

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 2 (41), июнь 2015 г.

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

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

При поддержке

Медицинского центра Университета Питсбурга (США)

**Главный редактор
Заместитель главного редактора**

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

М.М. Абелевич — *Нижний Новгород*
S.N. Belenki — *Питсбург, США*
Т.Э. Боровик — *Москва*
В.А. Булгакова — *Москва*
Н.А. Геппе — *Москва*
Е.А. Грищенко — *Москва*
И.С. Гуцин — *Москва*
О.В. Зайцева — *Москва*
А.Л. Заплатников — *Москва*
И.Н. Захарова — *Москва*
А.В. Караулов — *Москва*
И.В. Кондратенко — *Москва*
Д.С. Коростовцев — *Санкт-Петербург*
Н.Г. Короткий — *Москва*
И.М. Корсунская — *Москва*
Л.В. Лусс — *Москва*
И.В. Макарова — *Санкт-Петербург*
Т.Г. Маланичева — *Казань*
Т.П. Маркова — *Москва*
Н.Б. Мигачёва — *Самара*

Л.С. Намазова-Баранова — *Москва*
Д.Ю. Овсянников — *Москва*
А.Н. Пампура — *Москва*
А.П. Продеус — *Москва*
В.А. Ревякина — *Москва*
Г.А. Самсыгина — *Москва*
К.В. Сердобинцев — *Москва*
Г.И. Смирнова — *Москва*
Т.С. Соколова — *Москва*
(почетный редактор)
Е.Н. Супрун — *Москва*
В.В. Сыров — *Москва*
И.В. Тарасова — *Москва*
В.П. Тимина — *Москва*
Р.Ф. Хакимова — *Казань*
М.А. Хан — *Москва*
Н.В. Хорошилова — *Москва*
А.А. Чебуркин — *Москва*
M.R. Shurin — *Питсбург, США*



**Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)**
Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Фото на обложке:

«Электронная микроскопия дендритных
клеток»

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.06.2015 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

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

Содержание

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Нина Петровна Торопова	4
------------------------------	---

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Илья Ильич Мечников	6
---------------------------	---

СЕМИНАР

Дендритные клетки: основные представления <i>Е.А. Грищенко</i>	9
---	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Синдром ТЭН у 12-летней девочки: эффективность комбинированной терапии внутривенными иммуноглобулинами и системными кортикостероидами <i>Р.Я. Мешкова, Ю.А. Вавиленкова, Л.В. Сазоненкова, Е.В. Волкова, Е.А. Грищенко, Т.А. Дихтяренко</i>	18
--	----

ЛЕКЦИЯ

Дифференциальный диагноз и терапия при хронической рецидивирующей крапивнице (продолжение темы с позиции практикующего врача) <i>А.А. Чебуркин</i>	24
---	----

ШКОЛА

ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Возможности иммунологической диагностики <i>Е.Н. Супрун</i>	31
--	----

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 41 • Number 2 • June 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)	
Editor-in-Chief	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
Associate Editor	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
Chief Scientific Consultant	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
Scientific Consultant	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
Editorial Board	<p>Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Belenki Sergei N., <i>Pittsburgh, USA</i> Borovic Tatiana E., <i>Moscow, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Geppe Natalia A., <i>Moscow, Russiaia</i> Grishchenko Elena A., <i>Moscow, Russiaia</i> Gushin Igor S., <i>Moscow, Russia</i> Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> Khoroshilova Natalya V., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korostovtsev Dmitry S., <i>St-Petersburg, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i> Makarova Irina V., <i>St-Petersburg, Russia</i> Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i></p>	<p>Namazova-Baranova Leila S., <i>Moscow, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Prodeus Andrei P., <i>Moscow, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Samsygina Galina A., <i>Moscow, Russia</i> Serdobintsev Cyril V., <i>Moscow, Russia</i> Shurin Michael R., <i>Pittsburgh, USA</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Sokolova Tatyana S., <i>Moscow, Russia</i> <i>(honourable editor)</i> Suprun Ekaterina N., <i>Moscow, Russia</i> Syrov Vsevolod V., <i>Moscow, Russia</i> Tarasova Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Timina Valentina P., <i>Moscow, Russia</i> Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i> Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i> Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i></p>

Contents

WE CONGRATULATE!

N.P. Toropova	4
---------------------	---

HISTORICAL DIGRESSIONS

I.I. Mechnikov	6
----------------------	---

SEMINAR

Dendritic cells: basic concepts

<i>E.A. Grishchenko</i>	9
-------------------------------	---

ORIGINAL ARTICLE

Toxic epidermal necrolysis in 12 year old girl.

Efficacy of combined therapy intravenous immunoglobulins (IVIG) and steroids

R.Y. Meshkova, Y.A. Vavilenkova, L.V. Sasonenkova,

<i>E.V. Volkova, E.A. Grischenko, T.A. Dihtjarenko</i>	18
--	----

LECTURE

Differential diagnosis and therapy for the chronic urticaria (theme continuation from a clinician's perspective)

<i>A.A. Cheburkin</i>	24
-----------------------------	----

SCHOOL

OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Features immunodiagnostics

<i>E.N. Suprun</i>	31
--------------------------	----



НИНА ПЕТРОВНА ТОРОПОВА

19 мая 2015 года исполнилось 80 лет видному ученому, ведущему научному сотруднику Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, доктору медицинских наук, профессору Нине Петровне Тороповой.

Нина Петровна родилась в г. Волчанске Харьковской области. На Урале с 1946 года. Окончила с отличием Свердловский государственный медицинский институт в 1958 году. В 1966 году защитила кандидатскую диссертацию, в 1981 – докторскую. В 1990 году Нине Петровне присвоено звание профессора, в 2001 году – почетное звание «Заслуженный врач РФ».

Почти за полувековую научную деятельность Ниной Петровной опубликованы более 360 работ, в том числе три монографии (одна в соавторстве с профессором О.А. Синявской), десятки учебно-методических пособий, научные статьи. Монография «Экзема и нейродермит у детей» была издана также на английском языке. Итоги научных работ доложены во многих городах России, а также на английском языке в 14 странах Европы, Канаде, на Кубе и др. Нина Петровна является одним из создателей уральской школы детской дерматологии совместно с заслуженным деятелем науки России, профессором Ольгой Александровной Синявской. Сотрудничество продолжалось более трех десятков лет, за которые впервые в стране были объединены знания дерматологов, педиатров и других специалистов для лечения заболеваний кожи у детей. Среди учеников Нины Петровны 39 кандидатов и 6 докторов медицинских наук, многие стали доцентами и профессорами: Н.В. Кунгуров, В.Л. Зеленцова, А.И. Виноградов, А.М. Градинаров, Н.Е. Громада, Н.Н. Кузнецов, М.А. Захаров, Г.А. Вершинина, Е.Н. Каширская, С.В. Татарева и другие. Уральская школа детской дерматологии приобрела известность и авторитет в России и за рубежом.

Накопленными знаниями и опытом Нина Петровна с коллегами делилась на конференциях, семинарах, проводимых

к 80-летию со дня рождения

при поддержке Минздрава России по всей стране – от Калининграда до Петропавловска-Камчатского. Внедрены научно обоснованные лечебные технологии в ФГБУ «Детский дерматологический санаторий имени Н.А.Семашко» в Сочи (с 1986 по 2006 год проведено пять научно-практических конференций с изданием сборников материалов для врачей России).

Нина Петровна с 1975 по 1992 год занимала должность заместителя директора по научной работе Свердловского научно-исследовательского кожно-венерологического института. С 1982 года в течение 30 лет являлась главным внештатным детским дерматологом Свердловской области, с 1983 по 2001 год – главным внештатным дерматологом Минздрава России.

С 1993 по 2001 год занимала должность директора вновь созданного по распоряжению заместителя министра здравоохранения России, профессора Ваганова Н.Н., Свердловского областного «Научно-практического центра дерматологии для лечения детей». Технологии центра позволили добиться хороших результатов в лечении больных атопическим дерматитом и экземой.

В 2001 году, по предложению директора Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздрава России профессора Н.В. Кунгурова, Нина Петровна вернулась в институт на должность ведущего научного сотрудника и была введена в состав Ученого совета по защите докторских и кандидатских диссертаций.

Нина Петровна активно участвует в педагогической работе по подготовке ординаторов и интернов, повышению квалификации врачей, курирует детскую дерматологию, в частности детское отделение УрНИИДВиИ, ведет консультативный прием больных с Урала, из Сибири и Дальнего Востока.

Нина Петровна – отличник здравоохранения СССР, награждена золотой медалью РОДВ №5 «За заслуги перед российской дерматовенерологией», памятной медалью Санкт-Петербургского общества дерматовенерологов имени В.М. Тарновского (2010), медалями СССР «За трудовое отличие», «Ветеран труда», медалью «Опорный край державы» Законодательного собрания Свердловской области (2015) и многими грамотами.

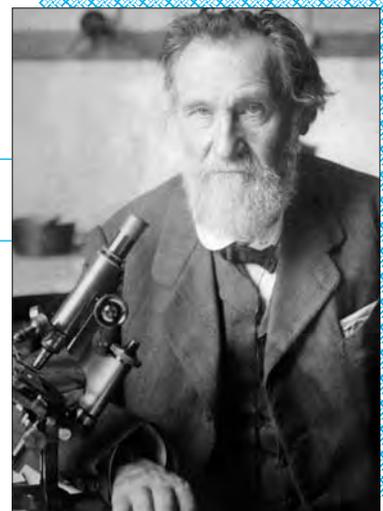
Нина Петровна сочетает удивительный талант, трудолюбие, жажду знаний, целеустремленность, уважение и заботу к коллегам, внимание к пациентам.

Коллектив редакции журнала, члены правления АДАИР от всей души поздравляют Нину Петровну с юбилеем, желают дальнейшей плодотворной деятельности, новых научных достижений, бодрости, энергии и крепкого здоровья.

к 80-летию со дня рождения

ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ

1845 – 1916



3 (15) мая 2015 года исполнилось 170 лет со дня рождения Ильи Ильича Мечникова – российского и французского биолога, одного из основоположников эволюционной эмбриологии, первооткрывателя фагоцитоза и внутриклеточного пищеварения, создателя сравнительной патологии воспаления, фагоцитарной теории иммунитета, основателя научной геронтологии.

Несомненно, Илья Ильич Мечников был ученым мирового уровня, а наука была его религией и делом всей жизни. И.И. Мечников был разносторонним ученым, который внес существенный вклад в такие науки, как зоология, микробиология, эволюционное учение, гигиена, антропология и другие отрасли знания. Многие открытия XX века были им предсказаны или намечены. Его следует считать первым автором современной концепции иммунологического надзора. Также он может считаться протечей другого нобелевского лауреата – Ганса Селье, который создал теорию стресса, изучая изменения иммунной системы крыс в форс-мажорных обстоятельствах при участии гипоталамуса. А за 50 лет до этого И.И. Мечников ввел представление о регуляторной роли нервных процессов и гипоталамуса в иммунной защите и воспалении с помощью нейромедиаторов.

Но особенно ярко гений И.И. Мечникова проявился в главном достижении его жизни – открытии иммунитета. Здесь он проявил такое важное для ученого качество, как готовность идти против общепризнанных взглядов, если его собственные идеи и факты свидетельствуют об ином.

Вопрос защиты организма от неблагоприятных условий интересовал человека всегда, поэтому сложно установить, когда впервые появилась иммунология.

В конце XIX века, благодаря работе Луи Пастера, происходит прорыв в развитии иммунологии. В 1881 году ему удалось выполнить вакцинацию животных против сибирской язвы, но в его теории не хватало приемлемого научного обоснования. В это же время немец Эмиль фон Беринг доказывает образование антитоксинов у людей, переболевших столбняком или дифтерией, а также эффективность переливания крови от таких людей для образования иммунитета у здоровых людей. Беринг также исследовал механизмы сывороточной терапии, и его труды положили начало исследованию теории гуморального иммунитета. Однако ни Пастер, ни Беринг не смогли предложить достаточно обоснованной теории, описывающей механизмы иммунитета. Основы современного научного подхода к изучению иммунитета были заложены русским ученым Ильей Мечниковым, положившим начало фагоцитарной теории иммунитета. За исследования невосприимчивости к инфекционным болезням в 1908 году Мечникова удостоили Нобелевской премии, правда, совместно с П. Эрлихом (автором гуморальной теории иммунитета).

Однажды, когда Илья Ильич наблюдал под микроскопом за подвижными клетками (амёбocyтaми) личинки морской звезды, ему пришла в голову мысль, что эти клетки, захватывающие и переваривающие органические частицы, не только участвуют в пищеварении, но и выполняют в организме защитную функцию. Это предположение И.И. Мечников подтвердил простым и убе-

дительным экспериментом. Введя в тело прозрачной личинки шип розы, он через некоторое время увидел, что амёбоциты скопились вокруг занозы. Клетки, которые либо поглощали, либо обволакивали инородные тела («вредных деятелей»), попавшие в организм, Илья Ильич назвал фагоцитами (от греческого «фагос» – есть), а само явление – фагоцитозом.

Мечников изучал, как ведут себя различные возбудители в лейкоцитах (защитных клетках крови) человека и обезьян. Многочисленные опыты стали основой для создания теории фагоцитоза, предложенной учёным.

Согласно теории, все клетки человеческого организма, которые участвуют в фагоцитозе, можно разделить на макрофаги и микрофаги.

К микрофагам относятся гранулярные лейкоциты (базофилы, нейтрофилы), это клетки крови. Макрофаги – это подвижные лейкоциты (клетки селезенки, лимфы, моноциты) и неподвижные (эпителиальные клетки, выстилающие изнутри стенки сосудов, клетки пульпы селезенки).

В основу фагоцитарной теории Мечников положил три основных свойства фагоцитов:

- Фагоциты способны защищать и очищать от токсинов, от инфекций, от продуктов распада тканей.
- Фагоциты представляют (располагают) антигены на мембране клетки.
- Фагоциты обладают способностью секретировать ферменты и биологически активные вещества.

