568.
34. Peplow P.V., Chung T.Y., Ryan B. [et al.]. Laser photomodulation of gene expression and release of growth factors cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies // *Photomed. Laser. Surg.* 2011;29:285–304.
35. Funk J.O. Helium-neon laser irradiation induces effects on cytokine production at the protein and the mRNA level // *Exp. Dermatol.* 1993;2:75–83.
36. Wang X.Y., Ma W.J., Liu C.S. [et al.]. Effect of low-level laser therapy on allergic asthma in rats // *Lasers Med Sci.* 2014;29(3):1043–1050.
37. Осина Т.Д. Лазерная коррекция нарушений местной клеточной защиты при бронхиальной астме у детей // *Материалы Международн. конф. «Новые направления лазерной медицины».* – М., 1996 (1). – 193 с.
38. Чернышова Л.А., Хан М.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия в педиатрии. – М.: ТОО «Фирма «Техника», 1998. – 33 с.
39. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я. [и др.]. Лазерная терапия в педиатрии. – М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. – 480 с.
40. Alves A.C., Vieira R., Leal-Junior E. [et al.]. Effect of Low Level Laser Therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation // *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):116.
41. Бурдули Н.М., Крифарида А.С. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функцию эндотелия сосудов и систему цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2011;2:30–34.
42. Silva V.R., Marcondes P., Silva M. [et al.]. Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma // *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;1(194):37–48.
43. Нуртдинова Г.М. Чернышова Л.П., Галимова Е.С. Комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом с применением магнитно-лазерной терапии // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2011;3:24–27.
44. Москвин С.В. «Особые зоны» при работе с низкоинтенсивным лазерным излучением // *Косметика & медицина.* 2011;4:70–75.
45. Москвин С.В., Пономаренко Г.Н. Лазерная терапия аппаратами серии «Матрикс» и «Лазмик». – М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. – 208 с.
46. Пономаренко Г.Н., Турковский И.И. Физиотерапия пациентов с нейроаллергодерматозами // *Физиотерапевт.* 2011;2:33–37.
47. Суринов Б.П., Каплан М.А., Воронин О.Ю. Современные методы контроля лазерного облучения крови. – Новосибирск, 1990. – С. 64–65.
48. 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;6:47–53.
49. Хан М.А., Лян Н.А., Микитченко Н.А. [и др.]. Высокочастотная осцилляция грудной клетки в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2015;1(40):26–32.

Silva VR, Marcondes P, Silva M, Villaverde AB et al.

Low-level laser therapy inhibits bronchoconstriction, Th2 inflammation and airway remodeling in allergic asthma

[Низкоинтенсивная лазерная терапия тормозит развитие бронхоконстрикции, Th2-воспаления и ремоделирования дыхательных путей при аллергической астме]

Respir Physiol Neurobiol. 2014 Apr 1;194:37-48. doi: 10.1016/j.resp.2014.01.008. Epub 2014 Jan 28.

Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) контролирует бронхиальную гиперреактивность (БГР), вызванную увеличением экспрессии RhoA, а также провоспалительных медиаторов, связанную с NF-κB при остром воспалении легких. В данном исследовании изучали влияние НИЛТ как на уменьшение БГР, так и на снижение Th2-цитокинов при аллергической астме. Были изучены бронхиальная реактивность и легочное воспаление у мышей после воздействия аллергена.

БГР изучали с помощью кривой зависимости «доза–эффект» к ацетилхолину. Некоторые животные были предварительно пролечены ингибитором RhoA перед воздействием антигена. НИЛТ (660 nm, 30 mW и 5.4 J) применялась на

кожу в области верхней части главного бронха с использованием двух протоколов излучения. Отмечалось уменьшение БГР на фоне НИЛТ со снижением экспрессии RhoA в гладкой мускулатуре бронхов, а также уменьшением количества эозинофилов и эотаксина. НИЛТ также способствовал уменьшению экспрессии молекул клеточной адгезии и Th2-цитокинов, а также уровня преобразователя сигнала и активатора трансдукции 6 (signal transducer and activator of transduction 6 (STAT6) в легких, подвергшихся воздействию антигена. Результаты авторов исследования продемонстрировали, что НИЛТ снижает БГР и аллергическое воспаление в легких.

O.P.

Elseify MY, Mohammed NH, Alsharkawy AA, Elseoudy ME

Laser acupuncture in treatment of childhood bronchial asthma

[Лазерная акупунктура в лечении бронхиальной астмы у детей]

J Complement Integr Med. 2013 Jul 9;10. pii: /j/jcim.2013.10.issue-1/jcim-2012-0006/jcim-2012-0006.xml. doi: 10.1515/jcim-2012-0006.

Лазерная акупунктура широко используется в качестве альтернативной терапии при хронических заболеваниях.

