

Ю. В. СЕРГЕЕВ,
Д. К. НОВИКОВ*,
А. В. КАРАУЛОВ,
А. Ю. СЕРГЕЕВ

Институт аллергологии
и клинической иммунологии,
Москва

* Витебский государственный
медицинский университет,
Витебск,
Беларусь

УДК 616.217-002-036.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И РАЗНООБРАЗИЕ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА*

Представлены данные о гетерогенности форм и вариантов atopического дерматита. Рассматривается роль в его патогенезе Th1 и Th2 типа, дендритных клеток, IgE-зависимых и IgE-независимых аллергических и псевдоаллергических реакций. Обосновывается классификация.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: atopический дерматит, патогенез.

Имунопатология, аллергология, инфектология 2001, 3: 61-73.

ATOPIC DERMATITIS: HETEROGENEITY OF CLINICAL FORMS AND THE DIVERSITY OF PATHOGENESIS MECHANISMS

YU.V.SERGEYEV, D.K.NOVIKOV, A.V.KARAULOV, A.YU.SERGEYEV

Institute of Allergy and Clinical Immunology, Moscow

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

The data showing the heterogeneity of clinical forms and variants pathogenesis of atopic dermatitis is presented in the article. The possible role of Th1 and Th2 helper immune cells, dendritic cells, allergic and pseudo-allergic IgE and non-IgE hypersensitivity reactions is discussed. The classification of atopic dermatitis is substantiated.

KEY WORDS: atopic dermatitis, pathogenesis.

Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 3: 61-73.

Атопический дерматит (Ад) — одно из наиболее распространенных заболеваний, особенно у детей, и в возрасте до 1 года встречается в 1-4% и даже до 10-15% [1] среди всей популяции, тогда как у взрослых в 0,2-0,5% случаев. Заболеваемость достигает 15,0 и более случаев на 1000 населения. Он известен еще как распространенный, диффузный или диссеминированный нейродермит, хотя предприняты попытки дифференцировать эти состояния. Раньше обозначался как пруриго Бенье.

Атопический дерматит — это хроническое рецидивирующее заболевание воспалительно-аллергического генеза с явлениями иммунодефицита, для которого характерен комплекс признаков атопии, псевдоаллергии, вегетативных нарушений с зудом, экссудативными экзематозными, лихеноидными вы-

сыпаниями на коже.

КЛИНИКА

Атопический дерматит часто развивается у детей в возрасте до 1 года, реже у подростков и взрослых. Для детей раннего возраста характерны эритематозные с везикулами и папулами, мокнущие элементы на волосистой части головы, лице, особенно на щеках, лбу и пероральной области, на шее и запястьях, ягодицах и разгибательной поверхности конечностей, реже — на туловище. Из вскрывающихся везикул выделяется серозный экссудат в виде “капель росы”. Интенсивный зуд при-

* Диагностика и лечение atopического дерматита см. №4 2001 г.

водит к расчесам, вследствие чего появляются мокнувшие ранки и ссадины, образуются корочки. Заболевание носит экзематозный характер. С возрастом процесс затихает и к 5 годам дети обычно выздоравливают.

Однако иногда Ад продолжается и у детей старшего возраста или развивается у взрослых и становится хроническим рецидивирующим. В клинической картине преобладают сильный *кожный зуд*, поражение кожи на сгибательных поверхностях конечностей, в подколенных ямках и локтевых сгибах. Реже встречаются изменения кожи на шее, запястьях, стопах, груди, лицо обычно не поражается. Наблюдаются эритема, сухость, шелушение и *лихенификация* кожи с усиленным кожным рисунком, что обусловлено утолщением эпидермиса. Зимой, при обострении процесса на фоне мытья, сухость нарастает и кожа становится ихтиозной. Кожный рисунок и капиллярные линии на ладонях (*“атопические ладони”*) усиливаются, появляются линии Дени (складки по краю нижних век), поперечная складка между верхней губой и носом при сопутствующем рините. Мокнутие обычно незначительное. Увеличиваются лимфатические узлы, особенно у детей. Сильный зуд вызывает психоэмоциональные расстройства.

