

ИММУНИТЕТ И АТОПИЯ. ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ

© Ольга Петровна Гурина, Александр Евгеньевич Блинов, Ольга Николаевна Варламова, Елена Александровна Дементьева, Арина Александровна Степанова, Георгий Александрович Блинов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ольга Петровна Гурина — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: ol.gurina@yandex.ru

Резюме. Проведено исследование иммунного статуса и иммунопатологических реакций у детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, страдающих atopическими заболеваниями (атопическая бронхиальная астма — 200 детей, atopический дерматит — 66 детей). Иммунный статус исследовался иммунологическими тестами 1 уровня, субпопуляционный состав лимфоцитов — методом проточной цитометрии, исследование аутоиммунных антител — методом иммуноферментного анализа. Показана гетерогенность нарушений иммунной системы, развитие аутоиммунного процесса (продукция аутоантител к тканевым антигенам). Отмечена необходимость использования в лечении atopических заболеваний комплексной иммунокоррекции, направленной на нормализацию деятельности практически всех звеньев иммунной системы. Иммунореабилитация детей с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом должна проводиться с учетом наличия и активности аутоиммунного воспаления.

Ключевые слова: иммунитет, atopическая бронхиальная астма, atopический дерматит, аутоантитела, иммуноглобулины, лимфоциты, фагоциты.

IMMUNITY AND ATOPY. ESPECIALLY IN CHILDREN

© Olga P. Gurina, Alexander E. Blinov, Olga N. Varlamova, Elena A. Dementeva, Arina A. Stapanova, Georgii A. Blinov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Olga P. Gurina — Ph. D., senior researcher at the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: ol.gurina@yandex.ru

Abstract. The study of the immunity and immunopathology reactions in children aged 4 months to 16 years, suffering from atopic diseases (atopic asthma — 200 children, atopic dermatitis — 66 children). Immune status was studied by immunological tests of level 1, subpopulation composition of lymphocytes — by flow cytometry, autoimmune antibodies — by enzyme immunoassay. Heterogeneity of immunity disorders, development of autoimmune process (production of autoantibodies to tissue antigens) are shown. The need for the use of complex immunocorrection aimed at the normalization of almost all parts of the immune system in the treatment of atopic diseases was noted. Immunorehabilitation of children with atopic asthma and atopic dermatitis should be carried out taking into account the presence and activity of autoimmune inflammation.

Key words: immunity, atopic asthma, atopic dermatitis, autoantibodies, immunoglobulins, lymphocytes, phagocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) и атопическая бронхиальная астма (АБА) являются наиболее распространенными и яркими представителями группы аллергических заболеваний [1–4]. Актуальность изучения особенностей основных иммунологических механизмов, их формирования и течения при атопических заболеваниях обусловлена началом в раннем возрасте, рецидивирующим течением, нередко приводящим к ранней инвалидизации и социальной дезадаптации ребенка.

При аллергических заболеваниях отмечается значительное повышение иммуноглобулина Е (IgE), изменения со стороны клеточного звена иммунитета [5–8]. Выявленные изменения в иммунном статусе пациентов с аллергопатологией свидетельствуют о нарушении механизмов регуляции иммунитета при аллергии с вовлечением клеток с фенотипом CD3, CD4, CD8 [9, 10].

Одним из механизмов развития атопических аллергических заболеваний является нарушение функциональной активности Th-1 пула лимфоцитов и, как следствие, снижение синтеза интерферона-гамма, способствующего блокаде аллергических реакций [4].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют об иммунопатологическом характере хронического эозинофильного воспаления при атопических заболеваниях. Хорошо изучена роль ключевых цитокинов в патогенезе атопии [4–6].