Целью исследования было оценить эффект биостимуляции низкоинтенсивного лазерного излучения на традиционные китайские точки акупунктуры у детей в Египте, страдающих астмой.

30 мальчиков и 20 девочек в возрасте 7–18 лет с бронхиальной астмой были рандомизированы в амбулаторной клинике торакальной хирургии Университета Ain Shams, детских больницах и амбулаторной клинике акупунктуры Национального исследовательского центра с апреля 2009 г. по март 2010 г. Симптомы пациентов, назначения, опросники по контролю за астмой (ACQ), показатели спирометрии регистрировались до и через один месяц после окончания 10 процедур акупунктуры лазером. Каждый пациент

получил 10 процедур лазера (три раза в неделю).

До начала лечения 36 больных имели дневные и ночные симптомы астмы, к концу лечения лишь у двух детей отмечались ночные симптомы ($p < 0,001$). Также у 48 пациентов отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,001$). ОФВ1, ФЖЕЛ и ПСВ увеличились с $81,8 \pm 25,2$, $85,4 \pm 21,5$ и $71,8 \pm 22,9$ до $98,5 \pm 28,1$, $104,3 \pm 26,2$ и $84,3 \pm 24,1$ (%Д) соответственно ($p < 0,001$).

Результаты ACQ улучшились с $13,9 \pm 3,8$ до $23,3 \pm 3,6$ ($p < 0,001$), 92% пациентов стали лучше контролировать свое состояние. Уменьшилась доза ингаляционных стероидов с 200–450 до 0–200 мкг/сут и все пациенты прекратили принимать короткодействующие бета-2 агонисты ($p < 0,01$, $0,001$).

O.P.

Souza NH, Marcondes PT, Albertini R, Mesquita-Ferrari RA, Fernandes KP, Aimbire F.

Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages

[Низкоинтенсивная лазерная терапия ослабляет глюкокортикоидную резистентность клеток U937, вызванную оксидантным стрессом: значимость секреции цитокинов и деацетилазы гистонов в альвеолярных макрофагах]

J Photochem Photobiol B. 2014 Jan 5;130:327-36. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.12.010. Epub 2013 Dec 26.

Оксидантный стресс имеет место при тяжелой бронхиальной астме и способствует низкому ответу к кортикостероидам посредством снижения количества деацетилазы гистонов (histone deacetylase (HDAC) и увеличения цитокинов. Было доказано противовоспалительное действие низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ). Авторы исследовали влияние лазера на липополисахарид-индуцированную секрецию цитокинов и активность деацетилазы гистонов в U937 клетках под воздействием оксидантного стресса. Клетки U937, активированные оксидантным стрессом, подвергали воздействию дексаметазона или лазера.

Цитокины и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) были измерены с помощью энзим связанного иммуносорбентного метода исследования (ELISA), в то время как деацетилазы гистонов определялись с помощью колориметрического пробирного анализа.

Секреция цитокинов липополисахарид-активированных U937 клеток увеличилась под действием H_2O_2 и трихостатина. Активность деаце-

тилазы гистонов в активированных U937 клетках была снижена.

НИЛТ и дексаметазон ингибировали цитокины липополисахарид-активированных U937 клеток, но эффект дексаметазона исчез под действием H_2O_2 . Под действием трихостатина НИЛТ была менее эффективна в отношении цитокинов липополисахарид-активированных перекисью водорода U937 клеток. Дексаметазон оказался неэффективным в отношении деацетилазы гистонов липополисахарид-активированных перекисью водорода U937 клеток, в то время как НИЛТ восстанавливала деацетилазы гистонов и действие дексаметазона. НИЛТ плюс простагландин E2 способствовали увеличению цАМФ и потенцированию действия лазера на цитокины, активированные оксидантным стрессом.

В случаях резистентности к кортикостероидам действие НИЛТ снижает количество цитокинов и деацетилазы гистонов посредством активации протеинкиназы A, вызванной угнетением фосфоинозитид-3-киназы.

O.P.

РАЗДЕЛ XV

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Часть 2

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА

Основным принципом оценки результатов комплексного исследования иммунного статуса пациента является количественное и функциональное определение звеньев врожденного и при-

обретенного иммунитета и их сравнение с нормальными величинами. Используя методы клинической иммунологии, необходимо подтвердить или опровергнуть наличие у больного нарушений, определить уровень поражения, а затем осуществлять контроль за восстановлением иммун-

ного статуса организма в процессе лечения [1].