Обострения неясного генеза чаще бывают зимой. Хронический процесс сопровождается утолщением эпителия, прогрессирующей сухостью, лихенификацией и гиперпигментацией, огрубением кожи, покрытой папулами, которые путем слияния образуют обширные очаги поражения.

Наиболее частыми осложнениями являются *гнойные поражения* кожи в виде фолликулитов, абсцессов, индуцируемых стафилококками. Пиодермии обусловлены нарушениями иммунитета и барьерной функции кожи. С этими причинами связана чувствительность больных к вирусным инфекциям, особенно вирусу простого герпеса, когда развивается герпетиформная экзема, иногда – тяжелого течения. Известны вакцинные и поствакцинные дерматиты, возникшие после иммунизации оспенной вакциной. У взрослых нередко возникает лекарственная аллергия с кожными проявлениями. Тяжело протекающий Ад, осложненный пиодермией и сочетающийся с бронхиальной астмой, конъюнктивитом и лекарственной аллергией, обозначается как *атопический синдром*.

Этиология

Этиологическими факторами могут служить различные *аллергены и неспецифические провоцирующие агенты*. У детей с Ад в раннем возрасте часто имеется непереносимость пищевых продуктов: яиц, молока, муки [1, 2]. Однако их элиминация не всегда эффективна.

У взрослых часто выявляется сенсibilизация к домашней пыли, нередко к грибам, в меньшей степени к микробам [3]. Значение этой аллергии неясно, она может быть следствием болезни, а не ее причиной. Отсутствует четкая корреляция между контактом с аллергеном и обострением заболевания. Течение его ухудшается после воздействия на кожу раздражающих веществ и воды. Профессиональные вредности, пыль, контакт с тканями, шерстью и другими агентами влияют неблагоприятно. В период менструации у большинства женщин состояние ухудшается. Существует сезонность заболевания: улучшение летом и обострение зимой. Возможно, это обусловлено одеждой, понижением функции кожи.

ПАТОГЕНЕЗ

Общая характеристика

Присутствует сочетание нарушений иммунологической реактивности (атопии и иммунодефицита), вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных нарушений с наследственной предрасположенностью к заболеванию по аутосомно-доминантному типу. Отягощенность по атопии в семейном анамнезе встречается у 50-70 % больных. Имеется ассоциация между Ад и наличием определенных антигенов гистосовместимости.

Иммунологические нарушения состоят из явлений поливалентной атопии и дефицита Т-клеточного иммунитета. В 30-70 % случаев Ад сочетается с аллергическим ринитом или астмой. У 50-75 % больных положительны кожные пробы с реакциями немедленного типа на бытовые, пищевые и прочие аллергены [2, 3, 4]. Однако при проведении провокационных проб с пищевыми аллергенами у таких больных могут развиваться крапивница и отек Квинке, а не обострение Ад. Уровень общего IgE и IgE-антител к бытовым, пищевым и многим другим аллергенам часто повышен, но снижается в период длительной ремиссии. Отмечается накопление В-лимфоцитов и тучных клеток, несущих IgE. В ряде случаев наблюдаются гипергаммаглобулинемия по

классу IgG и наличие антител субкласса IgG₄; иногда — снижение уровня IgA у детей или его транзиторный дефицит.

Если Ад острый, преобладают спонгиоз и паракератоз, внутриэпидермальные везикулы и инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами, в дерме — периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация. Подострый Ад характеризуется акантозом, паракератозом и внутриэпидермальными везикулами; в дерме преобладает инфильтрация лимфоцитами. При хроническом Ад отмечаются акантоз, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гиперплазия эпидермиса в участках лихенификации с отеком и утолщением сосочков дермы.