Среди факторов роста атопических заболеваний немаловажную роль играют наследственная предрасположенность, расширение спектра причинно-значимых аллергенов, формирование вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС) [11–13]. Дисфункция иммунной системы проявляется снижением резистентности детей к инфекционным агентам, снижением иммунологической реактивности. В анамнезе у больных тяжелой формой атопии наблюдаются частые обострения очагов инфекционного процесса. Иммунологическая недостаточность во всех звеньях иммунной системы на фоне супрессии в системе Т-клеточной регуляции при средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания приводит к развитию аутоиммунного компонента [10].

Из всех вариантов атопической формы бронхиальной астмы (пищевая, бытовая, сочетанная) пищевая выявляется в 21,39% случаев. В ее этиологии ведущее значение имеют пищевые аллергены. Характерными признаками пищевой АБА являются: раннее формирование

(до 3-летнего возраста), встречаемость до 4–5 лет. Она развивается обычно на фоне атопического дерматита, сочетается с ним, рецидивирующим бронхитом и дисбактериозом кишечника. Течение заболевания в основном среднетяжелое, приступы астмы возникают ежемесячно и, чаще, в любом месте, как правило, в дневное время, имеют затяжное течение с недостаточной эффективностью бронхоспазмолитиков. В анамнезе выявляется антенатальная патология, нерациональное питание беременной женщины и ребенка. Основными патогенетическими методами терапии пищевой АБА являются: элиминация из рациона аллергенных продуктов путем подбора индивидуальных элиминационных лечебных диет, специфическая иммунотерапия (СИТ) пищевыми аллергенами, лечение патологии пищеварительного тракта и рецидивирующего бронхита [2, 3].

Сочетанный вариант является наиболее распространенным (56,36% всех случаев АБА). Он формируется обычно с 3–4 лет путем наслаения на пищевую БА сенсibilизации бытовыми, эпидермальными и/или пылевыми аллергенами, поэтому встречается в дошкольном и школьном возрастах. В этиологии сочетанной БА участвуют несколько групп аллергенов, спектр которых увеличивается с продолжительностью заболевания, обуславливая нарастание тяжести его течения. Преморбидные признаки и сопутствующие заболевания аналогичны пищевой БА с присоединением аллергического ринита. В отличие от пищевой преобладает тяжелое течение с частотой приступов еженедельно и чаще, возникающих в любом месте, в любое время суток, эффективность бронхоспазмолитиков невысокая. Наряду с элиминацией аллергенных продуктов и разобщением с животными, необходима СИТ бытовыми и/или пылевыми аллергенами в сочетании с лечением сопутствующих соматических заболеваний [2–4].

Атопический дерматит занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей, а его частота непрерывно увеличивается. АД рассматривается как мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью к атопии и неадекватным иммунным ответом организма, обусловленным дисфункцией Т-хелперного звена иммунитета и цитокинового профиля [4]. Нарушения метаболического статуса лимфоцитов крови у больных АД в период ремиссии являются одной из причин, обуславливающих рецидив заболевания, и свидетельствуют о целесообразности

выделения в качестве базисной иммунореабилитации препаратов, корригирующих внутриклеточный обмен иммунокомпетентных клеток.

Проводимая противоаллергическая терапия не всегда оказывается эффективной. Это требует изучения причин, осложняющих течение заболевания и способствующих резистентности к терапии. В настоящее время, в условиях экологического неблагополучия, нерационального применения антибиотиков одной из причин, приводящих к утяжелению аллергических заболеваний, является грибковая инфекция, которая наряду с пищевыми и ингаляционными аллергенами играет важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса при atopических заболеваниях [14, 15].