Нормальным состоянием иммунной системы организма, призванной распознавать и уничтожать все чужеродные или свои дефектные и модифицированные клетки и вещества, является состояние постоянной ее работы с разной степенью активности. Полностью спокойного «нерабочего» состояния иммунной системы быть не может, поскольку в организме все время появляются дефектные и отмирающие собственные клетки; кожные покровы постоянно контактируют с нормальной микрофлорой, часть которой проникает внутрь из-за дефектов кожи и слизистых оболочек; через кишечную стенку проходит часть белков и липополисахаридов (антигенов), не расщепленных пищеварительными ферментами. Все эти дефектные или чужеродные клетки и чужеродные антигены подвергаются атаке иммунокомпетентными клетками (ИКК) и разрушаются. Подобная «нормальная», спокойная, физиологическая работа иммунной системы крайне важна для поддержания ее в тренированном состоянии, способном к быстрой активации. Безмикробные животные и люди, длительное время находившиеся в замкнутом пространстве, при попадании в нормальное переменное антигенное окружение Земли в первый период времени не могут эффективно справиться с множественной антигенной нагрузкой («болезнь первого порта» у людей после выхода из длительного пребывания в замкнутом пространстве).

Иммунная система начинает интенсивно работать при внедрении в организм чужеродных антигенов, клеток (вирусов, микробов, простейших, паразитов) и при образовании и размножении в организме неопластических клеток с чужеродной генетической программой. Активно работает она при травме, в том числе хирургической, в процессе регенерации, когда имеется большое количество поврежденных и разрушенных клеток собственных тканей, подлежащих уничтожению и элиминации.

Соответственно, функционально нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных рабочих состояниях – спокойного функционирования (поддерживающей готовности к активизации) и активной работы.

Возникновение и течение заболевания зависит, с одной стороны, от количества, патогенности, инва-

зивности чужеродных клеток, с другой – от подготовленности нормальной иммунной системы к встрече организма с данным антигеном, определяемой наличием и содержанием в организме клеток иммунологической памяти. «Возникновение заболевания – это двухсторонний скоростной процесс, определяющийся количеством и патогенностью микробов, влияющих на скорость их внедрения и размножения в организме, с одной стороны, и скоростью активизации защитных сил организма – с другой» [Дюбо]. Значительно реже заболевание определяется врожденными и приобретенными дефектами работы самой иммунной системы.

Понятие «нормы» и «патологии» любой функционирующей системы, в том числе иммунной, всегда в определенной степени условно. Адекватное и дефектное состояния системы лучше проявляются не в спокойном, а в активном ее функционировании. Действительно, иммунная система здоровых людей характеризуется сбалансированным, «спокойным» функционированием всех ее компонентов как единого целого. К этому балансу система приходит в онтогенезе. Дефекты иммунной системы проявляются наиболее четко в период ее активной работы. Обобщенно можно выделить три основных типа активного функционирования иммунной системы. Первый тип – это нормальное функционирование, которое встречается при подавляющем большинстве заболеваний (острых, хронических, рецидивирующих). В пределах этого нормального функционирования может развиваться недостаточность работы иммунной системы, однако она является проходящей, временной и при устранении соответствующих причин система быстро возвращается в состояние нормальной работы. Второй тип – патологическое функционирование, связанное с поломками какого-либо специфического звена иммунной системы в реакции на определенный антиген. Специфическое звено неадекватно направляет огромный механизм реакции всей массы неспецифических компонентов, когда сами по себе эти реакции могут идти нормально. Это может проявляться как в бесконтрольном усилении иммунной реакции (аллергия) или срыве толерантности к своему антигену (аутоиммунные заболевания), так и в ослаблении ответственности на чужое (онкологические заболевания). Третий тип – патологическое функционирование, связанное с дефектом

какого-либо звена или компонента иммунной системы, когда механизмы компенсации не сработали, система осталась несбалансированной и не может адекватно реагировать на чужеродное. Дефект компонентов может быть врожденным (врожденные иммунодефициты) или приобретенным [2].

Объект исследования – иммунокомпетентные клетки – имеет определенные особенности: находясь в крови, ИКК не выполняют свойственных им иммунологических эффекторных функций, они пребывают там короткое время, необходимое для транспортировки в органы, ткани и очаг воспаления. В каждый период времени в крови находится лишь менее 0,5% всех имеющихся в организме лимфоцитов. Поэтому анализ ИКК крови может дать представление лишь об общем физиологическом состоянии иммунной системы в данный момент времени, а не о прямом их функционировании. Для иммунологического анализа используют клетки, выделенные из организма, т.е. помещенные принципиально в иные условия существования. Поэтому, анализируя клетку любым методом, мы определяем физиологическое состояние выделенной клетки, которое, возможно, имеет весьма мало общего с ее реальной физиологической активностью в организме. Однако для практических целей знать истинную активность клетки в организме не столь важно, если она так или иначе отражается в состоянии выделенных клеток: для решения многих задач вполне достаточно иметь подобные косвенные данные.