Обращаясь впоследствии к вопросам патологии человека, И.И. Мечников убедился в том, что заноза, введенная под кожу, вызывает воспалительную реакцию, а нередко и нагноение, причем к очагу воспаления устремляется огромное количество подвижных клеток, преимущественно лейкоцитов. И поскольку воспаление связано с проникновением в организм патогенных микробов, а сама воспалительная реакция протекает при обязательном участии лейкоцитов и других подвижных клеток, из этого следует вывод, что воспаление – это своего

рода защитная фагоцитарная реакция организма.

Фагоцитарные клетки выполняют функцию защитников организма от патогенных микробов, благодаря чему воспаление носит характер защитной реакции. Эти данные, полученные И.И. Мечниковым, имели огромное значение для общей патологии. Течение инфекционной болезни, ее исход зависят от того, насколько энергично и успешно фагоциты преодолевают деятельность патогенных микробов, проникших в организм. С помощью многочисленных, тщательно продуманных экспериментов И.И. Мечников обосновал положение, что степень фагоцитарной активности лейкоцитов и неподвижных клеток организма, находящихся в костном мозгу, печени, селезенке и в соединительной ткани, определяется состоянием невосприимчивости (иммунитет) организма к инфекциям.

В этой борьбе между фагоцитами организма и поступившими извне микробами и в сопровождающем эту борьбу воспалении Мечников усмотрел суть любой болезни, ее философию, если угодно. Эксперименты биолога были гениальными в своей простоте. Искусственно вводя в тело личинки инородные тела (например, шип розы), ученый демонстрировал их захват, изоляцию или уничтожение фагоцитами. Достаточно прозрачные (как морская звезда) доводы русского ученого хоть и взбудоражили научную общественность, но и настроили ее против данной трактовки заболевания организма. Ученые того времени были уверены в негативной роли лейкоцитов, и полагали, что эти клетки, поглощая живых возбудителей, только способствуют разносу инфекции по организму.

Не испугавшись жесткой критики со стороны оппонентов, И.И. Мечников убедительно доказал, что лейкоциты, наоборот, очень полезны. В то время многие биологи (особенно немецкие – Р. Кох, Г. Бухнер, Э. Беринг, Р. Пфейфер) были приверженцами возникшей в то же время так называемой гуморальной теории иммунитета, согласно которой чужеродные тела уничтожаются не

лейкоцитами, а другими веществами крови – антителами и антитоксинами. Как оказалось, этот подход правомерен и согласуется с фагоцитарной теорией.

В следующем, 1883 году, И.И. Мечников сделал на съезде естествоиспытателей и врачей в Одессе доклад «О целебных силах организма». Последующие 25 лет жизни он посвятил развитию фагоцитарной теории иммунитета. Для этого он обратился к изучению воспалительных процессов, инфекционных заболеваний и их возбудителей – патогенных микроорганизмов. «До этого зоолог – я сразу сделался патологом», – писал И.И. Мечников. Работая над фагоцитарной теорией, Илья Ильич вместе с тем в 1884 и 1885 годах выполнил ряд исследований по сравнительной эмбриологии, считающихся классическими. Факты, характеризующие защитную природу воспаления и роль фагоцитоза в процессах невосприимчивости организма к инфекциям, были описаны И.И. Мечниковым во множестве научных работ, важнейшие из которых «Лекции о сравнительной патологии воспаления» (1892) и «Невосприимчивость к инфекционным болезням» (1901).

И.И. Мечников родился в имении Панасовка в деревне Ивановке ныне Купянского района Харьковской области Украины в семье гвардейского офицера, помещика Ильи Ивановича Мечникова и Эмилии Львовны Мечниковой (урождённой Нехахович). Окончив Харьковский университет (1864), Илья Ильич специализировался в Германии у Р. Лейкарта и К. Зибольда, изучал эмбриологию беспозвоночных животных в Италии. За границей (1864–1867) он работал в Гиссене, Геттингене и Мюнхене. Защитил магистерскую диссертацию на тему: «История эмбрионального развития *Seriola*» (1867) и докторскую диссертацию на тему: «История развития *Nebalia*» (1868) в Петербургском университете. Профессор Новороссийского университета в Одессе (1870–1882). Выйдя в отставку в знак протеста против реакционной политики в области просвещения, осуществляемой царским правительством и правой профессурой,

организовал в Одессе частную лабораторию, затем в 1886 г. совместно с Н.Ф. Гамалеей первую в России и вторую в мире бактериологическую станцию для борьбы с инфекционными заболеваниями. Работа станции вызвала многочисленные нападки чиновников и реакционных врачей. Илья Ильич на себе испытал все «прелести» российской традиции не ценить отечественные таланты. Интриги в научных, университетских кругах вынудили его в 1887 году покинуть Россию и навсегда поселиться за границей. В 1888 году он переехал в Париж, где ему была предоставлена лаборатория в созданном Л. Пастером институте, которая стала центром передовой медицинской науки. С 1902 года почетный член Петербургской Академии Наук. В 1904 году Мечникова избирают членом Французской академии наук. С 1905 года – заместитель директора Пастеровского института. Здесь он обрёл душевное спокойствие и материальное благосостояние. Проживая до конца жизни в Париже, Илья Ильич не порывал связи с Россией; в 1911 году он возглавлял экспедицию Института Пастера в очаг чумы в России, при этом сделал важные наблюдения, касающиеся не только чумы, но и туберкулёза, вел переписку с К.А. Тимирязевым, И.М. Сеченовым, И.П. Павловым, Н.А. Умовым, Д.И. Менделеевым и др. У него специализировались и работали многие русские учёные, и сам он неоднократно приезжал в Россию.

Несмотря на значительный прорыв в исследованиях строения и взаимодействия клеток организма, предложенная Мечниковым фагоцитарная теория остается главной основой современной иммунологии.

В 1937 году начались работы по электрофорезу белков крови, положившие начало изучению иммуноглобулинов, вскоре были открыты основные классы антител (иммуноглобулинов), способных идентифицировать и нейтрализовать чужеродные элементы. Все эти исследования лишь развивают теорию, предложенную Мечниковым, исследуя ее механизмы на более детальном уровне. Основными вызовами, на которые

фагоцитарная теория должна найти ответ, являются вопросы иммунодефицита, лечение онкологических заболеваний, разработка новых вакцин и антиаллергенов. Перспективным направлением является изучение механизмов ответной реакции инфекционных микроорганизмов на средства борьбы с ними. Что запускает их модификации, как происходит этот процесс на биохимическом уровне, каким образом на механизмы иммунитета влияют психическое и эмоциональное состояние и другие дополнительные факторы – эти и другие вопросы остаются пока малоизученными и ждут своих исследователей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самин Д.К. 100 великих ученых. – М.: Вече, 2000
2. Зверев В. Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней // Наука и жизнь. – 2006. № 3.
3. Тимирязев К. Луи Пастер. – М., 1896.
4. Биографии великих химиков. Пер. с нем. под ред. Г.В. Быкова – М.: Мир, 1981. – 320 с.
5. Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. – М.: Высшая школа, 1991. – 656 с.
6. Шлегель Г.Г. История микробиологии. – М.: изд-во УРСС, 2002.

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

Дендритные клетки: основные представления

Е.А. Грищенко

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

Dendritic cells: basic concepts

E.A. Grishchenko

Dendritic cells are widely represented in organs and tissues, but their quantity is small (less than 1-2%). Despite the small numbers, the dendritic cells are extraordinarily high-efficiency. They play a central role in the initiation of the innate and adaptive immune response, as well as in the differentiation of regulatory T-cells required for tolerance to its own cells. Dendritic cells are the main "professional" antigen-presenting cells.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (ДК)

Клетки Лангерганса в виде отростчатых клеток эпидермиса были описаны в 1868 году в Германии студентом-медиком Паулем Лангергансом как часть нервной системы, но их природа и связь с иммунными процессами были установлены только в результате их изучения как ДК [1– 3].

Уже в начале 60-х годов XX века стало понятным, что макрофаги не являются

единственным типом антигенпрезентирующих клеток (АПК). Было сформулировано представление об А-клетках – малочисленных адгезивных клетках, обладающих высокой способностью обрабатывать антиген, делая его пригодным для стимуляции Т-лимфоцитов [2].

ДК были обнаружены Р. Стейнманом и З. Коном в 1973 году в Рокфеллеровском университете (США). В то время эти исследователи изучали клетки селезенки для понимания индукции иммунного ответа в данном органе у мыши. Из исследований в других лабораториях им было известно, что для развития иммунного ответа в селезенке мыши, помимо лимфоцитов, необходимы «вспомогательные» клетки, имеющие не установленные к тому моменту морфологию и функции. Считали, что типичными «вспомогательными» клетками являются макрофаги. Но при проведении тщательных лабораторных исследований с макрофагами Р. Стейнман и З. Кон обнаруживают новую популяцию клеток, имеющих особые свойства и функции, отличные от макрофагов.



Р. Стейнман (справа) и З. Кон. 1983 г. Фотография с сайта newswire.rockefeller.edu

Р. Стейнман назвал эти клетки «дендритными», поскольку они имели древовидную форму [2, 3].

В 2011 году Р. Стейнману (посмертно) совместно с Ж. Хоффманом и Б. Бетлером была присуждена нобелевская премия «за открытие ДК и их роли в адаптивном иммунитете».

ДК – «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ» АПК

ДК представляют собой крупные подвижные клетки с длинными цитоплазматическими выростами (некоторые из которых превышают 10 мкм) и достаточно большим количеством митохондрий [4].

ДК широко представлены в различных органах и тканях, однако их количество мало (не превышает 1–2%), что и послужило причиной их позднего открытия [1, 2, 5]. Но, несмотря на малочисленность, ДК являются чрезвычайно высокоэффективными [5].

ДК играют центральную роль в инициации врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в дифференцировке регуляторных Т-клеток, необходимых для обеспечения толерантности к собственным клеткам [5].

АПК – морфологически и функционально гетерогенная популяция клеток, способ-

ных захватывать антигены, перерабатывать их до антигенных фрагментов (пептидов) и в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) представлять Т-лимфоцитам для запуска адаптивного иммунного ответа [1].

Несмотря на то, что макрофаги и В-лимфоциты также относятся к «профессиональным» АПК, при первичном иммунном ответе, требующем вовлечения наивных Т-лимфоцитов, роль АПК могут эффективно выполнять только ДК [2, 4]. И к концу 80-х годов XX века были накоплены данные, позволяющие рассматривать ДК как главные «профессиональные» АПК [2]. Это обусловлено тем, что

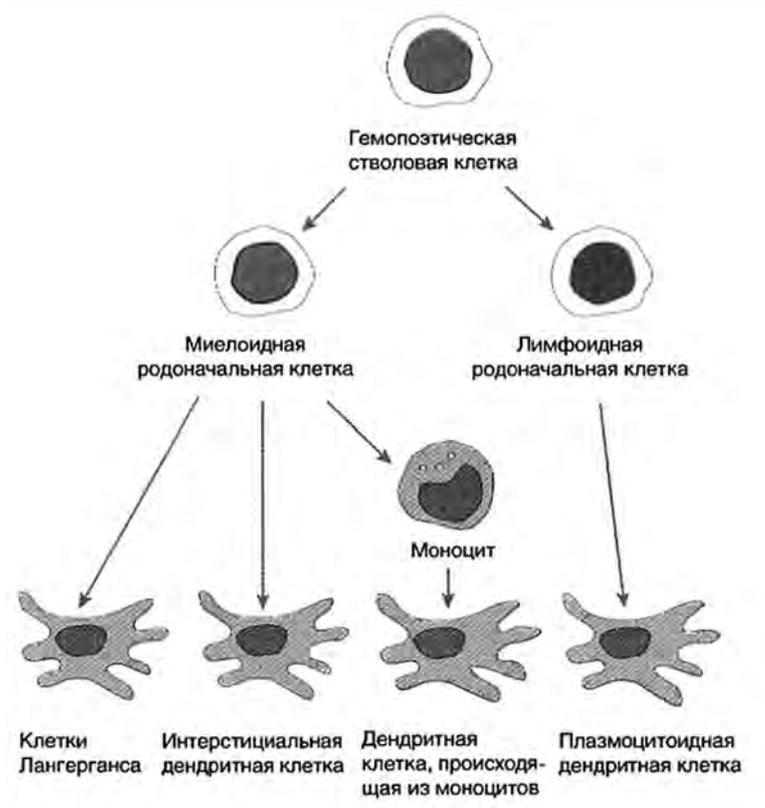
ДК экспрессируют высокий уровень молекул МНС, особенно класса II, и обладают значительной стимулирующей активностью в отношении Т-хелперов, экспрессируя высокий уровень костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40), хемокиновых рецепторов, цитокинов и других факторов [1]. Также ДК обладают мощной способностью активировать не только Т-хелперы, но и цитотоксические Т-лимфоциты [5]. В качестве АПК ДК активнее макрофагов в 100 раз, В-лимфоцитов – в 1000 раз. Поэтому ДК называют «часовыми» иммунной системы [1].

РАЗВИТИЕ ДК

Большинство ДК происходит из кроветворных стволовых клеток, т.е. имеет костномозговое происхождение [2]. Через 100 суток после трансплантации костного мозга все ДК в коже реципиента имеют донорское происхождение [6].

В процессе дифференцировки ДК претерпевают существенные структурные и функциональные изменения, которые общепринято описывать как «стадии развития». Выделяют три основные стадии развития ДК: клетки-предшественники ДК, незрелая и зрелая ДК [5].

Рисунок 1. *Линии развития ДК из гемопоэтических стволовых клеток – миелоидная и плазмоцитоидная [1]*



В зависимости от происхождения выделяют миелоидные и плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК, имеющие общих предшественников с макрофагами и лимфоцитами, соответственно, и обладающие различными функциональными свойствами. Хотя популяции и различаются по экспрессии Toll-like рецепторов (TLR), но способны стимулировать наивные Т-лимфоциты [1]. Так, плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК экспрессируют в основном TLR7 и TLR9, в то

время как миелоидные ДК – преимущественно TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 [5].