Гетерогенность нарушений, наблюдаемых при Ад, говорит о *неоднородности* его как клинической формы. Возможное развитие Ад как в связи с атопией и высоким уровнем IgE, так и без этого свидетельствует в пользу наличия *неатопической, псевдоаллергической формы дерматита*, индуцируемого различными факторами на фоне блокады β-адренергических рецепторов.

Иммунологические механизмы патогенеза

Наибольший прогресс в изучении Ад был достигнут после открытия Th1/Th2 парадигмы Mosmann. В связи с этим Ад некоторое время рассматривался только как Th2 зависимый процесс, однако участие реакций другого профиля в патогенезе заставило исследователей Ад искать новые решения. В настоящее время предлагается двухступенчатая (фазная) иммунологическая модель Ад. Кроме того, остается актуальным положение о наличии разных клинико-иммунологических типов заболевания.

Иммунологические расстройства как патогенетическая основа Ад в наши дни не вызывают сомнения. Это, в частности, доказано клиническими наблюдениями Ад после пересадки костного мозга от больных с атопической предрасположенностью и у больных с тяжелыми дефектами Т клеточного иммунитета [4].

Общая характеристика состава крови

Общая картина периферической крови во многих случаях Ад представляется следующей: повышенное содержание IgE; эозинофилия; увеличение субпопуляции CD23⁺ моноцитов и лимфоцитов с фенотипом Th2 (продуцирующих IL-4, IL-5); понижение уровня CD8⁺ лимфоцитов и с фенотипом Th1 (продуцирующих IFNγ); активированное состояние макрофагов и синтезом ими ГМ-КСФ, простагландина E₂, IL-10; повышенное содержание растворимых молекул S-IL2, E-селектина, VCAM-1, ICAM-1, катионных белков эозинофилов; повышение спонтанного выброса гистамина базофилами.

Клиническая, гистологическая, а в последнее время — и иммунологическая картина Ад рассматривается в контексте острой и хронической стадий заболевания по сравнению с участками неизменной кожи (табл. 1).

Цитокиновый профиль и иммунорегуляция

В патогенезе Ад в разное или одно и то же время принимают участие цитокины с противоположным действием, продуцируемые антагонистически популяциями Th1 и Th2 лимфоцитов. В то же время на всех стадиях Ад, не исключая периода внешнего благополучия, Т лимфоцитарная инфильт-

Таблица 1

Характеристики острой и хронической стадий Ад

Показатели	Внешне здоровая кожа	Острая стадия	Хроническая стадия
Клинические проявления	Нет (сухость кожи)	Зуд, эритема, мокнутие, инфильтрация,	Инфильтрация, лихенификация
Гистологическая картина (эпидермис)	Умеренный гиперкератоз	Спонгиоз, Т клеточный инфильтрат	Гиперкератоз, умеренный спонгиоз, повышенное содержание клеток Лангерганса
Гистологическая картина (дерма)	Слабая Т клеточная инфильтрация	Т клеточная (CD3 ⁺ CD45R0 ⁺ CLA ⁺) и умеренная моноцитарная инфильтрация	Макрофагальная, базофильная, эозинофильная и умеренная Т клеточная инфильтрация
Экспрессия генов цитокинов	IL-4/IL-13 N	Много IL-4/IL-13, IL-16, умеренно IL-5, снижен ГМ-КСФ	Много IL-4/IL-13 и IL-5, умеренно IFNγ, IL-12, IL-16 и ГМ-КСФ

рация и экспрессия цитокинов 2 типа IL-4/IL-13 сохраняется.

Выделяют разные причины, обуславливающие сдвиг иммунологических реакций в сторону Th2 звена. Прежде всего следует отметить наследственные факторы. Всего известно около 20 генов, ассоциируемых с атопической предрасположенностью. Особый интерес заслуживает область на 5 хромосоме (5q31-33), содержащая кластер генов IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 и ГМ-КСФ (цитокины, характеризующие Th2 профиль). Установлены ассоциации аллергических заболеваний с маркерами IL-4 этого кластера [5], полиморфизм по промотору IL-4 связан с высоким содержанием IgE [6]. Местные факторы, обуславливающие дифференцировку Th0 клеток в Th2, включают цитокиновое окружение, тип антигена и костимуляции, воздействие разных гуморальных компонентов.