Для иммунологических реакций необходимо избирать условия, наиболее близкие к реальным, имеющимся в организме. В частности, при невозможности использования цельной крови лучше применять суспензию суммарных лейкоцитов, выделенных из цельной крови. Не случайно в настоящее время все более широкое распространение получают именно эти методы (для постановки РБТЛ, НСТ-теста, метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами используют цельную кровь, для постановки РТМЛ используют суспензию не фракционированных лейкоцитов цельной крови и т.д.).

Значения иммунологических показателей у здоровых людей неодинаковы. Они характеризуются индивидуальностью значений, возраст-

ными изменениями и колебаниями под влиянием биологических ритмов и нагрузочных факторов. Одни показатели подвержены более сильным изменениям, другие – менее сильным. Подобной изменчивостью характеризуются и иммунологические параметры больных. Изменчивость биологических показателей – это объективный факт, который нельзя отбросить, но он не будет мешать оценке результатов, если придерживаться трех основных принципов: 1) при взятии анализа устранять возможность тех колебаний, которых можно избежать; 2) при оценке результатов помнить о возможных причинах и величине всех остальных колебаний; 3) учитывая, что мы имеем дело со сложной биологической системой, при оценке данных следует простым, детализированным показателям предпочитать системные показатели, включающие результат взаимодействия нескольких компонентов. Зная, что иммунологические показатели довольно сильно изменяются под действием циркадных ритмов, приемов пищи и физической нагрузки, можно для практики рекомендовать забирать у пациента кровь на анализ в определенных стандартных условиях: в одно и то же время суток – лучше утром, натощак, до существенной физической нагрузки.

Для правильной оценки иммунограммы пациента необходимо знать, какой является иммунограмма у данного человека в норме. Вследствие больших колебаний параметров иммунограммы, знание только среднegrupповых значений показателей у здоровых людей соответствующего возраста для этой цели недостаточно. Поэтому фактически без анализа клинической картины не представляется возможным дать заключение о норме или патологии по иммунограмме конкретного человека. Если учесть индивидуальность иммунограммы, становится ясным, что единственной возможностью получения максимального эффекта от иммунограммы является наличие у пациента паспорта его индивидуальной иммунологической нормы. Такая «норма», определяемая у каждого человека в процессе повторного обследования при диспансеризации, и составит довольно широкий спектр значений, которые могут принимать показатели иммунограммы у данного человека, но он будет существенно более узким, нежели в общей группе здоровых доноров. Пока клиницисты не распола-

гают данными о паспорте здоровья каждого человека, существенным подспорьем в их работе могут служить результаты массовых обследований здоровых жителей конкретных регионов, городов или крупных предприятий. Например, обследование работников крупных промышленных предприятий городов Москвы и Караганды показало, что среднегрупповое содержание лейкоцитов в крови у здоровых лиц составило там в среднем $5,8 \pm 1,3 \times 10^9 / \text{л}$ и $3,9 \pm 1,6 \times 10^9 / \text{л}$ соответственно. Учитывая эти данные, врач, работающий в Караганде, у пациента, имеющего в крови $7,8 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитов, может с большей уверенностью предположить лейкоцитоз, нежели клиницист, работающий в Москве [Козаченко Н.В.].

Основные принципы анализа иммунограммы описаны в работах: Шиллинг, 1931; Коган, Бобров, 1949; Фрейнфельд, 1947; Яновский, 1957. Опыт применения иммунологических методов в клинической практике на современном этапе позволяет сформулировать некоторые правила оценки иммунограмм клиницистом [2].

ПРАВИЛО 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

В симптоматическом отношении все составные части иммунограммы могут рассматриваться отдельно, но не следует забывать, что один и тот же результат иммунной реакции в однотипных условиях может достигаться разными количественными сочетаниями всех компонентов иммунной системы. Поэтому только общий обзор сдвигов всех показателей иммунограммы может выявить общий характер изменений в иммунной системе; отдельные характерные сдвиги в иммунограмме у ряда однотипных больных могут проявляться слабо или вовсе не проявляться. Поэтому анализ всей совокупности показателей иммунограммы может помочь клиницисту существенно в большем количестве случаев и с большей надежностью, нежели фрагментарный анализ отдельных ее параметров.

ПРАВИЛО 2. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента.

Одной из важнейших задач анализа иммунограмм является наблюдение за ходом патологи-

ческого процесса с целью оптимизации прогнозирования его течения и обоснования фармакологической коррекции. В большей части случаев анализ иммунограммы, оторванный от клинической картины, теряет всякий смысл, кроме случаев грубых нарушений в иммунной системе, когда клиницист уже по клинике течения заболевания достаточно уверенно ставит тот или иной диагноз, а иммунограмма лишь подтверждает его (например, резкий лейкоцитоз, определяемый увеличением количества лимфоцитов за счет В-клеток дает основание предположить у пациента хронический В-лейкоз; наличие лейкопении, обусловленной лимфопенией за счет уменьшения количества Т-хелперов, может с большой достоверностью указывать на синдром приобретенного иммунодефицита).