Миелоидные и лимфоидные предшественники ДК экспрессируют цитокиновый рецептор FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase 3), что отличает их от предшественников других клеток (в частности моноцитов и лимфоцитов) [2].

В кровотоке присутствуют предшественники как миелоидных, так и лимфоидных ДК, а также клеток Лангерганса [2].

НЕЗРЕЛЫЕ И ЗРЕЛЫЕ ДК

Функции ДК определяются степенью их зрелости. Созревание ДК оценивают по экспрессии на их поверхности маркера CD83 [1].

Незрелые ДК широко распространены в организме. В основном они концентрируются в местах, наиболее подверженных возможному проникновению чужеродных антигенов, таких как эпителий кожи и слизистые

оболочки дыхательной и пищеварительной систем [5]. Незрелые ДК, циркулирующие в крови, составляют в сумме менее 0,5% от общего числа лейкоцитов крови [2].

С гистологической точки зрения незрелые ДК высоко дифференцированы [5].

Незрелые ДК предназначены для того, чтобы постоянно «тестировать» тканевое микроокружение на присутствие патогена [5]. Поэтому основная их функция – фагоцитоз антигенов [1].

Таблица 1. *Характеристика незрелых и зрелых ДК [1]*

Параметр	Незрелые ДК	Зрелые ДК
Функция	Захват (фагоцитоз и пиноцитоз) антигенов	Презентация антигенов Т-клеткам
Костимулирующие молекулы CD80, CD86, CD40	Отсутствуют	Экспрессируются в большом количестве
Адгезивные молекулы	Отсутствуют	Экспрессируются в большом количестве
Молекула CD83	Отсутствует	Экспрессируется
Паттернраспознающие рецепторы	Экспрессируются	Отсутствуют
Оборот МНС класса II	Очень быстро	Сохраняются дольше 100 ч
Плотность МНС класса II	Низкая (около 10 млн)	Возрастает в 10 раз

Незрелые ДК экспрессируют на своей поверхности полный набор компонентов МНС, но не имеют костимулирующих молекул (CD80, CD86 или CD40) [7].

После захвата и переработки антигена ДК созревают, утрачивают способность к эндцитозу и приобретают способность презентировать антиген Т-хелперам, которая успешно реализуется в микроокружении лимфатических узлов [1].

Взаимодействие незрелых ДК с лимфоцитами также может сопровождаться функциональным ответом последних [5].

Незрелые ДК могут вызывать состояние неответственности («иммунологического молчания») Т-лимфоцитов, индуцируя их анергию, апоптоз или активируя регуляторные Т-лимфоциты. Зрелые ДК, наоборот, активируют Т-клетки и способствуют их выживанию [1]. Сравнительная характеристика незрелых и зрелых ДК представлена в таблице 1.

МИЕЛОИДНЫЕ ДК

Большинство ДК принадлежит миелоидному ряду [2]. Миелоидные ДК находятся в эпидермисе, дерме, дыхательных путях, кишечнике, тимусе, селезенке, печени, лимфоидной ткани [1].

В условиях культуры удается получить миелоидные ДК двумя способами: путем культивирования клеток костного мозга, обогащенных CD34 стволовыми элементами, в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и других цитокинов (чаще всего – TNF α , иногда – ИЛ-3, SCF, FLT3L или TGF β) или при культивировании выделенных из крови моноцитов в присутствии ГМ-КСФ и ИЛ-4. Считают, что и *in vivo* миелоидные ДК могут развиваться как из гранулоцитарно-моноцитарных предшественников, так и из моноцитов [2].

В своем развитии миелоидные ДК разделяются по крайней мере на 3 клеточные линии: клетки Лангерганса, интерстициальные ДК, находящиеся преимущественно в различных тканях, и ДК, происходящие из моноцитов [1].

КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА

Долгое время функция клеток Лангерганса была неясна, и лишь после открытия специализированных АПК выяснилось, что клетки Лангерганса имеют костномозговое происхождение и представляют собой незрелые ДК [5].

Исходно клетки Лангерганса локализуются выше базального слоя эпидермиса, во всех вариантах многослойного эпителия полости рта, носа, пищевода, легких, влагалища и толстой кишки, т.е. в покровных тканях [1].

Клетки Лангерганса имеют некоторые особенности строения. В дополнение к обычным и хорошо развитым органеллам, цитоплазма клеток Лангерганса содержит специфические структуры, включая атипичные гранулы и гранулы Бирбека, а также уникальную трубчато-везикулярную систему. Гранулы Бирбека представляют собой овально вытянутые структуры с центрально расположенным фрагментированным стержнем, происходящие из атипичных гранул, и напоминают по форме теннисные ракетки. Атипичные гранулы клеток Лангерганса морфологически отличаются от лизосом наличием прозрачного ореола, разделяющего наружную мембрану гранулы и ее центральную зону. Трубчато-везикулярная система представляет собой модифицированный и гипертрофированный конгломерат комплекса Гольджи и негранулярного эндоплазматического ретикулула. Установлено, что гранулы Бирбека и трубчато-везикулярная система важны для распознавания и обработки антигенного материала [5].

Итак, клетки Лангерганса специфически экспрессируют ряд молекул (белок адгезии Е-кадгерин, CD1a, интегрин CD11c, CD13, CD14, CD33, лектиновый лангерин CD207 и эндоцитарный рецептор, индуцирующий образование гранул Бирбека) [1]. Антиген CD1a представляет собой молекулу, напоминающую молекулы МНС класса I, и используется для презентации липидных антигенов [2, 4].

После захвата и переработки антигена клетки Лангерганса транспортируют анти-

генные пептиды в региональные лимфатические узлы через афферентные лимфатические сосуды и участвуют в дифференцировке Т-хелперов из наивных Th0-предшественников [1].

ДК в виде клеток Лангерганса участвуют в мощных иммунных реакциях организма: в реакциях трансплантации и развитии контактной аллергии [3].

Незрелые ДК, которые не содержат гранул Бирбека и располагаются во внутренних органах или в соединительной ткани, называются интерстициальными ДК [5].

ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (ЛИМФОИДНЫЕ) ДК

Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых ДК – плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК, относящиеся к лимфоидному ряду. Их название обусловлено внешним сходством с плазматическими клетками – потомками В-лимфоцитов, секретирующими антитела. Развитие плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК происходит сходным образом с миелоидными – они дифференцируются из общего лимфоидного предшественника, а также из предшественников В- и Т-лимфоцитов. В присутствии ИЛ-3 и вирусных продуктов они дифференцируются в зрелые плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК [2].

Предшественники плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК составляют около 0,5% мононуклеарных клеток периферической крови [1]. Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК меньше моноцитов (8–10 мкм), а их ядро имеет менее выраженную выемку [2].

Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК локализуются в Т-клеточных зонах лимфоидной ткани, миндалинах, тимусе, печени, легких, коже [1].

На плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК человека отсутствуют молекулы, характерные для миелоидных ДК (CD83, CD11b, CD11c), а также свойственные большинству миелоидных клеток (CD13, CD14). Однако на них экспрессирован ген RAG, ответственный за запуск перестройки генов антигенраспознающих рецепторов. Если для моно-

цитов характерна экспрессия CD45RA и рецептора для ГМ-КСФ, то для плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК – CD45R0 и рецептора для ИЛ-3 (CD123). Молекулы МНС класса II на плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК экспрессированы слабее, чем на миелоидных, и локализуются не только на поверхности, но и в цитоплазме. В спектре TLR, экспрессируемых плазмоцитоподобными (лимфоидными) ДК, преобладают рецепторы, локализующиеся в цитоплазматических гранулах и распознающие нуклеиновые кислоты (TLR7 и TLR9, о чем говорилось ранее) [2].

Плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК – главные источники интерферонов (ИФН) I типа, синтез которых запускается в ответ на стимуляцию (распознавание TLR патогенассоциированного молекулярного паттерна – PAMP) [2]. Считают, что циркулирующий в крови ИФН- α – продукт плазмоцитоподобных (лимфоидных) ДК [1]. Это определило их альтернативное название – клетки-продукты ИФН (IPC – Interferone-producing cells). Они секретируют большие количества ИФН преимущественно в первые сутки после стимуляции вирусными нуклеиновыми кислотами [2].

Таким образом, плазмоцитоподобные (лимфоидные) ДК играют существенную роль во врожденном противовирусном иммунитете [1].

ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ДК

Особую роль в иммунной системе занимают фолликулярные ДК мезенхимального происхождения, презентующие антиген В-лимфоцитам в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов без участия молекул МНС класса II [1]. Прочно соединяясь десмосомами отростков и образуя стабильную сеть, они не мигрируют из мест своего расположения [6]. Фолликулярные ДК являются тем особым микроокружением, на котором происходит уникальный для В-лимфоцитов процесс соматического гипермутагенеза переменных сегментов генов иммуноглобулинов и отбор наиболее аффинных вариантов антител [8]. Антиген

на поверхности фолликулярных ДК обычно интактен, сохраняет исходную конформацию (не расщеплен на пептиды) и часто представляет собой комплекс собственно антигена с антителом, который перед этим мог циркулировать в крови недели или даже месяцы [7]. Хотя фолликулярные ДК и не экспрессируют белки МНС класса II, но богаты Fcγ-рецепторами, CR1 и CR2, что и позволяет им связывать иммунные комплексы и представлять содержащийся в комплексах антиген В-лимфоцитам [6]. При повторном поступлении антигена в организм, когда он связывается с ранее наработанными антителами, фолликулярные ДК стимулируют клетки памяти [1].

ДК 1 И 2 ТИПА

В настоящее время в качестве конечных продуктов дифференцировки миелоидных и плазматоидных (лимфоидных) ДК рассматривают соответственно субпопуляции ДК 1 и 2 типа. В периферической крови содержится по 0,2% этих клеток. Дифференцировка ДК 1 и 2 типа может регулироваться действием на клетки-предшественники различных комбинаций провоспалительных и противовоспалительных факторов. ДК 1 типа обладают мощной способностью активировать Т-лимфоциты при презентации антигена, а также индуцируют дифференцировку Th1-клеток. В то же время ДК 2 типа при презентации антигена направляют дифференцировку Т-клеток по Th2-пути. И, наконец, можно получить ДК, избирательно

индуцирующие регуляторные Т-клетки, т.е. являющиеся толерогенными [2]. Сравнительные свойства ДК 1 и 2 типов представлены в таблице 2.

МИГРАЦИЯ И СОЗРЕВАНИЕ ДК

ДК по своей природе «странники», поскольку в течение дифференцировки и созревания они мигрируют с одной анатомической области на другую. На разных стадиях развития и, соответственно, в разных местоположениях ДК выполняют различные функции, позволяющие активировать лимфоциты и регулировать иммунные реакции, происходящие в организме [5].

В условиях воспаления ДК барьерных тканей интенсивно поглощают (путем пиноцитоза или фагоцитоза) окружающий материал, в том числе чужеродные продукты; активируются РАМР и подвергаются действию провоспалительных цитокинов. Под влиянием этих стимулов незрелые ДК покидают ткани и с тканевой жидкостью через лимфатические сосуды поступают в региональные лимфатические узлы [2].

Покидая периферические ткани, незрелые ДК претерпевают значительные изменения, теряя ряд структур, например, гранулы Бирбека и трубчато-везикулярную систему. При этом их мембрана также изменяется: в частности, длинные и тонкие отростки трансформируются в «ластообразные» выросты, а сами клетки обозначаются как вуалевидные [5].

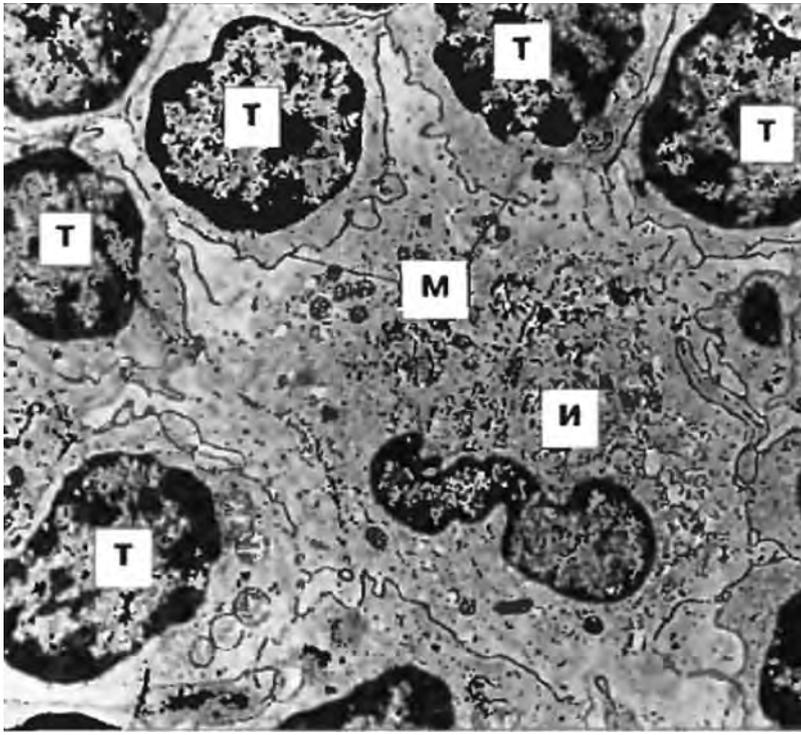
В процессе миграции происходит созревание ДК (о чем говорилось ранее): их способность к эндоцитозу значительно ослабевает; они осуществляют переработку поглощенного материала и встраивают пептидные фрагменты белков в молекулы МНС (процессинг антигена); на поверхности клеток усиливается экспрессия молекул МНС класса II и костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40). Усиленная экспрессия МНС класса II, CD80, CD86 и CD40 способствует выполнению ДК их основного назначения – презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам [2].