Цель исследования: изучение особенностей иммунологической реактивности организма в зависимости от формы проявления atopической аллергии у детей раннего, дошкольного и школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 266 детей больных atopической бронхиальной астмой (200 детей в возрасте от 2 до 16 лет) — 1-я группа и atopическим дерматитом (66 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет) — 2-я группа. Отягощенную наследственность по аллергопатологии имели 65% больных. У всех обследованных детей имелись клинико-лабораторные данные, характерные для реактивной аллергии: развитие аллергодерматитов с первых месяцев жизни с последующим формированием бронхиальной астмы к возрасту 2–2,5 года, отчетливые диагностические провокационные и элиминационные эффекты пищевых аллергенов, повышение уровня общего и аллергенспецифических Ig E. Все обследованные дети были подвержены инфекционным заболеваниям (у 79% детей отмечались типичные ОРВИ, бронхиты или пневмонии, повторяющиеся с частотой 5–12 раз в год). Заболевания носили затяжной характер.

Исследование иммунного статуса проводилось иммунологическими тестами I и II уровня. Содержание иммуноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови определялось методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини, субклассы иммуноглобулина G (G1, G2, G3, G4) методом РИД с использованием моноклональных антител (МНИИЭМ им. Габричевского), а также с помощью иммуноферментных тест-систем (ИФТС, «Полигност», г. Санкт-Петербург).

Аллергодиагностика проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФТС фирмы «Алкор-Био», г. Санкт-Петербург и НПО «Аллерген», г. Ставрополь). Аутоантитела к коллагену, эластину и легочной ткани определялись с помощью ИФТС фирмы «Навина» (Москва), С3 компонент комплемента — ИФТС фирмы «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Функциональное состояние эффекторного звена иммунитета оценивалось в катионно-лизосомальном тесте (КЛТ), НСТ-тесте, кроме того, исследовался собственно процесс фагоцитоза (захват и переваривание биологического объекта), основные пути метаболизма фагоцитов (НАДН и НАДФН-диафоразы) и активность клеточных ферментов (миелопероксидаза, щелочная и кислая фосфатаза) — цитохимический анализ.

Критерием дисиммуноглобулинемии (ДИГ) было снижение одного или нескольких классов сывороточных иммуноглобулинов на 2 и более стандартных отклонения по сравнению с возрастной нормой.

Имунофенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии (проточный цитометр Epics XL, Beckman Coulter, США). Для оценки распределения лимфоцитов по различным популяциям клетки окрашивались трехцветными комбинациями моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC/PE/PC5: CD45/CD3/CD19, CD45/CD3/CD4, CD45/CD3/CD8, CD45/CD3/CD(16+56), CD45/CD3/HLA-DR (Beckman Coulter, США). Популяции клеток выделялись при помощи гетерогенного гейтирования. Абсолютные значения лимфоцитов подсчитывались с использованием референсных частиц. Статистическая обработка полученных результатов — программа Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что дисиммуноглобулинемия (ДИГ) различного типа наблюдалась у 45,5% детей с АБА и у 24,3% детей с АД (табл. 1).

Наиболее частой патологией синтеза антител у детей 1-й группы является селективный дефицит IgA (59,3%) — ДИГ 4 типа и сочетанные ДИГ 1,2 и 8 типов со снижением синтеза Ig A. Кроме того, у детей с ДИГ 4 типа обнаруживается дефицит субклассов IgG (IgG2-IgG4 или дефицит IgG3) при нормальном уровне об-

Таблица 1

Дисиммуноглобулинемии у детей с АБА и АД

Тип ДИГ	1-я группа	2-я группа
1 тип (↓IgA, ↓IgM)	11,0%	—
2 тип (↓IgA, ↓IgG)	6,5%	25,0%
3 тип (↓IgG)	7,7%	37,5%
4 тип (↓IgA)	59,3%	37,5%
5 тип (↓IgM)	5,5%	—
7 тип (↓IgM, ↓IgG)	—	—
8 тип (↓IgA, ↓IgM, ↓IgG)	10,0%	—

Таблица 2

Уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных с АБА и АД

IgE	1-я группа	2-я группа
<200 МЕ/мл, но в 2 и более раз выше возрастной нормы	18,5%	36,4%
200–500 МЕ/мл	39,0%	30,3%
500–800 МЕ/мл	15,0%	3,0%
>800 МЕ/мл	1,0%	—