На формирование Th1 фенотипа оказывает стимулирующее влияние IL-12, образуемый макрофагами, дендроцитами и эозинофилами. Рецептор IL-12 β 2 содержится только на Th1, но не на Th2 клетках. Отрицательное влияние на образование Th1 фенотипа, экспрессию IL-12 β 2 и продукцию IFN γ оказывает IL-4, преобладающий в острой стадии. В настоящее время доказано, что клетки, имеющие фенотип Th1, начинают продуцировать IFN γ под действием IL-12 и вызывают повреждение кератиноцитов [7]. Причинами индукции IFN γ зависимых реакций может быть влияние разных микробных антигенов и суперантигенов [8]. К гуморальным факторам среды относятся также IL-10 и простагландин E2, подавляющие синтез IFN γ . Моноциты больных Ад отличаются повышенной активностью сАМР-фосфодиэстеразы, способствующей продукции IL-4, IL-10, простагландина E2 и IgE [9]. Вспомогательная стимуляция при распознавании МНС антигена обеспечивается, в случае Th2 звена, взаимодействием рецептора CD28 Т клеток и молекулы В7-2 на В лимфоцитах и клетках Лангерганса [10, 11]. Экспрессия В7-2 на клетках больных Ад выше, чем у здоровых, повышается под влиянием IL-4 и IL-13 и коррелирует с уровнями IgE [12].

Хоуминг Т лимфоцитов при атопическом дерматите

Транспорт Т лимфоцитов в кожу осуществляется с помощью их хоумингового рецептора CLA (кожный лимфоцитарный антиген), взаимодействующего с Е-селектином эндотелиоцитов в дерме. Экспрес-

сия CLA усиливается под влиянием IL-12, TGF β и IL-6 [13]. Бактериальные суперантигены за счет стимуляции IL-12 способствуют экспрессии CLA лимфоцитами, а за счет макрофагальных IL-1 и TNF α – Е-селектина эндотелиоцитами. К повышенной экспрессии Е-селектина и других молекул адгезии под влиянием IL-1 и TNF α , а также активному транспорту лимфоцитов, эозинофилов и макрофагов в очаг поражения за счет действия хемокинов приводит повреждение кератиноцитов при кожном зуде [14, 15]. Доказано, что лимфоциты больных Ад содержат значительно большее количество CLA, чем лимфоциты больных бронхиальной астмой [16]. Th2 реакции при Ад обусловлены прежде всего Т лимфоцитами, несущими антиген CLA, которые распознают HLA-DR антигены, образуют IL-4, IL-5, IL-13 и вызывают синтез IgE [17, 18].

Переключение Th2–Th1 и роль апоптоза кератиноцитов

Через 24 ч после контакта с аллергеном количество мРНК цитокинов Th2 профиля резко сокращается. Через 48–72 ч отмечается выраженная экспрессия IFN γ клетками инфильтрата. Экспрессии IFN γ предшествует пик экспрессии IL-12. Поскольку IL-12 образуется макрофагами, эозинофилами и дендроцитами, современные исследователи склонны объяснять появление IFN γ продуцирующих лимфоцитов в хронической стадии Ад преобладанием в поздней фазе клеток Лангерганса в эпидермисе, а макрофагов и эозинофилов – в дерме [7]. В настоящее время уже не вызывает сомнений участие IFN γ реакций Th1-типа в патогенезе Ад. Экспрессия IFN γ отмечается у 80 % больных, коррелирует с тяжестью заболевания и сокращается при успешном лечении [7, 18, 19].