Установлено, что при отсутствии достаточной костимуляции Т-лимфоциты, кон-

Таблица 2. Сравнительные свойства ДК 1 и 2 типа [2]

Характеристика	ДК 1 типа	ДК 2 типа
Гистогенез	Миелоидные	Лимфоидные
Индукцирующие цитокины	ИЛ-12, ИФН-γ	ИЛ-10
Фенотип	CD11chi CD123lo	CD11c- CD123hi
Продуцируемые цитокины	ИЛ-12	ИФН-α
Влияние на Т-клетки	Активация	Индукция анергии

Рисунок 2. Ультраструктура интердигитальной ДК в Т-зоне лимфатического узла крысы (x2000). Т – ядро Т-лимфоцита, И – ядро интердигитальной ДК, М – мембрана интердигитальной ДК [6]



тактирующие с ДК, часто подвергаются апоптозу [5].

Созревание ДК сопровождается формированием длинных дендритов, которые заменяют поверхностные выросты, свойственные вуалевидным ДК. Формирование многоотростчатости происходит одновременно с повышением экспрессии молекул клеточной адгезии, таких как CD11a, CD50, CD54 и CD58, что обеспечивает образование контакта между отростками ДК и Т-клетками [5].

В ходе миграции изменяется набор экспрессируемых ДК мембранных рецепторов для хемокинов, что способствует попаданию их в зоны лимфатических узлов, занимаемые Т-лимфоцитами (Т-зоны). Вместо рецепторов для хемокинов, экспрессируемых клетками барьерных тканей, на созревающих ДК появляются рецепторы CCR7 и CXCR4. Именно эти рецепторы распознают хемокины, выделяемые стромальными клетками Т-зон лимфатических узлов. Рецепторы CCR7 и CXCR4

экспрессируют также наивные Т-лимфоциты, в результате чего они тоже мигрируют в Т-зоны лимфатических узлов. В Т-зонах происходит презентация антигена [2].

Зрелые ДК, доставившие антиген в лимфатический узел, становятся частью стромы Т-зон и обозначаются как интердигитальные ДК, поскольку между их отростками-«пальцами» располагаются Т-лимфоциты [2].

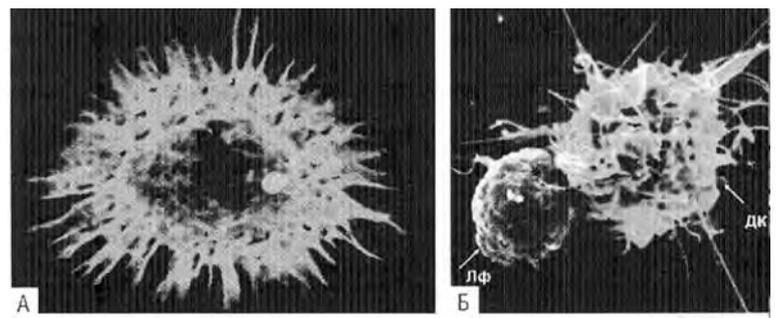
Таким образом, интердигитальные ДК – это клетки костномозгового происхождения, мигрировавшие в лимфатический узел с тканевой жидкостью по афферентным лимфатическим сосудам из покровных тканей [8].

Сходное происхождение имеют интердигитальные клетки Т-зон пейеровых бляшек и селезенки, хотя пути миграции клеток в эти структуры иные (не лимфогенные) [2].

Считают, что после миграции в лимфоидную ткань одна зрелая ДК, нагруженная антигеном, в течение 1 часа может вступать в контакт с 5000 Т-лимфоцитов, что позволяет Т-лимфоцитам найти ДК, презентующую специфический антиген [1].

Особенно велико содержание интердигитальных ДК в мозговой зоне тимуса [6]. В этом органе, которому принадлежит основная роль в созревании Т-лимфоцитов, интердигитальные ДК (наряду с макрофага-

Рисунок 3. ДК (А) и ее взаимодействие с лимфоцитом (Б) (сканирующая микроскопия). ДК – дендритная клетка, Лф – лимфоцит [1]



ми и медуллярными эпителиальными клетками), экспрессируя МНС со встроенным аутологичным антигеном, ответственны за устранение аутоагрессивных Т-клеток, реагирующих на собственные антигены организма. Данный процесс назван отрицательной селекцией [1, 6].

Судьба плазмоцитоидных (лимфоидных) ДК в процессе и после их миграции в лимфоидные органы также изучена достаточно подробно. В отличие от предшественников миелоидных ДК, попадающих в лимфатические узлы с афферентной лимфой, плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК проникают в лимфатические узлы тем же путем, что и Т-лимфоциты – через высокий эндотелий посткапиллярных венул. При стимуляции плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК в течение первых суток интенсивно секретируют ИФН I типа, а затем в течение вторых суток дифференцируются в зрелые плазмоцитоидные (лимфоидные) ДК. При этом на них значительно возрастает экспрессия молекул МНС класса II и появляются костимулирующие молекулы. Зрелая плазмоцитоидная (лимфоидная) ДК продолжает секретировать ИФН, но в меньшем количестве [2].

В лимфоидных органах зрелые ДК вовлечены не только в активацию Т-лимфоцитов, но также и в инициацию и регуляцию созревания В-лимфоцитов и формирование плазматических клеток, продуцирующих антитела [5].

ДК – РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

ДК являются важными регуляторами иммунного ответа [4]. В зависимости от типа антигена (патогена) и вырабатываемых цитокинов, ДК способны направлять дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов в сторону Th1, Th2 или же регуляторных Т-клеток [4, 5]. При стимуляции вирусами созревающая ДК способствует дифференцировке Т-клеток-продуцентов ИФН- γ (Th1-клеток), а при стимуляции ИЛ-3 – Т-клеток-продуцентов ИЛ-4 (Th2-клеток) [2]. В присутствии большого количества ИЛ-12 Т-клетки превращаются в клетки типа Th1,

секретирующие ИФН- γ и ИЛ-2. Напротив, низкое содержание ИЛ-12 приводит к образованию клеток типа Th2, секретирующих ИЛ-4 и ИЛ-10 и способствующих дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. ИЛ-4 важен для образования ДК 1 типа, но ингибирует образование ДК 2 типа из клеток-предшественников. Таким образом, вне зависимости от исходного стимула в организме поддерживается определенный баланс между Th1- и Th2-иммунным ответом [4].

Захват антигена незрелыми ДК может приводить к развитию толерантности, а не к активации Т-клеток, если отсутствуют вещества, необходимые для их дальнейшего созревания. В подобных условиях не происходит повышения уровня экспрессии костимулирующих молекул, а вместо ИЛ-12 образуется ИЛ-10. Этот механизм важен для предотвращения аутоиммунного процесса, но он также помогает раковым антигенам избежать защитного действия иммунной системы [4].

ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДК

На сегодняшний день активно ведутся многочисленные работы по изучению ДК, их роли в различных физиологических и патологических процессах и применению для лечения различных заболеваний.

ДК И ВАКЦИНАЦИЯ

Индукцированные *in vitro* ДК находят всё большее распространение в качестве вакцин при многих заболеваниях, в первую очередь при раке. Приготовление такой вакцины состоит из нескольких этапов: выделение моноцитов из крови конкретного больного, стимуляция их цитокинами *in vitro* для дифференцировки в ДК, добавление в культуру иммуногенного пептида, происходящего из опухоли больного (клеточный лизат или стандартный антиген), продолжение культивирования до созревания ДК и, наконец, возвращение зрелых ДК в организм больного. Лечебный эффект такой вакцины связывают с активацией клонов цитотоксических

лимфоцитов, активность которых обычно снижена у больных раком. Возможно, это происходит за счет подавления регуляторных Т-лимфоцитов. Обнадеживающий лечебный эффект получен при раке предстательной железы, некоторых формах рака почки и в некоторых других случаях [1].

Однако применение такого рода вакцин осложняется некоторыми обстоятельствами. Во-первых, вакцина может по ошибке побудить иммунную систему атаковать здоровые ткани. Например, у больных меланомой, получивших первую противораковую вакцину, наблюдалось витилиго. Во-вторых, опухолевые клетки могут видоизмениться и в результате избежать воздействия иммунной системы, инициированной вакциной. А если в опухоли перестанет образовываться антиген, взятый за основу для создания вакцины, то и сама вакцина окажется бесполезной [9].

ДК И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

Клетки Лангерганса участвуют в одном из путей быстрого ВИЧ-инфицирования. Эти клетки экспрессируют рецепторные структуры для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): CD4, рецепторы хемокинов (CXCR4, CCR5). Локализуясь в слизистой оболочке женского репродуктивного тракта, клетки Лангерганса способны проникать в просвет влагалища, захватывать антигенный материал и быстро доставлять его в близлежащие лимфатические узлы. После захвата антигена или инфицирования ВИЧ уже через 30 минут клетки Лангерганса мигрируют в дренирующие лимфатические узлы. Максимальную миграцию наблюдают через 24 часа. Таким образом, клетки Лангерганса выполняют функцию «троянского коня», способствуя диссеминации ВИЧ по организму. Подобными свойствами в отношении ВИЧ, а также других внутриклеточных патогенов, например микобактерий, обладают макрофаги [1].

Возбудители других инфекционных заболеваний, в том числе цитомегаловирус, малярийный плазмодий и вирус кори, тоже используют ДК в своих целях. Так, напри-

мер, при малярии эритроциты, содержащие паразитов, связываются с ДК, не давая им достичь зрелости и сигнализировать иммунной системе о наличии антигенов [9].

ДК И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА (СКВ)

В 2001 году были опубликованы данные, что у больных СКВ активность ДК в крови патологически повышена. ДК в больших количествах выделяют ИФН, стимулирующий дифференцировку клеток-предшественников, и в результате созревание ДК завершается прямо в кровотоке. Зрелые ДК поглощают дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), содержание которой при СКВ необычайно велико, и иницируют иммунный ответ: в организме образуются антитела против его собственной ДНК. Эти антитела и обуславливают проявления заболевания [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 43–47.
2. Ярилин А.А. *Иммунология* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 71–78 с.
3. *Сайт Рокфеллеровского университета (lab.rockefeller.edu/steinman/dendritic_intro/)* Ральф Стейнман: введение в дендритные клетки.
4. Бурместер Г.-Р., Пеццутто А. *Наглядная иммунология: пер. с англ.* – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – С. 50–57.
5. Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. *Дендритные клетки и их потенциальная значимость для иммунотерапии атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемия.* – 2013. – №4. – С. 4–15.
6. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология* – М.: Мир, 2000. – С. 35–38.
7. Плейфейер Дж. Х.Л., Чейн Б.М. *Наглядная иммунология* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 21, 27, 51, 57.
8. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология* – М.: Медицина, 2000. – С. 37–46.
9. Баншиеро Ж. *Длинные руки иммунной системы // В мире науки.* – 2003. – №3. – С. 34–41. ■

Синдром ТЭН у 12-летней девочки: эффективность комбинированной терапии внутривенными иммуноглобулинами и системными кортикостероидами

Р.Я. Мешкова, Ю.А. Вавиленкова, Л.В. Сазоненкова, Е.В. Волкова, Е.А. Грищенко,
Т.А. Дихтяренко

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск
Областной центр аллергологии и иммунологии, Смоленск

Toxic epidermal necrolysis in 12 year old girl. Efficacy of combined therapy intravenous immunoglobulins (IVIg) and steroids

R.Y. Meshkova, Y.A. Vavilenkova, L.V. Sazonenkova, E.V. Volkova, E.A. Grischenko, T.A. Dihtjarenko

Toxic epidermal necrolysis is the most severe form of bullous skin diseases. They are classified (excluding MEE) into three clinical variants according to the affected body surface area: 1) less than 10% of body surface area – SJS, 2) 10% to 30% of body surface area – SJS or partial TEN, 3) more than 30% – TEN. Medications are one of the most common causes of TEN. Mortality due to TEN can reach up to 12,5%. Combined use of IVIg and steroids might be an effective treatment of TEN. Here we discuss a case of TEN in 12 year old girl following 14 days of sulfasalazine administration for ulcerative colitis. The disease progressed through three stages: from MEE to SJS and subsequently to TEN. Combined therapy with IVIg and systemic steroids resulted in positive therapeutic effect.

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) является наиболее тяжелой формой буллезных поражений кожи. В последние годы обсуждается вопрос о том, что различные формы острых буллезных поражений кожи являются не отдельными заболеваниями, а разными стадиями одного заболевания, проходя этапы от многоформной эксудативной эритемы (МЭЭ) до синдрома Стивенса-Джонсона (ССД) и ТЭН [2, 3]. Эти состояния ассоциированы с разным прогнозом, причем наиболее неблагоприятным является прогноз при ТЭН. Причины развития буллезных дерматитов разнообразны. Так, при МЭЭ почти в

90% случаев причиной являются инфекции, в первую очередь *Herpes virus*. При ССД и ТЭН в 75–95% случаев причиной являются лекарства [3–5]. По данным разных авторов, наиболее часто ТЭН вызывают неспецифические противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики, антиэпилептические средства, сульфонамиды, аллопуринол [4]. Общепринятым считается разделение буллезных поражений кожи (за исключением МЭЭ) на 3 клинических варианта в зависимости от площади поражения тела: а) при поражении менее 10% поверхности тела – это ССД; б) при поражении от 10 до 30% поверхности тела – это ССД/частичный ТЭН; в) при поражении более 30% поверхности тела – это ТЭН [2]. Смертность при ТЭН может достигать 12,5% [1]. Как показывают исследования, выживаемость связана не только с терапией, но и с возрастом больного. Так, выживаемость в группе пациентов молодого возраста выше по сравнению с больными среднего и старшего возраста [1]. На сегодняшний день в лечении пациентов с ТЭН нет общепринятых рекомендаций. В терапию данной категории больных включают помимо системных ГКС другие фармакологические препараты, такие как циклоспорин, гранулоцит-колониестимулирующий фактор, ингибитор ТНФ- α , внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) [2, 4]. Наиболее интенсивно изучается применение ВВИГ в комбинации с системными кортикостероидами [1, 4]. Рекомендуемые дозы ВВИГ могут достигать 2 г/кг массы на курс лечения [1].