Таблица 3

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с atopическими заболеваниями

Субпопуляции лимфоцитов		Дети с atopическим дерматитом (% случаев)		Дети с atopической бронхиальной астмой (% случаев)	
		Повышение	Снижение	Повышение	Снижение
В-лимфоциты CD19+	%	3,4	17,2	—	33,3
	×10 ⁹ кл/л	13,8	13,8	—	25
Т-лимфоциты CD3+	%	27,6	—	33,3	—
	×10 ⁹ кл/л	6,9	6,9	—	—
Т-хелперы CD3+CD4+	%	20,7	3,4	11,1	11,1
	×10 ⁹ кл/л	6,9	6,9	—	—
Т-цитотоксические CD3+CD8+	%	17,2	—	44,4	—
	×10 ⁹ кл/л	10,3	—	—	—
NK-лимфоциты CD3–CD(16+56)+	%	—	20,7	—	22,2
	×10 ⁹ кл/л	3,4	6,9	—	—
NKT-клетки CD3+CD(16+56)+	%	—	—	44,4	—
	×10 ⁹ кл/л	—	—	—	—
Активированные Т-лимфоциты CD3+HLA–DR+	%	—	31,0	11,1	55,6
	×10 ⁹ кл/л	3,4	31,0	—	50,0
Иммунорегуляторный индекс		27,6	27,6	11,1	55,6

щего IgG, что является основой развития инфекций респираторного тракта и создания риска развития патологии легких.

При atopическом дерматите у большинства больных с ДИГ (75%) наблюдается избирательная недостаточность антител определенной специфичности (IgA или IgG), у 25% — сочетанный дефицит IgA-IgG. Обращает на себя внимание отсутствие дефицита синтеза IgM у детей с АД, что, по-видимому, объясняется их ранним возрастом.

При снижении синтеза IgA повышается проницаемость слизистой тонкого кишечника для белковых пищевых аллергенов, что ведет к антигенемии, повышению титра реактивных антител к пищевым аллергенам. Недостаточность гуморального иммунитета приводит к снижению местной защиты на слизистых, открывая «входные ворота» для возбудителей.

Гипериммуноглобулинемия Е наблюдалась у 73,5% детей с АБА и у 69,7% детей с АД (табл. 2). При изучении возрастных особенно-

стей отмечено значительное уменьшение с возрастом числа детей с очень низким уровнем общего IgE ($p < 0,001$) и увеличением числа детей с очень высоким уровнем общего IgE ($p < 0,05$).

У 50% обследованных детей с высоким уровнем общего IgE избирательной недостаточности IgA сопутствует дефицит субклассов Ig G. Подобного рода сочетанное нарушение клинически протекает наиболее тяжело.

Ключевую роль в патогенезе аллергического воспаления играют лимфоциты — основные эффекторы иммунной системы. Исследование субпопуляций лимфоцитов показывает наличие различий в клеточном иммунном ответе у детей с АД и АБА (табл. 3).

У детей с АД отмечается абсолютная и относительная В-лимфоцитопения, относительный Т-лимфоцитоз за счет повышения относительного содержания CD3+/CD4+ Т-хелперов и CD3+/CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. У части детей, страдающих АД, отмечается снижение относительного количества NK-клеток (CD3–/CD(16+56)+), а также низкий абсолютный и относительный уровень активированных Т-лимфоцитов (CD3+/HLA–DR+). Иммунорегуляторный индекс при этом у равного

количества детей имеет повышенное или сниженное значение.