ПРАВИЛО 3. Реальную информацию в иммунограмме несут только сильные сдвиги показателей; слабые сдвиги лишь позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения.

Сначала необходимо определить, какие изменения показателя можно считать сильными. Чем значение показателя ниже, тем сильнее должна быть интенсивность его изменения. Так, у здорового человека выявляется в среднем 2% эозинофилов. На повышение этого показателя будут указывать значения, большие 5%, а на снижение – меньшие 1%, т.е. отклоняющиеся от средних значений более чем в 2 раза. С другой стороны, если содержание Т-лимфоцитов в норме в среднем составляет 70%, то обнаружение у пациента 50% этих клеток уже заставляет предполагать у него снижение уровня Т-лимфоцитов.

Исходя из указанных причин, можно заключить, что наиболее эффективный подход к увеличению информативности не столь сильных сдвигов показателей иммунограммы должен состоять в получении средних значений показателей для каждого конкретного человека на основании ряда повторных диспансерных обследований и составлении на основании этого «паспорта здоровья». Эта работа имеет принципиально важное значение для повышения информативности иммунограммы в случае заболевания данного индивида.

ПРАВИЛО 4. *Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, нежели однократно полученная иммунограмма.*

Существенные различия показателей иммунограммы у индивидов не позволяют зачастую увидеть даже резкие изменения показателей у пациентов при отсутствии у них индивидуальной нормы. Здесь приходит на помощь оценка иммунограммы в динамике.

ПРАВИЛО 5. *В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.*

В большинстве случаев там, где необходима диагностика, клиницист сталкивается с начальной фазой процесса, при которой сдвиги не резко выражены, и лишь дальнейшие клинический и лабораторный анализы могут подтвердить или опровергнуть данное предположение. Например, в иммунограмме отмечается снижение содержания Т-хелперов при увеличении количества Т-супрессоров на фоне невысокого содержания лейкоцитов за счет пониженного уровня лимфоцитов. У здоровых людей подобные сдвиги лимфоцитов и лейкоцитов встречаются довольно часто. Однако соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров не исключает процесса, связанного с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или туберкулезной инфекцией, что требует дополнительного серологического обследования пациента на инфекции с учетом клиники.

ПРАВИЛО 6. *В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов.*

Отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичность реакции иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса. Например, у больных людей, чаще пожилого возраста, при развитии тяжелой пневмонии может наблюдаться отсутствие лейкоцитоза и сдвига ядерной формулы нейтрофилов влево. Это необходимо рассматривать как тяжелый, отрицательный симптом, указывающий на сниженную сопротивляемость организма и плохой прогноз.

ПРАВИЛО 7. *Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.*

Важно помнить, что нередко у здоровых людей гомеостаз иммунной системы формируется на фоне имеющихся дефектов отдельных ее компонентов за счет компенсации недостающего гиперфункционированием других компонентов. В таких случаях «норма» в условиях клинического здоровья человека может быть весьма далека от значений показателей, встречающихся у большинства здоровых людей.

С другой стороны, в условиях адаптации организма к экстремальным условиям (например, Крайнего Севера) в системе иммунитета происходит перестройка, сказывающаяся на характере иммунограммы, причем эта перестройка имеет существенные индивидуальные особенности и является «нормальным» фоном иммунограммы у индивидов, не требующим лечения.

ПРАВИЛО 8. *Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют соотношения разных популяций и субпопуляций иммуннокомпетентных клеток (ИКК), а не их абсолютные значения.*

Для прогностических и диагностических целей в большинстве случаев наиболее информативными являются именно относительные содержания клеток разных популяций и субпопуляций в крови, а также их соотношения. Это правило впервые было выдвинуто В. Шиллингом. В дальнейшем иммунологи доказали первостепенную важность абсолютных значений содержаний ИКК разных субпопуляций в крови по сравнению с соотношениями (в частности, процентными) этих клеток. Обоснованием этого служило предположение о том, что для организма важен не процент лимфоцитов среди других клеток крови, а истинное их количество в реальном объеме крови. Однако кровь – это транзит, по которому клетки движутся от места своего образования к месту функционирования. При небольшом ускорении ухода клеток из кровотока (например, к очагу воспаления) их количество в кровотоке может уменьшаться, а при торможении этого процесса – увеличиваться; то же может наблюдаться при изменении скорости выхода клеток из депо. Таким образом, абсолютное содержание количества клеток в

крови лишь весьма приблизительно, косвенно свидетельствует о количестве клеток в депо, в очаге воспаления или во всем организме. Сегодня четко доказано существование мощных механизмов межклеточной кооперации в регуляции образования и функционирования ИКК, которая отражается во взаимосвязях между различными клеточными показателями. Взаимосвязи между клетками и изменение их при реакции организма на чужеродное хорошо проявляются в соотношениях клеток. По-видимому, этим и объясняется установленный практиками факт большей стабильности и информативности в иммунограмме соотношений клеток в сравнении с их абсолютными значениями.