Нами представлен клинический случай ТЭН у девочки 12 лет, развившийся на 14-е сутки приема сульфасалазина в дозе

Рисунок 1. Ребенок К., 12 лет. Синдром ТЭН. Лекарственная аллергия на сульфасалазин. 6-е сутки заболевания



Рисунок 2. ТЭН-синдром. 7-е сутки заболевания. Буллезные поражения кожи. Фиолетово-синюшный фон кожи



500 мг/4 раза/сут по поводу неспецифического язвенного колита (НЯК). Буллезное поражение кожи носило прогрессирующий характер начиная с симптомов МЭЭ в первые дни заболевания. В последующие 4–6 дней наблюдалось ухудшение состояния и распространение эпидермолиза с поражением до 90% поверхности тела и слизистых. Заболевание в своем течении прошло три

стадии: от МЭЭ до ССД и ТЭН. Впервые симптоматика МЭЭ была диагностирована в стационаре по месту жительства, где в качестве причины рассматривалась герпетическая инфекция, а не прием лекарственных препаратов. Пациентке проводили лечение системными ГКС, применяли цефтриаксон, ацикловир, циклоферон, инфузионную терапию. На фоне проводимой терапии состояние больной ухудшилось: в области кожных покровов лица, туловища, верхних и нижних конечностей появились новые буллы, склонные к слиянию. В связи с ухудшением состояния на четвертые сутки от начала заболевания ребенок был переведен в областной центр аллергологии и иммунологии. При поступлении состояние тяжелое, с поражением поверхности кожи >70–80%. Высыпания носили буллезный характер, размером от 2 до 10–15 мм в диаметре, с серозным содержимым, напряженной крышкой, отмечались единичные эрозии. Фон кожи в области туловища с синюшно-фиолетовым оттенком. Элементы сыпи располагались на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях, включая поверхности ладоней и подошв. Отмечались поражения слизистых конъюнктив, слизистой каймы губ, ротовой полости, вульвы, болезненные ощущения при глотании и мочеиспускании. Симптом Никольского положительный. При объективном исследовании, помимо поражения кожи, отмечалось повышение температуры тела до 37,3–38°C, приглушение тонов сердца, систолический шум на верхушке, в легких жесткое дыхание, мочеиспускание затруднено из-за резкой болезненности, в связи с чем установлен мочевого катетер. При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлен

Рисунок 3. **ТЭН-синдром.**
Поражение слизистой каймы губ и полости рта



Рисунок 4. **ТЭН-синдром.**
23-и сутки заболевания.
Стадия эпителизации



сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных нейтрофилов 10%, нейтрофилез 82%, моноцитоз 35%, появление плазматических клеток 6%, лимфопения 6%. В коагулограмме тенденция к гипокоагуляции. Уровень иммуноглобулинов при поступлении IgA – 0,76 г/л, IgM – 1,5 г/л, IgG – 7,39 г/л. Посев из очагов на флору с задней стенки глотки, носовой полости, с

эрозий на кожных покровах, с конъюнктив патогенной флоры не выявил. При посеве крови на стерильность роста патогенной флоры не выявлено. Результат ПЦР-диагностики вирусных инфекций, включая *Herpes simplex*, отрицательный. При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено, при УЗИ органов брюшной полости признаков свободной жидкости нет. Осмотр окулиста выявил наличие у пациентки токсико-аллергического дерматита век, острого слизисто-гнояного конъюнктивита обоих глаз. Учитывая данные анамнеза, объективного исследования, дополнительных лабораторных и инструментальных данных, на 5-е сутки заболевания выставлен клинический диагноз: «ТЭН, лекарственная аллергия на сульфасалазин, неспецифический язвенный колит» (рисунки 1–3). С этого времени была начата комбинированная терапия ВВИГ и системными ГКС. Доза ВВИГ составила 0,57 г/кг на курс лечения. С учетом необходимости профилактики риска развития ДВС-синдрома в терапию была включена свежезамороженная плазма 300 мл/сут N7 внутривенно капельно, альбумин 10% р-р 200,0 мл N11 внутривенно капельно. С первых суток госпитализации пациентка получала системные ГКС из расчета 4,5 мг/кг/сут по преднизолону, с постепенным снижением дозы до 0,5 мг/кг/сут в течение 23 суток. В последующем рекомендовано продолжить курс ГКС местно для лечения неспецифического язвенного колита под наблюдением гастроэнтеролога. Помимо базовой комбинированной терапии пациентка получала инфузии растворов трисоль и реополиглюкина, антибактериальную терапию (цефтриаксон 1,0 г 1 раз/сут N2, затем меропенем 750 мг

3 раза/сут N15), противогрибковую терапию (флуконазол 0,2% р-р 150 мл (300 мг/сут N17), симптоматическую терапию. Учитывая выраженный болевой синдром в области кожи и слизистых, неоднократно вводили раствор промедола 2% 1 мл. Через 3–4 дня от начала комбинированной терапии отмечена положительная динамика в виде спадения булл, их уплощения, уменьшения гнойного отделяемого из глаз, отсутствия лихорадки. На 7–9 сутки от начала лечения появились участки эпителизации на коже и слизистых. Пациентка самостоятельно может принимать жидкую и твердую пищу, мочится самостоятельно. В течение всего курса лечения пациентка находилась в условиях стерильного бокса, в котором осуществлялись ежедневное кварцевание, рециркуляция воздуха, смена стерильного постельного и нательного белья, обработка кожных покровов и слизистых антисептическими растворами. Ребенок выписан из стационара на 23-и сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии (рисунок 4). Показатели гомеостаза восстановлены. Пораженные участки кожных покровов в стадии завершения эпителизации.

Анализируя данный случай, можно сказать, что развитие ТЭН у ребенка на фоне приема сульфасалазина проходило поэтапно разные стадии от МЭЭ – ССД и вплоть до ТЭН.

Применение комбинированной терапии ВВИГ и системными кортикостероидами позволило получить положительный клинический эффект. Возможно, при более раннем назначении ВВИГ буллезный дерматит не принял бы характер крайне тяжелого поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen J., Wang B., Zeng Y., Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J. Dermatol.* 2010 Nov-Dec; 20(6):743–7.
2. Arca E., Kose O., Erbil AH. et al. A 2-year-old girl with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2005 Jul-Aug; 22(4): 317–20.
3. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Hautarzt T.* 2014 May; 65(5):415–23.
4. Kaur-Knudsen D., Zacharial C., Thomsen S.F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Udeska Laeger.* 2013 Dec 9; 175 (50).
5. Tomasini C., Derlino F., Quaglino P. et al. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital Dermatol Venerol.* 2014 Apr; 149(2):243–62. ■

Wang YM, Tao YH, Feng T, Li H.

Beneficial therapeutic effects of hemoperfusion in the treatment of severe Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: preliminary results

[Благоприятная терапевтическая эффективность применения гемоперфузии при лечении тяжелого синдрома Стивенса-Джонсона / токсического эпидермального некролиза: предварительные результаты]

Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(23):3696-701.

В большинстве случаев синдром Стивенса-Джонсона (SJS) / токсический эпидермальный некролиз (TEN) проявляются тяжелым дерматитом, вызванным действием лекарственных средств. На сегодняшний день не существует стандартного метода лечения в связи с нехваткой контро-

лируемых/слепых исследований. Широко применяются высокие дозы глюкокортикоидов и внутривенное введение иммуноглобулинов (IVIg), однако данные подходы остаются противоречивыми. Проведенное исследование предлагает новый метод лечения больных синдромом SJS/TEN, которые

не восприимчивы к глюкокортикоидам и IVIG.

В неконтролируемое неслепое исследование были включены семь пациентов, больных SJS, и три пациента с TEN. Средний возраст пациента составил 8,1 лет. Соотношение мальчиков и девочек было 1:1. Гемоперфузия проводилась ежедневно с использованием колонки смолистого сорбента HA280 до прекращения появления новых кожных высыпаний и начала заживления с появлением видимых признаков реэпителизации.

Средняя площадь поверхности тела, пораженная SJS и TEN, составляла 8,57 и 75% соответственно. Количество процедур

гемоперфузии варьировалось от 3 до 5. Гемоперфузия привела к быстрому улучшению общего состояния здоровья и остановила прогрессирование заболевания. Все дети были выписаны и полностью выздоровели. Средняя продолжительность пребывания в клинике составила 14,4 дней. Четверо пациентов испытали побочные эффекты: тромбоз бедренной вены (n=2), гипотензия (n=1) и учащенное сердцебиение (n=1).

Гемоперфузия может быть полезным дополнительным методом лечения пациентов с SJS/TEN, если первоначальный метод лечения с использованием глюкокортикоидов и IVIG не даст результатов.

O.P.

Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K.

Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review

[Сыпь и воспаление слизистой оболочки, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, как синдром, отличный от синдрома Стивенса-Джонсона и полиморфной эритемы: систематический обзор]

J Am Acad Dermatol. 2015 Feb;72(2):239-45.

Инфекция *Mycoplasma pneumoniae* (MP) ассоциируется с внелегочными осложнениями, включая высыпания, поражающие слизистые оболочки и кожу. Данные высыпания, которые в литературе называются либо синдромом Стивенса-Джонсона (SJS), либо полиморфной эритемой, могут отличаться от вызванного лекарственными препаратами SJS или вирусной полиморфной эритемы.

Авторы стремились проанализировать литературу, характеризующую морфологию и течение болезни, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и проявляющейся поражением слизистых оболочек и кожи.

В результате обширного исследования литературы было найдено 95 статей с 202 случаями заболевания.

В большинстве случаев пациенты были детьми (средний возраст 11,9 лет) и мужского пола (66%). Площадь повреждения кожи варьировалась от случаев его полного отсутствия (34%), минимального повреждения (47%) до умеренно выраженного (19%). Было зафиксировано воспаление ротовой, зрительной и мочеполовой обла-

стей в 94, 82 и 63% рассматриваемых случаях соответственно. В лечении применялись антибиотики (80%), системные кортикостероиды (35%), паллиативная терапия (8%), и/или внутривенный иммуноглобулин (8%). Осложнения включали повреждения слизистой (10%), образование кожных рубцов (5,6%), рецидивирование (8%), летальность (3%).

Легкие случаи заболевания, возможно, не были опубликованы; таким образом, данный обзор может быть пристрастным к более тяжелым случаям заболевания.

Вызванное *Mycoplasma pneumoniae* заболевание характеризуется значительным воспалением слизистой оболочки и рассеянным повреждением кожи, хотя степень повреждения может различаться. В связи с четкой морфологией, легким течением болезни и потенциально важными клиническими выводами в отношении метода лечения мы предлагаем пересмотр номенклатурной системы и советуем использовать для данных случаев термин «Сыпь и воспаление слизистой оболочки, вызванные MP-инфекцией».

O.P.

Yi Y, Lee JH, Suh ES.

Toxic epidermal necrolysis induced by lamotrigine treatment in a child

[Токсический эпидермальный некролиз у детей, вызванный терапией ламотриджином]

Korean J Pediatr. 2014 Mar;57(3):153-6.

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) – это непредсказуемая и тяжелая реакция на лекарственные препараты. При ТЭН эпидермальные повреждения появляются в результате апоптоза кератиноцитов. Данное состояние вызывается многими факторами, главным образом такими медикаментами, как антиконвульсанты, антибиотики (особенно сульфонамид), нестероидные противовоспалительные средства, аллопуринол и невирапин. Было установлено, что ламотриджин потенциально вызывает серьезные кожные реакции, а сопутствующее использование вальпроевой кислоты с ламотриджином значительно усиливает степень риска.

Авторы описали случай 11-летней девочки с тиком и клинической депрессией, у которой развился ТЭН после лечения ламотриджином и прошла как клиническую, так и патологоанатомическую диагностику. Дети более восприимчивы к ламотриджину, чем взрослые, и риск тяжелой сыпи может быть снижен путем строгого соблюдения правил дозирования. К сожалению, в нашем случае пациенту была введена доза, превышающая требуемую назначением. Таким образом, клинические врачи должны строго следовать режиму дозирования при использовании ламотриджина, особенно у детей.

O.P.

Hamilton GM, Fish J.

Pediatric toxic epidermal necrolysis: an institutional review of patients admitted to an intensive care unit

[Токсический эпидермальный некролиз у детей: институциональный обзор пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии]

J Burn Care Res. 2013 Nov-Dec;34(6):e351-8.

Синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN) являются редкими тяжело протекающими заболеваниями кожи и слизистой оболочки, в большинстве случаев связанными с тяжелой реакцией на медикаменты. Обзор случаев заболевания SJS/TEN был проведен для того, чтобы описать этиологию, характеристики пациентов, методы и результаты лечения больных детей, находящихся в крупном педиатрическом госпитале. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов с SJS/TEN, поступивших в педиатрическое отделение интенсивной терапии (PICU) в период с 2001 по 2011 гг. Были исследованы данные, касающиеся общей площади тела, пораженной заболеванием, возбудителей, периода пребывания в госпитале, а также методов лечения. Были также проанализированы методы расчета смертности в PICU, включающие оценку тяжести заболевания для TEN (SCORTEN), две оценки Детского индекса смертности и оценки Функциональной недостаточности органов у детей. Информация о питании

детей была собрана и сравнена с вычисленными и измеренными требованиями (калориметрия). Было 10 детей, больных SJS/TEN (средний возраст 6,6 лет), со значительным повреждением кожи (средняя площадь поверхности тела 42,2%), нуждавшихся в госпитализации. В большинстве случаев возбудителем послужили предписанные медикаменты (n=7). Внутривенный иммуноглобулин и кортикостероиды были применены в 8 и 2 случаях соответственно. Средняя продолжительность пребывания в PICU составила 10,2 дней. Не было зафиксировано ни одного случая летального исхода, а все индексы смертности предсказывали высокую вероятность выживания. Фактическое питание детей (n=9) было во всех случаях ниже вычисленных требований к питанию (в среднем = 1059 ккал в день против 2027 ккал в день). Данная информация может дать представление о лечении SJS/TEN в условиях интенсивной терапии и будет способствовать созданию наилучшего подхода к лечению заболевания у детей в будущем.

O.P.