АБА у детей протекает на фоне абсолютной и относительной В-лимфоцитопении в сочетании с относительным Т-лимфоцитозом за счет высокого относительного содержания CD3+/CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. У детей обнаружено снижение относительного количества CD3–/CD(16+56)+ NK-клеток, а также повышение относительного содержания CD3+/CD(16+56)+ NKT-лимфоцитов, которые обладают способностью секретировать цитокины, стимулирующие эффекторы Th2 ответа. Также как и при АД отмечается снижение абсолютного и относительного уровней активированных Т-клеток (CD3+/HLA–DR+). Иммунорегуляторный индекс более чем у половины пациентов ниже нижней границы возрастной нормы.

Система полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЛ) и мононуклеарных фагоцитов (МФ) представляет собой неспецифическую защиту организма и является одной из важнейших составляющих иммунитета. При нарушении функции данной системы, занимающей «первую линию защиты», как правило, развивается

Таблица 4

Активность фагоцитарного звена иммунитета у детей с atopическими заболеваниями.

	Дети с АД (% случаев)	Дети с АБА (% случаев)
Поздняя активация фагоцитов	45	37
«Ленивые» фагоциты	15	19
Незавершенный фагоцитоз	67	72

Таблица 5

Бактерицидная активность фагоцитов крови больных АБА и АД.

	Контрольная группа детей 2–14 лет	Дети с АБА и АД
НСТ (спонтанный) (ПМЛ)%	10,52±1,71	18,56±1,91 $p < 0,001$
НСТ (стимулированный) (ПМЛ)%	17,83±0,87	25,84±2,3 $p < 0,01$
Катионные белки (ПМЛ)%	10,9±0,98	18,0±1,9 $p < 0,001$
Миелопероксидаза (ПМЛ) ЦХП	2,32±0,10	2,16±0,169
Щелочная фосфатаза (ПМЛ) ЦХП	1,188±0,123	0,923±0,123
Кислая фосфатаза (ПМЛ) ЦХП	1,464±0,112	1,134±0,138 $p < 0,01$
НАД.Н — диафораза (МФ) ЦХП	1,554±0,052	1,332±0,071 $p < 0,01$
НАДФ.Н — диафораза (МФ) ЦХП	1,666±0,03	1,089±0,088 $p < 0,001$

генерализация инфекционного процесса. Для системы ПМЛ характерно два механизма разрушения микроорганизмов и других биологических объектов: кислородзависимый, реализуемый через окисление мембран и других структур и кислороднезависимый, осуществляемый посредством связывания чужеродных агентов катионными белками (лизосомально-катионный тест — ЛКТ). Преобладание какого-либо механизма в организме зависит от особенностей протекания обменных процессов. Кислородзависимый механизм оценивается в НСТ-тесте. Результаты теста оцениваются по соотношению способности ПМЛ восстанавливать НСТ в стандартных условиях (НСТ-тест базальный) и в присутствии стандартного стимулятора активности клеток (НСТ-тест стимулированный). Этот показатель характеризует возможности системы ПМЛ к нейтрализации и элиминации чужеродных биологических агентов в случае их попадания в организм.

ПМЛ и МФ осуществляют первую линию защиты от аллергенов различной природы. Кроме того, фагоциты обладают мощным деактивационным действием на гистамин — главный медиатор аллергической реакции немедленного типа. В то же время, ПМЛ относятся к клеткам — эффекторам поздней фазы аллергического воспаления, и от их функциональной активности во многом зависит течение и исход аллергического воспаления. В таблице 4 представлены данные исследования фагоцитарной активности ПМЛ и МФ детей с atopическими заболеваниями.

Исследование бактерицидной активности фагоцитов с помощью НСТ-теста выявило повышение метаболической активности клеток ($p<0,001$) с сохранением резервных возможностей, что при аллергии немедленного типа, возможно, является следствием активации клеток *in vivo* аллергенами, реактивными антигенами, иммунными комплексами (табл. 5).