Конечно, из этого правила есть многочисленные исключения.

ПРАВИЛО 9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.

В случае соответствия величины сдвигов иммунограммы силе воспалительного процесса мы имеем дело с адекватной реакцией иммунной системы на чужеродное. Однако при развитии патологического процесса сдвиги в иммунограмме могут быть как менее сильными, чем это соответствовало бы клинической картине заболевания, так и более сильными. Это свидетельствует, соответственно, о более слабой или сильной реакции иммунной системы на чужеродное в сравнении с той, которая необходима для его нейтрализации. Неадекватное идущему воспалительному процессу угнетение иммунной реакции может иметь место как в результате мимикрии чужеродного, так и вследствие истощения, токсического угнетения или сбоя в сторону блокады регулирующих механизмов иммунной системы. Неадекватное усиление иммунных реакций (аллергия) определяется срывом регуляции специфического иммунного клона клеток и его неконтролируемым усилением. Поэтому несоответствие изменений в иммунограмме клиническим признакам процесса – симптом неблагоприятный, указывающий на неадекватность работы иммунной системы, которая приводит к углублению патологического процесса.

Для облегчения комплексной оценки иммунного статуса приводим алгоритмы оценки каждого звена иммунитета (схемы 1–5) [2].

Ковальчук Л.В., Череев А.Н. предложили новый подход к оценке иммунной системы человека, базирующийся на патогенетическом принципе. Сущность этого подхода заключается в использовании методических приемов, позволяющих оценить основные стадии иммунного ответа – распознавания, активации, пролиферации и дифференцировки. Помимо традиционных тестов (первого уровня), в основу патогенетического принципа положены рекомендации оценивать наиболее важные свойства жизнеобеспечения иммунокомпетентных клеток, ориентируясь на основные этапы их дифференцировки. Для упорядочения основных процессов предложено оценивать способность клеток иммунной системы к активации, пролиферации, дифференциации и регуляции. Дальнейшие разработки в этой области подтвердили правильность указанных подходов к лабораторной диагностике состояния иммунной системы человека.

1. Оценка стадии распознавания антигена: изучение уровня Т-клеточного антиген-распознающего рецептора на лимфоцитах, процесса представления антигена, числа адгезивных молекул (интегрины, адгезины и др.) на клетках, смешанной культуры лимфоцитов, генного анализа аллотипов HLA, Т-клеточного рецептора.
2. Оценка стадии активации лимфоцитов: фенотипирование маркеров активации лимфоцитов (CD25, CD23, CD 69, HLA-DR) при стимуляции ФГА, выявление вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, цАТФ), изучение ответа клеток иммунной системы на цитокины.
3. Оценка стадии пролиферации лимфоцитов: изучение ответа лимфоцитов на митогены, специфические антигены, факторы роста.
4. Оценка стадии дифференциации лимфоцитов (эффektorной функции): изучение продукции иммуноглобулинов, цитотоксической функции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, продукции цитокинов.
5. Оценка регуляции иммунного ответа: оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных свойств Т-хелперов 1-го и 2-го типов и продуцируемых ими цитокинов.

Главное достоинство патогенетического принципа обследования иммунной системы заключается в упорядочении тестов, оценивающих состояние важных и взаимосвязанных функций иммуноком-

Больные с затяжными, хроническими воспалительными процессами бактериальной, вирусной, аутоиммунной природы. Пациенты после операций, ожогов.