Дифференциальный диагноз и терапия при хронической рецидивирующей крапивнице (продолжение темы с позиции практикующего врача)

А.А. Чебуркин

Кафедра детских инфекционных болезней РМАПО

Differential diagnosis and therapy for the chronic urticaria (theme continuation from a clinician's perspective)

A.A. Cheburkin

The cause of the urticaria, which is more often presented by physical factors, infections, food allergy, food additives, inhalation allergens and medicines, may be determined only among 20-30% of children. However, it is impossible to be limited to the differential diagnostics of only the allergic, infectious and physical reasons of the urticaria as it's usually practiced in pediatrics and allergology. In all cases it's necessary to rule out a wide range of diseases. Apart from assessing the anamnesis, clinical symptoms and current laboratory researches of a disease help with carrying out the differential diagnosis of the urticaria. The main drug treatment of the urticaria (both acute attack, and chronic) is based on the antihistamines.

Крапивница развивается вследствие высвобождения и синтеза главным образом – тучными клетками, расположенными в коже, различных медиаторов воспаления. Среди причин дегрануляции тучных клеток выделяют иммунные, неиммунные и идиопатические (неизвестные в настоящее время). В тех случаях, когда патофизиологический механизм хронической крапивницы точно неизвестен, ставится диагноз хронической идиопатической крапивницы (ХИК). Однако, согласно результатам исследований последних лет, у 25–45% пациентов с ХИК обнаруживаются IgG-антитела к высокоаффинному рецептору для иммуноглобулина E (IgE) (FcεRI) или против самого IgE: полагают, что эти антитела «ответственны» за дегрануляцию тучных

клеток и активацию воспаления. Основным методом лечения хронической крапивницы в случае выявления ее причины является терапия основного заболевания; при этом крапивница является лишь составной его частью – синдромом и исчезает на фоне его ремиссии. При ХИК в лечении на первый план выходят антагонисты H1-рецепторов гистамина.

Крапивница характеризуется появлением зудящей эритематозной сыпи, элементы которой возвышаются над поверхностью кожи. Первичным элементом при крапивнице является волдырь (urtica). Он бледнеет при надавливании, что указывает на наличие в очагах поражения кожи расширенных кровеносных сосудов и отека. При микроскопическом исследовании у больных крапивницей выявляют расширение мелких венул и капилляров, затрагивающее поверхностные слои кожи и в меньшей степени ее сосочковый слой, а также отек волокон коллагена. Более выраженное воспаление, при котором аналогичные изменения развиваются в глубоких слоях кожи и подкожной клетчатке, приводит к развитию отека Квинке (ангионевротического отека). Крапивница может появляться на любых участках кожи, в то время как отеки Квинке наиболее часто возникают в области лица, языка, конечностей и половых органов. Уртикарная сыпь сопровождается зудом, который усиливается ночью, и сохраняется от нескольких минут до 48 часов [1]. Спустя указанный срок элементы сыпи бесследно исчезают, однако новые высыпания могут появляться в разное время на других участках тела [2, 3]. По течению выделяют

острую (до 6 недель) или хроническую (более 6 недель) крапивницу. При неоднократном появлении уртикарной сыпи констатируют рецидивирующую крапивницу. Распространенность крапивницы у детей составляет около 2–3%, при этом хотя бы один эпизод крапивницы в течение всей жизни возникает у 15–20% как детского, так и взрослого населения [4, 5].

Существует множество классификаций хронической крапивницы, в которых учитываются как клинические проявления болезни, так и ее этиология, однако учет патогенеза заболевания является наиболее приемлемым для выбора терапии (таблица 1) [1].

- системных заболеваниях соединительной ткани;
- сывороточной болезни;
- злокачественных новообразованиях, сопровождающихся приобретенным дефицитом С1 и С1-инактиватора компонента.

Острая крапивница у детей наиболее часто связана с пищевой, лекарственной, инсектной аллергией а также с вирусной инфекцией. При этом у половины больных причину уртикарной сыпи выявить не удастся – такая крапивница обозначается как идиопатическая. При хронической крапивнице лишь у 20–30% детей удастся установить ее причину, которая наиболее часто

Таблица 1. Клиническая классификация крапивницы на основе оценки течения и этиопатогенеза

Тип	Краткое описание
Аллергическая	У 20–30% больных хроническим аллергическим заболеваниям сопутствует крапивница.
Реактивная	Проявляется в ответ на формирование очага хронической инфекции.
Идиопатическая	Причина не найдена, однако у половины больных обнаруживаются антитела к IgE и/или рецептору к IgE.
Реактивно-токсическая	Например, после контакта с крапивой.
Физическая	Холинергическая, от давления, солнечная, холодовая, тепловая, аквагенная.
Неиммунная (псевдоаллергическая)	В анамнезе – реакция на вещества с определенным химическим составом, антитела в составе IgE не определяются.
Нейровегетативная	Вегетативные кризы и стресс провоцируют обострения.
Уртикарный васкулит	При анализе биоптатов кожи обнаруживают депозиты иммунных комплексов.
Дефекты ферментных систем	Наследственный ангионевротический отек – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, частота 1: 10 000–150 000.
Мастоцитоз	Увеличение числа тучных клеток в различных органах, наиболее часто – в коже.

Таким образом, крапивницей как нозологической формой можно обозначить только ее идиопатический тип и форму, связанную с воздействием физических факторов; во всех остальных случаях она является лишь синдромом, причины которого разнообразны. Наиболее часто крапивница возникает при:

- аллергических и неаллергических реакциях на лекарственные препараты, пищу и пищевые добавки, ингаляционные аллергены (пыльца растений, плесневые грибы, домашняя пыль);
- внутривенном введении препаратов крови и кровезаменителей;
- инфекциях: бактериальных, грибковых, вирусных и паразитарных;
- укусах и ужалениях насекомых;

представлена физическими факторами, инфекциями, пищевой аллергией, пищевыми добавками, ингаляционными аллергенами и медикаментами. Однако ограничиваться дифференциальной диагностикой аллергических, инфекционных и физических причин крапивницы, как это делается обычно в практике педиатра и аллерголога, не следует. Во всех случаях хронической крапивницы необходимо исключение широкого спектра заболеваний [6].

Уртикарная сыпь, возникающая при воздействии физических факторов, является наиболее частым типом хронической крапивницы [7]. При физической крапивнице зудящая уртикарная сыпь появляется непосредственно после воздействия соответ-

ствующего провоцирующего фактора и сохраняется обычно не дольше нескольких часов. Исключением является крапивница вследствие замедленной реакции на давление, при которой сыпь появляется через 2–6 часов после давления и сохраняется дольше суток. В отличие от других типов физической крапивницы, замедленная крапивница от давления плохо поддается лечению антигистаминами (антагонистами H₁-гистаминовых рецепторов); при ее тяжелом течении нередко приходится назначать большие дозы глюкокортикостероидов системного действия [8]. Наиболее частыми причинами физической крапивницы являются давление (помимо замедленной крапивницы от давления педиатру часто приходится сталкиваться с дермографической крапивницей, уртикарным дермографизмом, когда трение вызывает сыпь); перегревание или физическая нагрузка (вызывают холинергическую крапивницу); солнечный свет (солнечная крапивница), холод (холодовая крапивница) и вода (аквагенная крапивница) [9, 10].

Другим часто встречающимся типом крапивницы является контактная. Она может быть аллергической или неаллергической (иные термины – псевдоаллергическая, реактивно-токсическая). Неаллергические «провокаторы» уртикарной сыпи при контактной крапивнице широко распространены в окружающей среде. К ним относятся различные химические компоненты пищевых продуктов, косметических средств, предметы бытовой химии и лекарственные препараты. Аллергическая контактная крапивница как проявление IgE-опосредованной аллергической реакции наиболее часто наблюдается у детей с аллергическими заболеваниями и, как правило, основным медиатором, вызывающим воспаление, является гистамин. Наиболее часто такая сыпь возникает при контакте с моющими веществами, латексом, свежими фруктами, ягодами и овощами у больных поллинозом. При этом типе крапивницы основным является выявление причинно-значимого аллергена и его устранение. В качестве средства первоочередной помощи используют наружные

кортикостероиды и антигистаминные препараты [11].

Роль инфекционных заболеваний, особенно паразитарных инвазий, в возникновении крапивницы окончательно не установлена. Большинство исследователей указывают на то, что частота инфекций, как бактериальных, вирусных, грибковых, так и паразитарных у больных крапивницей не отличается от таковой в общей популяции, однако существует и противоположная точка зрения, согласно которой инвазия желудочно-кишечного тракта паразитами считается важной причиной крапивницы. Подавляющее большинство имеющихся публикаций не соответствуют критериям доказательной медицины, поэтому с этой точки зрения их достоверность оценить нельзя. Единичные, и также недостаточно выдержанные соответственно правилам доказательной медицины, сообщения касаются хронической крапивницы у детей и взрослых, ассоциированной с инфекцией вирусами Эпштейна–Барр, гриппа, парагриппа и цитомегаловирусом. Анализ редких описаний случаев хронической крапивницы, ассоциированной с различными бактериальными и грибковыми инфекциями, не позволяет точно выявить – связана ли уртикарная сыпь с микроорганизмами, или она является побочной реакцией на лечение антибактериальными и противогрибковыми препаратами [12]. Инфекция *Helicobacter pylori* также рассматривается в связи с хронической крапивницей. Установлено, что частота ее выявления среди больных крапивницей и в популяции одинакова. Однако иммунный ответ на *H. pylori* у пациентов с крапивницей может отличаться. Выявлено, что у больных хронической крапивницей, инфицированных *H. pylori*, определяется более выраженная, чем у инфицированных пациентов без крапивницы, продукция иммуноглобулина G, а также иммуноглобулина An, специфичного к липопротеину lpp20. Этот липопротеин ассоциирован с *H. pylori* и может рассматриваться как один из маркеров данной инфекции. Более того, анализ существующих исследований выявил, что ремиссия

крапивницы более вероятна в тех случаях, когда антибактериальная терапия приводит к эрадикации *H. pylori*. Авторы этих исследований заключают, что после исключения других наиболее вероятных причин крапивницы целесообразно провести тестирование на выявление *H. pylori*; при выявлении инфекции – назначить соответствующее лечение и убедиться в эрадикации возбудителя [13]. Стрептококки группы А также рассматриваются как возможный фактор, играющий роль в возникновении крапивницы. При хронической крапивнице нередко обнаруживают антитела к этим микроорганизмам, отмечают эффект от лечения эритромицином, амоксициллином, цефуроксимом. Однако и эти данные касаются очень малых групп пациентов и не могут считаться доказательством роли стрептококков в развитии уртикарной сыпи [12]. Значительное число паразитарных инвазий, включающих *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola*, ассоциированы с крапивницей. Реакции немедленной гиперчувствительности, такие как крапивница и ангионевротические отеки, возникают в миграционную фазу развития паразита. Указанные паразитарные инфекции обычно сопровождаются выраженной эозинофилией, поэтому их не стоит включать в план дифференциального диагноза при отсутствии у больного соответствующей клинической картины и повышенного числа эозинофилов в периферической крови. Что касается роли простейших в развитии крапивницы, то большинство исследователей обсуждают лямблиоз, однако единого мнения о роли лямблий при крапивнице нет. Некоторые авторы считают появление уртикарной сыпи при лямблиозе редким явлением [14], другие убеждены в несомненном наличии такой ассоциации [15]. Более того, полагают, что проявления пищевой, лекарственной аллергии могут усиливаться в период манифестации паразитоза, что существенно усложняет дифференциальную диагностику и приводит к хроническому течению крапивницы [16].

Редкими типами хронической крапивницы являются уртикарный васкулит, наследственный ангионевротический отек и мастоцитоз. Следует подчеркнуть, что уртикарные высыпания, сохраняющиеся дольше 24 часов, и особенно – оставляющие после себя пигментацию, в основе могут иметь иммунокомплексную природу. Это указывает на необходимость исключения уртикарного васкулита, который является характерным признаком аутоиммунного заболевания, в первую очередь – системной красной волчанки [1]. Наследственный ангионевротический отек – редкое аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого лежит дефицит ингибитора С1-компонента комплемента. Заболевание проявляется рецидивирующими отеками, отличительной характеристикой которых является отсутствие зуда. Термин «мастоцитоз» объединяет гетерогенную группу заболеваний, основу которых составляют аномальный рост и накопление тучных клеток. Крапивница при мастоцитозе (пигментная крапивница) может входить в симптомокомплекс системного мастоцитоза, при котором поражаются различные органы, или являться самостоятельным заболеванием (в этих случаях говорят о кожной форме мастоцитоза) [17]. Эти редко встречающиеся типы хронической крапивницы наиболее резистентны к терапии. Антигистаминные препараты при таких уртикарных сыпях дают непостоянный и, как правило, недостаточный эффект. Это можно объяснить тем, что в развитии воспаления при крапивнице, сопутствующей системным заболеваниям, участвуют не только гистамин, но и другие медиаторы, а также клеточные иммунные реакции и реакции, опосредованные системой комплемента.

Если причину хронической крапивницы в ходе обследования установить не удалось, ставят диагноз: «хроническая идиопатическая крапивница» (ХИК). При ХИК уртикарные элементы сохраняются дольше, чем при различного рода физической крапивнице, – обычно до 8–12 часов и сопровождаются более выраженным зудом, особенно вечером и ночью. У половины больных хрониче-

ской идиопатической крапивнице сопутствуют отеки Квинке [8]. При ХИК у 25–45% больных обнаруживают признаки аутоиммунного заболевания – гистамин-высвобождающие IgG-антитела против высокоаффинного рецептора для IgE (FcεRI) или против самого IgE [18]. У больных, имеющих такие антитела, в сравнении с теми, у кого они отсутствуют, уровень сывороточного IgE существенно ниже, а уртикарная сыпь – обильная и распространенная – характеризуется выраженным зудом [19]. При исследовании биоптатов кожи у пациентов с ХИК и наличием FcεRI/IgE-антител нередко выявляют периваскулярные инфильтраты, в основном состоящие из нейтрофилов, эозинофилов и мононуклеарных клеток [20]. Почти у трети больных ХИК выявляются аутоиммунные реакции на ткань щитовидной железы. При этом у большинства из них отсутствуют какие-либо клинические симптомы поражения щитовидной железы и изменение уровней тиреоидных гормонов, отмечается уменьшение или исчезновение симптомов крапивницы после назначения левотироксина [18, 21, 22].