ЦХП — ЦИТОХИМИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ

Изучение способности фагоцитов крови к захвату и перевариванию чужеродных частиц (собственно фагоцитоз) продемонстрировало незавершенность процессов переваривания у детей с atopией. Выявленные изменения цитохимических показателей свидетельствуют о глубоком дефекте функциональной активности фагоцитов: достоверное повышение процента положительных клеток ($p<0,001$) в катионно-лизосомальном тесте (что объясняется эозинофилией); снижение активности кислой фосфа-

тазы ($p<0,01$) и процессов энергообеспечения по данным НАДН и НАДФ диафораз, которые отражают процессы выработки энергии и сопряжения гликолиза и гексозомонофосфатного шунта. Таким образом, у больных АБА и АД отмечаются изменения функционального состояния ПМЛ и МФ, что может определять один из патофизиологических механизмов поддержания уровня сенсibilизации у данной категории больных. При этом наиболее существенные изменения установлены у детей старшей возрастной группы, возможно, обусловленные длительной антигенной стимуляцией, при которой резко снижаются, а порой и истощаются компенсаторные возможности клетки.

Уровень С3 компонента комплемента у детей с atopией несколько снижен. С3 обладает опсонизирующей активностью, усиливает поглощательную и цитолитическую активность фагоцитов. Снижение уровня С3 сопровождается нарушением метаболизма клеток. Изучение коррелятивных связей между уровнем С3 компонента комплемента и метаболизмом клеток (НСТ-тест) у больных atopией показало прямую зависимость ($r=0,69$, $p<0,05$). Тесная положительная корреляция обнаружена между уровнем С3 и фагоцитарным числом ($r=0,47$, $p<0,05$), а между уровнем С3 и процентом активных клеток наблюдалась обратная корреляция ($r=-0,83$, $p<0,05$). Обнаружена обратная коррелятивная связь между уровнем IgA в сыворотке крови больных и уровнем С3 компонента комплемента ($r=-0,90$, $p<0,001$).

Тяжелому течению atopической аллергии на фоне избирательной недостаточности IgA и высокого уровня IgE сопутствовал аутоиммунный синдром — в сыворотке крови обнаружены аутоантитела различных изотипов иммуноглобулинов к коллагену, эластину, легочной ткани и фосфолипидам клеточных мембран ($p<0,05$). Наблюдается положительная корреляция между уровнем антител к легочной ткани и коллагену ($r=0,56$, $T=5,9$), эластину ($r=0,51$, $T=5,4$), ФЛКМ ($r=0,63$, $T=6,7$).

У больных с АД наблюдается высокая, по сравнению с дискриминационным уровнем, продукция аутоантител к антигенам тонкого и толстого кишечника, при чем содружественная с высокой степенью линейной корреляции ($r=0,97$, $r=0,96$, соответственно). При выраженном аутоиммунном синдроме в патологический процесс вовлекается и ткань печени — обнаружена корреляция с аутоантителами к антигенам тонкого ($r=0,96$, $T=11,0$) и толстого ($r=0,9$, $T=7,7$) кишечника. Обнаружена корреляция между уровнем общего IgE и содержа-

нием IgG- аутоантител к тонкому ($r=0,39$, $T=4,0$) и толстому ($r=0,46$, $T=4,9$) кишечнику. IgM-аутоантитела к антигенам кишечника обнаружены у 30% больных АД, у которых уровень общего IgE в два раза выше возрастной нормы.