Схема 1. Алгоритм оценки клеточного звена иммунитета при иммунодефицитах

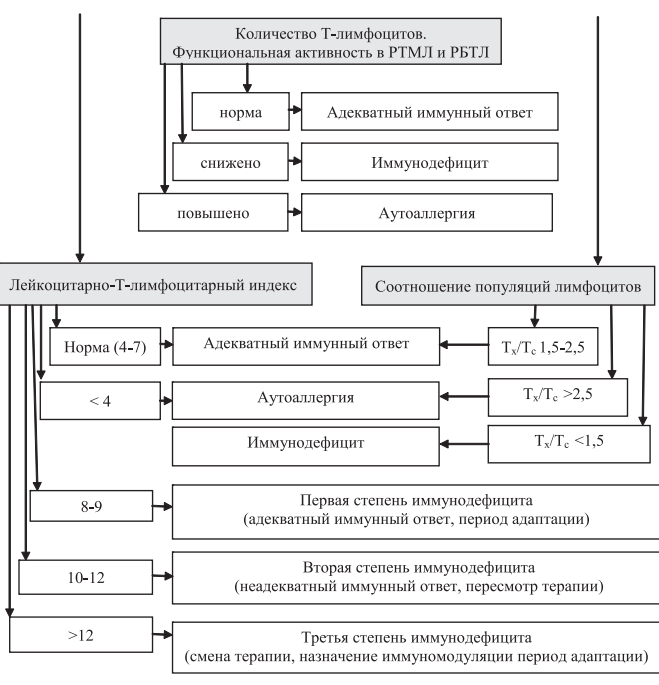


Схема 2. Алгоритм оценки гуморального звена иммунитета при иммунодефицитах

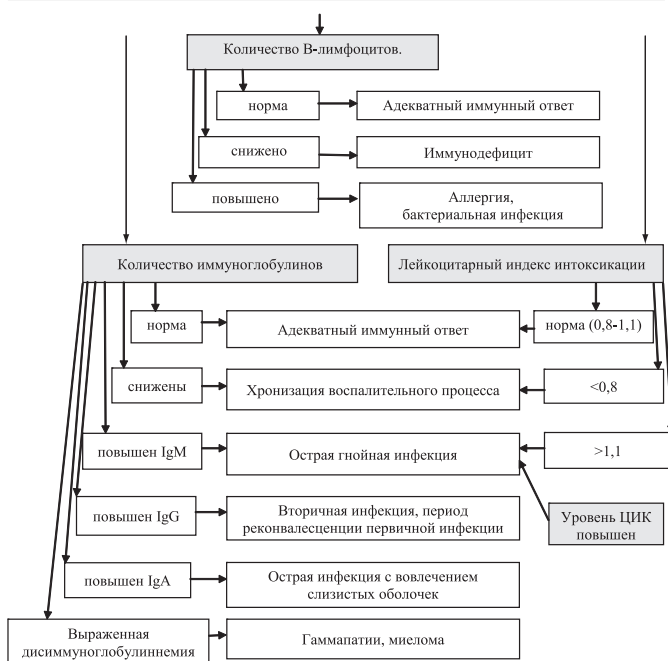


Схема 3. Алгоритм оценки системы фагоцитоза при иммунодефицитах

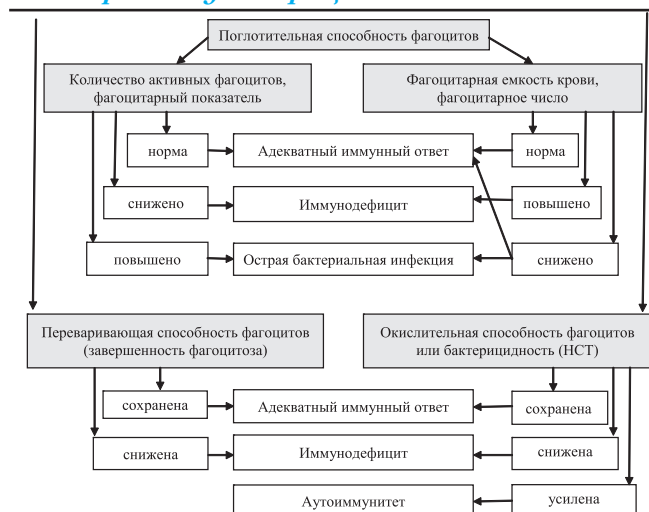


Схема 4. Алгоритм оценки системы комплемента при иммунодефицитах

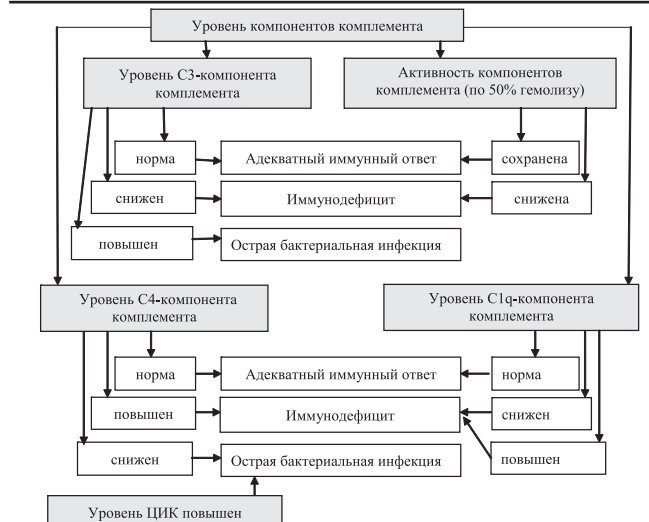
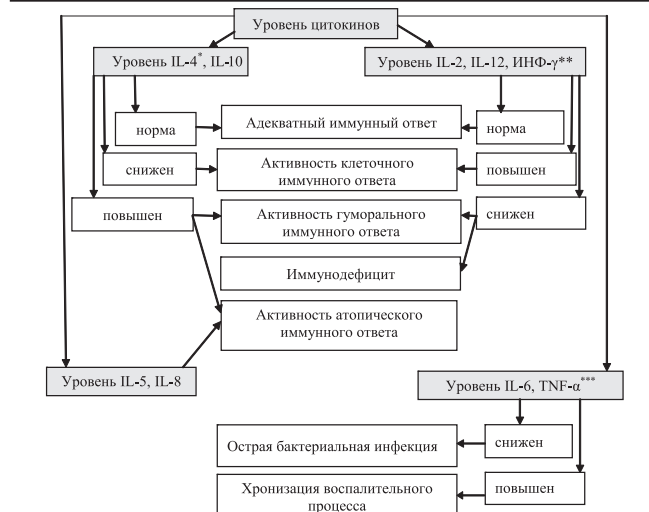