Помимо оценки анамнеза, клинических симптомов заболевания и его течения в проведении дифференциального диагноза хронических крапивниц помогают следующие лабораторные исследования:

- Кожные тесты или определение специфических IgE-антител в крови. Помогают выявить «причинно-значимый» аллерген в тех случаях, когда анамнестические данные позволяют заподозрить связь сыпи с пищей, лекарственными средствами, укусами насекомых, пылью растений, животными. Отрицательные результаты этих тестов позволяют исключить атопический компонент крапивницы.

- Посев (как правило, из зева или другого очага воспаления) для выделения культуры бактерий и определения их чувствительности к медикаментам. Используется при подозрении или наличии очага воспаления, или если у больного в анамнезе отмечались лихорадка или боль в горле.

- Тесты функции щитовидной железы, включая антитиреоидные микросомальные антитела и антитела к тиреоглобулину. В первую очередь следует использовать эти тесты, если среди ближайших родственников пациента есть заболевания щитовидной железы – чаще всего по женской линии или симптомы, указывающие на снижение ее функции. Однако при наличии аутоантител к щитовидной железе ее функция часто не нарушена.

- Определение концентрации ингибитора C1-эстеразы, уровня C3 и C4 компонентов комплемента. Следует использовать эти тесты, если у родственников ребенка отмечались случаи отеков Квинке или обострение крапивницы сопровождалось затруднением глотания, дыхания или ангионевротическими отеками.

- Анализ кала для обнаружения яиц гельминтов или паразитов. Особо следует обратить внимание на данное исследование, если в анамнезе есть указания на употребление недостаточно проваренного/прожаренного мяса, проживание в условиях неудовлетворительного санитарного состояния.

- Тесты на наличие аутоантител: антинуклеарные антитела, антитела к ДНК, антитела против FcεR1α. Особенно важно провести эти исследования, если у больного отмечаются артрит, фотосенсибилизация или другие симптомы, указывающие на вероятность системного заболевания соединительной ткани. Наличие положительной реакции в виде образования волдыря и гиперемии при проведении кожного теста с собственной сывороткой крови пациента позволяет предположить наличие аутоантител к FcεRI/IgE [23].

- Анализ клеток крови, СОЭ, уровня С-реактивного белка. Является обязательным компонентом обследования, позволяет исключить заболевания, сопровождающиеся воспалением, в том числе системные васкулиты.

- Определение уровня холодовых агглютининов и криоглобулинов в крови у детей с холодовой крапивницей. Обнаружение криоглобулина требует дальнейшего

исключения хронического гепатита или злокачественного новообразования.

- Выявление *H. pylori* и лечение этой инфекции помогают некоторым больным избавиться от крапивницы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Наличие крапивницы, вызванной физическими факторами, можно подтвердить с помощью соответствующих провокационных тестов: с нагреванием, давлением, холодом, солнечным светом, водой, физической нагрузкой, вибрацией.

- Переносимость пищи, в том числе той, к которой выявлена сенсibilизация с помощью кожных тестов или определения специфического IgE в крови, следует проверить пробной диетой. Подозреваемый продукт и содержащиеся в нем компоненты исключают на несколько дней, после чего продукт вводится в питание вновь. Методика элиминационно-провокационной диеты изложена в соответствующих руководствах. Следует помнить о крапивнице, которая возникает только при сочетании пищевой провокации (например, употребление морепродуктов) и физической нагрузки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ

- При наличии у ребенка раннего возраста хронической крапивницы следует в первую очередь исключить системные заболевания (системную красную волчанку, дерматомиозит, синдром сывороточной болезни, скрытую инфекцию, злокачественное новообразование). Аналогично – у детей старшего возраста, если помимо крапивницы выявляются какие-либо неспецифические симптомы (особенно – прогрессирующие).

- Если высыпание при крапивнице сохраняется дольше 24 часов, следует исключать уртикарный васкулит. В этих случаях показано микроскопическое исследование биоптата кожи.

- Если состояние больного не нарушено и сыпь появляется и исчезает (или мигрирует) в течение менее чем 24 часов, целесообразно в первую очередь, исключить:

- Инфекцию мочевой системы, особенно вызванную *Escherichia coli*.
- Инфекцию верхних дыхательных путей, вызванную стрептококками.
- Инфекцию *Chlamydia pneumoniae*.
- Инфекцию *H. pylori*.
- Герпес-вирусную инфекцию, вызванную цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, вирусом герпеса 6-го типа.
- Паразитарную инвазию (особенно если ребенок проживает в неблагоприятных санитарно-эпидемиологических условиях или недавно выезжал в другие регионы).
- Аутоиммунные заболевания (аутоиммунные заболевания щитовидной железы, целиакию, сахарный диабет 1-го типа, системный ювенильный ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника).
 - При отсутствии сопутствующих крапивнице симптомов в первую очередь следует исключить воздействие физических факторов как причину крапивницы (солнечный свет, холод, перегревание, воду, вибрацию, давление и др.).
 - Провести лечение имеющихся или выявленных в ходе обследования заболеваний. Если крапивница сохраняется и все возможные причины исключены, признать ее идиопатической, назначить лечение. В случае сомнения – провести дополнительное обследование.

Основным медикаментозным лечением крапивницы (как острой, так и хронической) являются антигистаминные препараты. Несмотря на то, что антигистамины первого поколения (дифенгидрамин, гидроксизин и др.) эффективно устраняют симптомы крапивницы, их назначение сопряжено с возникновением большого числа побочных эффектов. К ним относятся сонливость, антихолинергический эффект (сухость слизистых оболочек, головокружение, запор, задержка мочеиспускания и др.), нарушение памяти, внимания, которые могут сохраняться в течение суток после приема препарата. В соответствии с международным руководством по лечению крапивницы

(EAACI/GA2LEN/EDF/WAO management guideline), антигистаминные препараты 1-го поколения (седативные) не должны использоваться в качестве первоочередного лечения больных крапивницей. Исключением могут быть только те ситуации, при которых невозможно использование антигистаминов 2-го поколения. В настоящее время первоочередным считается назначение неседативных антигистаминов, так называемых, 2-го поколения. Эти препараты, лишённые побочных эффектов, присущих антигистаминным средствам 1-го поколения, не менее эффективно блокируют H1-рецепторы к гистамину и подавляют симптомы крапивницы, существенно улучшая качество жизни больных [24, 25].

Среди других лекарственных препаратов для лечения хронической крапивницы следует отметить блокаторы H2-рецепторов к гистамину. Они не используются в качестве стандартного лечения, однако их сочетанное применение с H1-антагонистами у некоторых больных достоверно повышает эффективность лечения [8]. Лечение больных хронической крапивницей глюкокортикостероидами также не является методом стандартной терапии, так как его эффективность неоднозначна. Это лечение, как полагают, может дать результат и показано при наличии у больного аутоантител к FcεRI/IgE, а также при тяжёлом течении крапивницы. У этого же контингента больных возможен эффект от применения циклоспорина [26] и внутривенного введения иммуноглобулинов [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ring J., Brockow K., Ollert M., Engst R. *Antihistamines in urticaria* // *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl. 1):31–37.
2. Simons F.E.R. *Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis* // *J. of Allergy and Clin Immunology*, 2001;107(4): 703–706.
3. Warin R.P., Champion R.H. *Urticaria*, London, 1974, WB Saunders.
4. Гервазиева В.Б., Петрова Т.И. *Экология и аллергические заболевания у детей* // *Аллергология и иммунология*, 2000;1(1):101–108.
5. *Аллергические болезни у детей : руководство для врачей.* / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – 347 с.
6. Novembre E., Cianferoni A., Mori F. et al. *Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children* // *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 5–13.
7. Barlow R.J., Warburton F., Watson K., Black A.K., Greaves M.W. *Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria* // *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 954–958.
8. Greaves M. *Chronic urticaria* // *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 664–672.
9. Monfrecola G., Masturzo E., Riccardo A.M., Balato F., Ayala F, Di Costanzo M.P. *Solar urticaria: a report on 57 cases* // *Am J Contact Dermatol* 2000;11: 89–94.
10. Luong K.V., Nguyen L.T. *Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature* // *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80: 483–485.
11. Wakelin S.H. *Contact urticaria* // *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 132–136.
12. *Chronic urticaria and infection. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004, 4:387–396.
13. Wustlich S., Brehler R., Luger T.A. et al. *Helicobacter pylori as a Possible Bacterial Focus of Chronic Urticaria. Dermatology*, 1999;198: 130–132.
14. Hill D.R., Nash T.E. *Intestinal flagellate and ciliate infections. In Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds): Tropical Infectious Diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999, pp 703–719.*
15. *Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: практическое пособие.* – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2006. – 61 с.
16. Khan I.A., Khan M.A. *Urticaria and Enteric Parasitosis: an agonizing condition* // *Med. Channel*, 1999; 5(4):25–28.
17. Valent P., Horny HP, Escribano L. et al. *Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal* // *Leuk Res* 2001;25: 603–625.
18. Ryhal B., Demera R.S., Choenfeld Y., Peter J.B., Gershwin M.E. *Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria?* // *J Invest Clin Immunol* 2001;11: 16–20.

19. Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., Barr R.M., Black A.K., Greaves M.W. *Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FeRI or anti-IgE autoantibodies* // *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 443–450.
20. Grattan C., Boon A.P., Eady R.A., Winkelmann R.K. *The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions* // *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93: 198–204.
21. Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E., Richart C. *Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity* // *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10: 342–345.
22. Zauli D., Deleonard G., Goderaro S. et al. *Thyroid autoimmunity in chronic urticaria* // *Allergy Asthma Proc* 2001;22: 93–95.
23. Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W. *The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria* // *Br J Dermatol* 1999;140: 446–452.
24. Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Mark H., Stingl G., Henz B.M. *Management of urticaria: a consensus report* // *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6: 128–131.
25. [Guideline] Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Giménez-Arnau A.M. et al. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria* // *Allergy*. Oct 2009;64(10):1427–43.
26. Grattan C., O'Donnell B.F., Francis D.M. et al. *Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria* // *Br J Dermatol* 2000;143: 365–372.
27. O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K. et al. *Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria* // *Br J Dermatol* 1998;138: 101–106. ■

РАЗДЕЛ XV

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

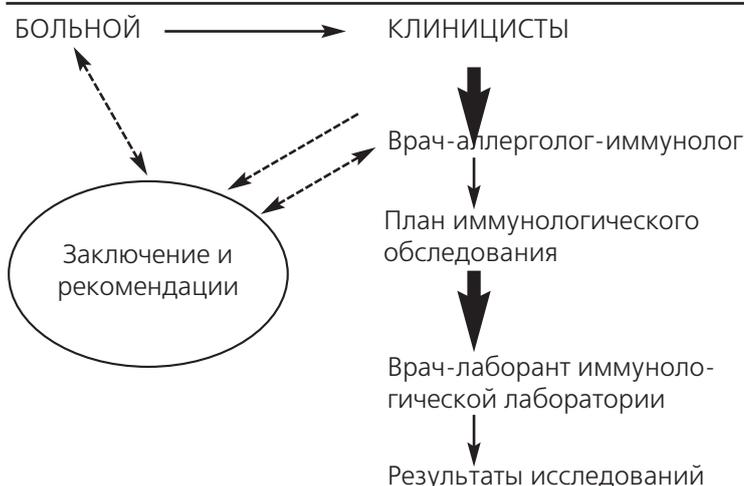
Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Клиническая иммунология в России в последнее десятилетие занимает позицию

связующего звена между целым рядом медицинских дисциплин (схема).

Схема. **Взаимодействие «больной – клиницист – иммунолог – врач-лаборант»**



Первично пациент обращается за медицинской помощью к врачу-клиницисту. На основании клинического и лабораторного обследования клиницист подозревает дефект работы иммунной системы, направляет к врачу-аллергологу-иммунологу. Врач-аллерголог-иммунолог на основании ранее проведенного обследования, клинического осмотра выделяет ту группу пациентов, которым действительно необходимо обследование для уточнения диагноза. Врач-аллерголог-иммунолог должен доверять работе лаборатории и иметь возможность уточнить детали полученных результатов с врачом-лаборантом. Врач-лаборант выдает результат и заключение по полученному биоматериалу, но только врач-аллерголог-иммунолог может полноценно дать заключение относительно конкретного пациента и конкретного клинического случая. Динамическое наблюдение при выявлении дефекта работы иммунной системы проводит врач-аллерголог-иммунолог.

Таблица 1. Основные клинические симптомы и лабораторные показатели, характерные для первичных иммунодефицитов [2]

Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Клинические симптомы	Лейкопения, лимфопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения [лимфаденопатия в сочетании с гепатоспленомегалией (при исключении злокачественных новообразований и специфических инфекционных заболеваний)], снижение уровня иммуноглобулинов
Рецидивирующие, плохо поддающиеся традиционной терапии инфекционные заболевания респираторного и пищеварительного тракта	
Опportunистические инфекции (пневмоцистные пневмонии)	
Упорный кандидоз слизистых оболочек и кожи, особенно у детей старше 1 года	
Упорная диарея, мальабсорбция	
Повторные бактериальные инфекционные поражения кожи, подкожной клетчатки, лимфатических узлов и внутренних органов (деструктивные пневмонии, абсцессы печени)	
Отставание в развитии у младенцев на фоне необычных инфекций и диареи	
Лимфаденопатия в сочетании с гепатоспленомегалией (при исключении злокачественных новообразований и специфических инфекционных заболеваний)	
Артриты, дерматомиозит, склеродермия	
Гипоплазия лимфоидной ткани	

Клиническая иммунология – это лабораторная и клиническая дисциплина, занимающаяся изучением вопросов диагностики и лечения больных с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы, а также состояниями, в терапии и профилактике которых иммунные препараты играют ведущую роль (Тотолян А.А., 2015). В ее основные задачи входят диагностика, прогноз и разработка способов лечения заболеваний человека, сопровождающихся различными дефектами иммунной системы, которые рассматриваются не изолированно, а в комплексе с другими важными системами жизнедеятельности организма. Методы клинической иммунологии имеют диагностическое значение при следующих состояниях:

- Первичные иммунодефициты.
- Аллергические заболевания.
- Инфекционные заболевания.
- Аутоиммунные заболевания.
- Онкологические заболевания.
- Вторичные иммунодефициты.