При гипоиmmуноглобулинемии А уровень аутоантител к коллагену, эластину, ФЛКМ, тонкому и толстому кишечнику достоверно выше ($p<0,001$). По-видимому, сенсибилизация к аллергенам сопровождается повреждением слизистой оболочки органов и является одним из пусковых механизмов аутоиммунной реакции, направленной против собственных тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накапливающиеся в организме аллергены оказывают прямое влияние на функциональную активность и лизосомальную секрецию фагоцитов, усиливая их дефектность, и могут быть одним из факторов, определяющих наличие бактериальных инфекционных осложнений при atopической аллергии у детей. В свою очередь дефект эффекторного звена иммунного воспаления снижает элиминацию аллергенов, дезинтеграцию и нейтрализацию вирусов и бактерий, отягощает течение аллергического воспаления.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие хронического воспаления при АБА и АД связано с выраженной комбинированной иммунологической недостаточностью и появлением аутоиммунного компонента. Возникновение такого рода изменений в иммунной системе, дефектность ее различных звеньев в свою очередь способствует хронизации воспалительного процесса и возникновению деструктивных изменений в бронхолегочной системе. В связи с этим становится очевидной необходимость использования в лечении АБА и АД методов комплексной иммунокоррекции, направленной на нормализацию деятельности практически всех звеньев иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология. Российский педиатрический журнал. 2002; 5: 4.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 688.
3. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Метод. рекомендации. М.: Союз педиатров России; 2010: 246.
4. Новик Г.А. Атопический дерматит у детей. Лечащий врач. 2009; 4: 6–12.
5. Новик Г.А. Механизмы аллергических реакций и методы аллергообследования в клинической практике (диагностика и дифференциальный диагноз). Учебно-методическое пособие. СПб.: Издание ГПМА; 2004: 76.
6. Болехан А.В., Иванов А.М., Никитин В.Ю. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с наследственной предрасположенностью к atopическому дерматиту. Медицинская иммунология. 2011; 13(4–5): 349–50.
7. Конищева А.Ю., Гervазиева В.Б., Чикина Е.Ю. и др. Особенности иммунологических показателей у больных ожирением и atopией. Медицинская иммунология. 2011; 13(4–5): 352–3.
8. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности дифференцировки лимфоцитов при реактивной аллергии у детей. Медицинская иммунология. 2015; 17(4): 378.
9. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов при atopическом дерматите у детей. Сборник IX научно-практической конференции «Воронцовские чтения — 2016». СПб.; 2016: 53–54.
10. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при atopии у детей. Педиатр. 2014; 5(4): 95–103.
11. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Заславский Д.В., Третьяк А.Т., Чухловин А.Б. Персонафицированная медицина: Новое в диагностике atopического дерматита у детей. В книге: Тезисы научных работ XVII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. 2017: 7–8.
12. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А. Роль полиморфизма гена IL-4 в развитии atopического дерматита у детей. Цитокины и воспаление. 2018; 17(1–2): 49–54.
13. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Третьяк А.Т., Чухловин А.Б. Роль наследственных факторов в диагностике atopического дерматита у детей В книге: Санкт-Петербургские дерматологические чтения Сборник тезисов XI Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Под редакцией А.В. Самцова, Е.В. Соколовского, К.И. Разнатовского. 2017: 12–13.
14. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с atopическими заболеваниями. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 202–210.
15. Федоскова Т.Г., Ильина Н.И. Аллергические заболевания в клинической практике. В помощь практиче-

скому врачу. Российский Аллергологический Журнал. 2004; № 2 (приложение): 17.