Схема 5. Алгоритм оценки цитокинового статуса при иммунодефицитах



*IL-4 интерлейкин-4, **ИНФ-γ – интерферон-γ, ***TNF-α фактор некроза опухолей-α,

петентных клеток. Выделение подобных этапов функционирования иммунных клеток открывает перед врачом новые подходы для понимания роли отдельных клеточных элементов иммунной системы человека при многих иммунных нарушениях.

В настоящее время в литературе накоплен огромный фактический материал по механизмам активации, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [Череев А.Н.]. При оценке состояния активации лимфоцитов правомерным является определение типа активации, с которым имеет дело исследователь: позитивным или негативным.

Позитивная активация лимфоцитов – сложный и многогранный процесс, реализуемый через биохимические события в мембране и в цитозоле клетки. Фазы активации, пролиферации и дифференцировки имеют свои особенности и могут быть оценены по следующим параметрам: повышение экспрессии CD25 антигенов и антигенов HLA-DR в ранней стадии активации, стимуляция роста активированных В-клеток в стадии пролиферации, индукция синтеза иммуноглобулинов (в частности, IgE) в стадии дифференцировки. В противовес классическим путям позитивной активации зрелые Т-клетки, стимулированные через Т-клеточные рецепторы, могут подвергнуться и клеточной гибели (негативная активация), при которой решающую роль играет взаимодействие пары рецептор-лиганд Fas/FasL. Активированные Т-лимфоциты экспрессируют оба рецептора и становятся чувствительными к клеточной гибели через процесс связывания Fas-рецептора. Такие клетки могут поставлять сигналы бедствия от одной клетки другой. Поэтому наряду с методами, характеризующими процессы позитивной активации, появилась необходимость определения маркеров, по которым можно количественно охарактеризовать число «клеток-самоубийц», подвергающихся апоптозу. Одними из таких маркеров являются антиген Fas (CD95, АПО-1) и лиганд FasL. Fas относится к рецепторам фактора некроза опухолей. Он проводит апоптотический сигнал внутрь клетки. События апоптоза реализуются после соединения Fas-антигена с FasL-лигандом (антителом). У клеток, подвергающихся апоптозу, происходят изменения в характере гликозилирования белков поверхностных мембран. Одним из маркеров таких изменений считается появление LewisY-антигена, который обнаруживается иммуногистохимическими методами. Как в нормальных, так и в опухоле-

вых клетках показана хорошая корреляция между степенью апоптоза и величиной экспрессии антигена Lewis Y. Идентификация этих маркеров играет важную роль для заключения о направленности развития клеток иммунной системы, механизмах и течении иммунопатологии человека. Например, многие приобретенные иммунодефициты могут быть связаны с эффектом негативной активации. Повышенный апоптоз Т-лимфоцитов рассматривается как один из ключевых механизмов иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Экспериментальное обоснование получает и предположение о том, что в основе многих лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний лежит процесс нарушения клеточного апоптоза по типу блока негативных процессов активации, в результате чего возникает неукротимая клеточная пролиферация, в том числе и «запрещенных» клонов лимфоцитов [3].

Таким образом, патогенетический подход к оценке иммунного статуса позволяет по-новому осмыслить природу возникновения иммунопатологии. Распространенное утверждение о том, что иммунодефициты – это заболевания, связанные с недостаточностью функционирования иммунной системы, а аутоиммунные заболевания – патология с гиперфункцией иммунной системы, на сегодняшний день может оказаться лишь поверхностным. На самом деле и иммунодефицитные, и аутоиммунные заболевания являются по своей сути процессами чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток, однако при иммунодефицитах их активация заканчивается гибелью, а при аутоиммунных дефицитах активация приводит к накоплению аутореактивных клонов. Поэтому оценка иммунного статуса должна включать максимальный перечень тестов и показателей, характеризующих основные этапы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, системы комплемента и фагоцитоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Иммунная недостаточность: Выявление и лечение*. – Медицинская книга, Нижегородская государственная медицинская академия, 2003. – 444 с.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Игнатьева Г.А. *Иммунология. Практикум*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. – 176 с.