На основании статистических данных стран Западной Европы выявляемость первичных иммунодефицитов (ПИД) составляет не более 5% от прогнозируемой численности пациентов. С чем это связано? Возможно, вся причина в недостаточной информированности врачей первичного звена по их диагностике и лечению.

По данным регистра ПИД 2010 г., при ПИД в 100% случаев маркером являются инфекции, в 17% – аллергические болезни, в 6% – аутоиммунные, в 2% – новообразования [1].

Наличие двух и более из десяти нижеперечисленныхстораживающих клинических признаков, указывающих на возможное наличие ПИД у детей (согласно данным экспертов международной организации Jeffrey Modell Foundation (JMF)), требует консультации иммунолога:

1. Четыре и более отита в течение года.
2. Два и более тяжелых синусита в течение года.
3. Потребность в антибактериальной терапии в течение двух и более месяцев с минимальным эффектом.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Плохая прибавка в весе и росте.
6. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или органов.
7. Персистирующая молочница или грибковые инфекции кожи.
8. Повторяющаяся потребность в парентеральной антибактериальной терапии для лечения инфекций.
9. Две и более генерализованные инфекции в течение жизни, включая сепсис.
10. Наличие положительного семейного анамнеза (случаи ПИД в семье).

В практической деятельности целесообразно использовать также следующие рекоменда-

ции, основанные не только на клинических, но и на результатах лабораторных исследований (Кондратенко И.В., 2008), таблица 1.

С 1987 года для изучения иммунного статуса используют принцип двухэтапной оценки. На первом скрининговом этапе выявляют грубые дефекты в системе гуморального и клеточного иммунитета, системах комплемента и фагоцитоза с помощью наиболее простых, но точных методов, которые могут охарактеризовать функцию основных компонентов иммунного ответа организма. При наличии специальных показаний и отклонений в ориентирующих тестах более тщательный анализ иммунологического статуса рекомендуется проводить с помощью аналитических тестов второго уровня – подтверждающие тесты [3].

Для уточнения диагноза ПИД назначают следующие тесты.

Тесты оценки Т-клеточного звена.

Скрининговые тесты:

- Абсолютное число лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4, CD8).
- Ультразвуковое исследование или рентгенография тимуса у младенцев.
- Кожные тесты гиперчувствительности замедленного типа.

Подтверждающие тесты:

- Лимфопролиферативный ответ на митогены, антигены и аллогенные клетки.
- Образование цитокинов: Th1-типа (ИНФ- γ , ИНФ- α , ИЛ-2), Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13).
- Функциональный ответ Т-клеток на цитокины.
- Выявление активационных молекул на мембране Т-лимфоцитов (CD25, HLA-DR).

- Молекулярный анализ специфических дефектов развития Т-клеток.
- Выявление молекул адгезии (интегрин CD 11a/CB18).

Тесты оценки В-клеточного звена.

Скрининговые тесты:

- Содержание В-лимфоцитов (CD19+ CD20+) в периферической крови.
- Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgE, IgG.
- Субклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
- Выявление специфических антител:
 - Изогемагглютининов (IgM к антигенам групп крови А и В).
 - IgG1-антитела к анатоксином столбняка и дифтерии.
 - IgG2-антитела к пневмококковым и менингококковым полисахаридным вакцинальным антигенам.
 - IgG1, IgG3 к антигенам респираторных вирусных вакцин.
 - К другим вакцинам против гепатита В, кори, паротита, краснухи.

Подтверждающие тесты:

- Тест на образование В-клетками иммуноглобулинов *in vitro*.
- Регуляция синтеза иммуноглобулинов.
- Взаимодействие CD40L с CD40.
- Молекулярный анализ генетических нарушений.

Тесты оценки фагоцитарного звена.

Скрининговые тесты:

- Абсолютное число нейтрофилов и моноцитов.
- Показатели фагоцитоза.
- Генерация активных форм кислорода (НСТ-тест).

Подтверждающие тесты:

- Оценка хемотаксиса фагоцитов.

Таблица 2. Генная диагностика ПИД [1]

Генетический дефект	Форма ПИД
Btk	XLA (X-сцепленная агаммаглобулинемия)
RAG1/ RAG2	SCID (тяжелые комбинированные иммунодефициты)
ICOS, TACI, BAFF-R, CD19	CVID (общая переменная иммунная недостаточность)
WAS	WAS (синдром Вискотта-Олдрича)
CYBB	CGD (хроническая гранулематозная болезнь)
STAT-3, DOCK 8, TYK 2	Гипер-IgE-синдром

- Определение экспрессии молекул адгезии на поверхностной мембране нейтрофилов (CD11a, CD11b, CD11c, CD18).
- Определение завершенности фагоцитоза [4].

В настоящее время лаборатории имеют возможность проведения генной диагностики ПИД (таблица 2).

Тестами для скрининга ПИД являются ТREC – скрининг Т-клеточных и КREC – скрининг В-клеточных иммунодефицитов [1].

Для данной группы больных в России в период 2011–2012 гг. организовано 5 JMF центров, из них два в Москве, один в Санкт-Петербурге, один в Екатеринбурге и один в Ростове-на-Дону, где пациенты могут получать специализированную помощь.

Среди группы возрастных пациентов необходимо исключать наличие вторичных иммунодефицитных состояний (ВИД). Следует понимать, что вторичные (приобретенные) иммунодефициты не нозологическая форма, а патогенетическая характеристика нарушений иммунной системы, возникших вследствие воздействия повреждающих факторов: инфекции, лекарств, белково-энергетической неполноценности питания, воздействия радиации, производственных факторов, иммуотропных токсических веществ, метаболических факторов на фоне тяжелых системных заболеваний, при раке, стрессе, травме. В последние годы накапливается все больше данных о развитии иммунодефицита на фоне феномена гиперреактивности иммунной системы под влиянием инфекционных агентов. Например, важный прогностический фактор перехода ВИЧ-инфекции в СПИД – повышенная активация Т-лимфоцитов и компонентов врожденного иммунитета и избыточная выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.). Среди других новых механизмов иммуносупрессии рассматривают повышенную активацию регуляторных Т-клеток с активной выработкой противовоспалительных цитокинов (трансформирующий ростовой фактор- β , ИЛ-10). Излишне активированные регуляторные Т-

клетки подавляют функцию других субпопуляций Т-лимфоцитов, что обуславливает развитие иммунодефицита, например, при злокачественных опухолях, некоторых формах инфекционных заболеваний [4].

На сегодняшний день нет единой общепризнанной классификации ВИД. В отечественной литературе выделяют следующие формы ВИД: индуцированную, спонтанную, приобретенную (СПИД). Наиболее полная классификация представлена в таблице 3.

Необходимо помнить о наличии иммунодефицитных состояний, которые имеют физиологическую природу:

- дети раннего возраста, у которых иммунная система находится в стадии формирования или замедленно реализуется феномен «иммунной адаптации ребенка»;
- беременные женщины, у которых происходит подавление адаптивной иммунной системы преимущественно за счет регуляторных Т-клеток, необходимых для предотвращения иммунной активации против антигенов отцовского происхождения;
- людей старческого возраста, когда происходит ослабление иммунных функций, особенно первичный ответ на поступление антигена в организм [4].

Клинические проявления вторичных иммунодефицитов – хронические, часто рецидивирующие, вялотекущие, трудно поддающиеся лечению традиционными средствами воспалительные процессы любой локализации. К основным признакам ВИД можно отнести:

- отсутствие генетического дефекта развития иммунной системы;
- возникновение иммунодефицита на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы;
- устойчивое сохранение возникшей иммуномодуляции после того, как устранена причина ее возникновения;
- сочетание нескольких клинических проявлений вторичных иммунодефицитов (очаги хронической инфекции);
- наличие в иммунограмме изменений непо-

Таблица 3. Классификация вторичных иммунодефицитов [5]

Форма	Вариант
1. По темпам развития	<ul style="list-style-type: none"> • Острый (обусловлен острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и т.д.). • Хронический (развивается на фоне хронических гнойно-септических заболеваний).
2. По уровню дефекта	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение клеточного (Т-лимфоцитарного) звена. • Нарушение гуморального (В-лимфоцитарного) звена. • Нарушение фагоцитарного звена. • Нарушение системы комплемента.
3. По распространенности	<ul style="list-style-type: none"> • Местный. • Системный.
4. По степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> • Легкий (компенсированный). • Средней тяжести (субкомпенсированный). • Тяжелый (декомпенсированный).

стоянного характера, затрагивающих различные звенья иммунной системы;

- возможность клиничко-иммунологического эффекта при адекватной иммунотерапии.

Для активного выявления больных важное значение имеет анализ данных анамнеза. Проводя анализ анамнеза, следует отыскать причину иммунодефицита и составить предварительное заключение о наличии дефекта в том или ином звене иммунной системы. Больные с ВИД довольно четко могут определить сроки возникновения состояния: после стресса, тяжелого заболевания, радиационного облучения, инфекции и т.д. Не следует забывать о профессиональной вредности: воздействие химикатов, контакт с гербицидами, излучение сверхвысоких частот, а также злоупотребление алкоголем, курение табака, применение наркотиков. Необходимо предпринять все возможное для устранения причины или уменьшить степень воздействия неблагоприятного фактора. Если в качестве причины выступает тяжелая соматическая патология, то иммунотерапию нужно проводить одновременно с лечением основного заболевания.

Не менее важный момент – анализ списка перенесенных заболеваний и выделение «болезней-масок» иммунодефицита. Указание в анамнезе на вирусные инфекции, грибковые поражения, наличие аутоиммунной патологии и онкозаболеваний позволяет предполагать нарушения в Т-клеточном звене иммунной системы. Если больной

сообщает о ряде перенесенных бактериальных заболеваний (сепсис, остеомиелит, бактериальные пневмонии, ангина, аднексит и др.), то скорее всего можно предположить нарушения в гуморальном звене иммунитета. В случаях, когда у больного имеются данные о перенесенных им болезнях-масках Т-клеточного и гуморального иммунитета, предполагают комбинированный тип поражения иммунной системы. Клинически не представляется возможным дифференцировать болезни-маски гуморальной недостаточности и нарушений фагоцитоза, в обоих случаях на первый план выходят заболевания бактериальной природы.

Понимая, что приобретенный иммунодефицит – это клиническое состояние, сопровождающееся транзиторными изменениями показателей иммунограммы, выделяют следующие значимые заболевания, которые могут быть обусловлены дефектами работы иммунной системы:

- генерализованные инфекции: сепсис, гнойные менингиты и т.п;
- хронический бронхит с частыми рецидивами в сочетании с заболеваниями ЛОР-органов (гнойные синуситы, отиты), резистентные к стандартной терапии;
- повторные пневмонии, плевропневмонии;
- бронхоэктатическая болезнь;
- хронические бактериальные инфекционные поражения кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, абсцессы, пиодермии, флегмоны, парапроктит);

- хронические грибковые поражения кожи и слизистых оболочек, генерализованный кандидоз;
- паразитарные заболевания;
- рецидивирующий афтозный стоматит в сочетании с повышенной заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями;
- рецидивирующая герпес-вирусная инфекция;
- хроническая диарея неясной этиологии;
- лимфаденопатия, повторные лимфадениты;
- длительный субфебрилитет, лихорадка неясного генеза.

На этапе клинического обследования больного обращаем внимание на состояние кожных покровов и слизистых, так как при многих иммунопатологических состояниях имеются признаки их поражения (атопический дерматит, системная красная волчанка, герпес, абсцессы, фурункулы и т.д.), проводим оценку состояния лимфатических узлов, миндалин, селезенки, тимуса. Выявление гипер- или гипоплазии этих органов может свидетельствовать об иммунопатологии.

При подозрении на ВИД необходимо провести тщательное лабораторное обследование с целью выявления лейкопении, лимфопении, моноцитопении, моноцитоза, эозинофилии, снижения общего уровня комплемента, гипогаммаглобулинемии, протеинурии. Применение инструментальных методов позволяет диагностировать состояние тимуса – уменьшение или отсутствие, увеличение селезенки.

Приказ МЗ СССР № 539 от 18.04.1986 г. «Об организации лаборатории клинической иммунологии» впервые регламентировал объем проводимого иммунологического обследования в иммунологической лаборатории: до 4000 больных в год, которым проводят определение количества Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов, количество фагоцитирующих нейтрофилов, иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови. В настоящее время возможности иммунологического обследования стали значительно шире.

Исследование иммунного статуса включает в себя:

- относительное и абсолютное количество CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR лимфоцитов;
- сывороточные иммуноглобулины А, М, G;
- подклассы иммуноглобулина G;
- общий иммуноглобулин E;
- гемолитическая активность комплемента;
- циркулирующие иммунные комплексы;
- функциональная активность фагоцитирующих клеток (миграция, поглощение, хемотаксис, адгезия, переваривание, киллинг);
- функциональная активность естественных киллеров;
- бласттрансформация лимфоцитов;
- цитокины;
- Т-хелперы 1 и 2 типов.

Иммунологические тесты для проведения исследования выбирает врач-аллерголог-иммунолог с учетом предполагаемых дефектов в иммунной системе. При необходимости назначает иммунологический мониторинг.

В следующей части рассмотрим алгоритм оценки состояния различных звеньев иммунной системы при иммунодефицитах и факторы иммунитета, исследуемые при различных иммунопатологических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толоян А.А. *Возможности иммунологической лабораторной диагностики / XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Школа для практикующих врачей по специальности «Аллергология и иммунология», Москва, 7 апреля 2015 г.*
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 231 с.*
3. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.*
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 633 с.*
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14–17. ■*