REFERENCES

1. Balabolkin I.I. Allergiya u detej i ehkologiya. [Allergies in children and ecology]. Rossijskij pediatričeskij zhurnal. 2002; 5: 4. (in Russian).
2. Baranov A.A., Balabolkin I.I. Detskaya allergologiya. [Children's Allergology]. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEHOTAR-Media; 2006: 688. (in Russian).
3. Baranov A.A., Haitov R.M. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and immunology]. Metod. rekomendacii. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2010: 246. (in Russian).
4. Novik G.A. Atopicheskiy dermatit u detej. [Atopic dermatitis in children]. Lechashchij vrach. 2009; 4: 6–12. (in Russian).
5. Novik G.A. Mekhanizmy allergičeskix reakcij i metody allergoobследovaniya v kliničeskoy praktike (diagnostika i differencial'nyj diaznoz). [Mechanisms of allergic reactions and methods of allergic examination in clinical practice (diagnosis and differential diagnosis)]. Uchebno-metodicheskoe posobie. SPb.: Izdanie GPMA; 2004: 76. (in Russian).
6. Bolekhan A.V., Ivanov A.M., Nikitin V.YU. i dr. Pokazateli kletočnogo i ghumoral'nogo immuniteta u novorozhdennyh s nasledstvennoj predispozicijennost'ju k atopičeskomu dermatitu. [Indicators of cellular and humoral immunity in newborns with a hereditary predisposition to atopic dermatitis]. Medicinskaya immunologiya. 2011; 13(4–5): 349–50. (in Russian).
7. Konishcheva A.YU., Gervazieva V.B., CHikina E.YU. i dr. Osobennosti immunologičeskix pokazatelej u bol'nyh ozhireniem i atopiej. [Features of immunological parameters in patients with obesity and atopy]. Medicinskaya immunologiya. 2011; 13(4–5): 352–3. (in Russian).
8. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timohina V.I. Osobennosti differencirovki limfocitov pri reaginovoj allergii u detej. [Features of lymphocyte differentiation in reagenic allergies in children]. Medicinskaya immunologiya. 2015; 17(4): 378. (in Russian).
9. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N. Izučenie subpopulyacionnogo sostava limfocitov pri atopičeskom dermatite u detej. [The study of the subpopulation composition of lymphocytes in children with atopic dermatitis]. Sbornik IX nauchno-praktičeskoy konferencii «Voroncovskie čteniya — 2016». SPb.; 2016: 53–54. (in Russian).
10. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Timohina V.I. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detej. [Features of the immune response in children with atopy]. Pediatr. 2014; 5(4): 95–103. (in Russian).
11. Brazhnikova A.P., Gorlanov I.A., Gurina O.P., Dement'eva E.A., Zaslavskij D.V., Tret'yak A.T., CHuhlov A.B. Personificirovannaya medicina: Novoe v diagnostike atopičeskogo dermatita u detej. [Personalized medicine: New in the diagnosis of atopic dermatitis in children]. V knige: Tezisy nauchnyh rabot XVII Vserossijskogo s'ezda dermatovenerologov i kosmetologov. 2017: 7–8. (in Russian).
12. Brazhnikova A.P., Gorlanov I.A., Gurina O.P., Dement'eva E.A. Rol' polimorfizma gena IL-4 v razvitii atopičeskogo dermatita u detej. [The role of IL-4 gene polymorphism in the development of atopic dermatitis in children]. Citokiny i vospalenie. 2018; 17(1–2): 49–54. (in Russian).
13. Brazhnikova A.P., Gorlanov I.A., Gurina O.P., Dement'eva E.A., Tret'yak A.T., CHuhlov A.B. Rol' nasledstvennyh faktorov v diagnostike atopičeskogo dermatita u detej. [The role of hereditary factors in the diagnosis of atopic dermatitis in children]. V knige: Sankt-Peterburgskie dermatologičeskie čteniya Sbornik tezisov XI Nauchno-praktičeskoy konferencii dermatovenerologov i kosmetologov. Pod redakciej A.V. Samcova, E.V. Sokolovskogo, K.I. Raznatovskogo. 2017: 12–13. (in Russian).
14. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N. Sensibilizacija k pishčevym i ingalyacionnym allergenam u detej s atopičeskimi zabolevanijami. [Sensitization to food and inhalation allergens in children with atopic diseases]. V sbornike: Pishčevaya neperenosimost' u detej. Sovremennye aspekty diagnostiki, lečeniya, profilaktiki i dietoterapii. Sbornik trudov. 2018: 202–210. (in Russian).
15. Fedoskova T.G., Il'ina N.I. Allergičeskie zabolevaniya v kliničeskoy praktike. [Allergic diseases in clinical practice. To help practical practitioner]. V pomoshch' praktičeskomu vrachu. Rossijskij Allergologičeskij Zhurnal. 2004; № 2 (prilozhenie): 17. (in Russian).