Действие IFN γ заключается в индукции апоптоза и повреждении кератиноцитов, следствием чего являются спонгиоз и акантолиз, обуславливающие клинические проявления Ад. Кератиноциты в норме несут мало Fas-R, но у больных Ад под влиянием γ -интерферона усиливается экспрессия рецепторов апоптоза Fas-R (CD95), а Т лимфоциты инфильтрата имеют лиганд Fas-L. Их взаимодействие в настоящее время рассматривается как единственный или главный механизм повреждения Т клетками кератиноцитов при Ад [20, 21]. В то же время известны и проапоптотические эффекты ГМ–КСФ в отношении кератиноцитов [22].

Другие популяции лимфоцитов

В последнее время установлено, что CD8⁺ клетки, экспрессирующие маркер миграции в кожу – CLA, могут обуславливать эозинофилию и повышение уровней IgE при Ад в той же степени, что и CD4⁺ клетки [23]. Содержание CD8⁺ лимфоцитов в элементах сыпи зачастую не уступает количеству CD4⁺ лимфоцитов.

Кроме того, активированные клетки с фенотипом CLA⁺CD45R0⁺, т.е. эффекторы или клетки памяти, вне зависимости от фенотипа по CD4/CD8 могут играть ключевую роль при Ад. Их влияние на процессы апоптоза у эозинофилов и синтез IgE В клетками определяется преимущественно цитокинами IL-5 и IL-13, а не IL-4 или IFN γ . Таким образом, в развитии Ад принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток и разные, нередко противоположные по механизму действия факторы (рис. 1).

Роль дендритных клеток

В эпидермисе расположены особые дендритные клетки – белые отростчатые эпидермоциты (БОЭ) (клетки Лангеранса) костномозгового происхождения, которые связываются с эпидермоцитами через E-кадгерин [24].

Их отростки образуют “антигенулавливающую” сеть [25] в эпидермисе, которая связывает проникающие в него антигены. Эти БОЭ имеют HLA-антигены I и II классов, рецепторы для компонентов комплемента, а также CD1a-молекулы, представляющие липиды [25]. Именно с этими молекулами могут связываться непептидные (липидные и др.) гаптены. По-видимому, антигены процессируются в гранулах Бирбека и образовавшиеся полипептиды вместе с HLA-DR молекулами, экспрессируются на БОЭ. Однако в норме в коже БОЭ не выполняют антигенпредставляющую функцию. Связав антиген, они мигрируют по лимфатическим сосудам в паракортикальные зоны лимфоузлов, где представляют антиген CD4⁺ Т-лимфоцитам.

При Ад вероятно нарушается антигенпредставляющая функция БОЭ. Они приобретают способность представлять антигены-аллергены непосредственно в коже. Возможно это нарушение обусловлено вирусами, которые, не вызывая типичной инфекции, тем не менее интегрируясь в геном БОЭ, изменяют экспрессию на них рецепторов, например Fc ϵ .

В норме на БОЭ нет Fc ϵ -рецепторов для IgE, но при Ад они на них присутствуют [26]. По-видимому,

первым этапом является генетически обусловленная атопия, а ее реализация в Ад связана с экспрессией высокоаффинных Fc ϵ RI на БОЭ, которые связывая IgE антитела, а через них и аллерген, представляют его Т- или В-лимфоцитам, индуцируя тем самым гиперреактивный иммунный процесс в коже.

С другой стороны, возможно, под влиянием каких-то сигналов, в том числе и вирусного инфицирования, БОЭ “дозревают” в коже также как в лимфоузлах, начинают экспрессировать костимулирующие молекулы CD80, CD86, β -интегрины и секретировать провоспалительные цитокины – ИЛ-1 β , ФНО α , а в итоге представляют антиген-аллерген в коже.

Следовательно, развитие Ад во многом зависит от изменения фенотипа БОЭ, появления у них способности представлять антигены-аллергены CD4⁺ Т-лимфоцитам непосредственно в коже.

Эозинофилы

Местная (в коже) и общая эозинофилия сопровождает Ад. Хемокины, привлекающие их, выделяют эпителиальные клетки и Т-лимфоциты. При Ад замедлен апоптоз эозинофилов, что зависит от повышенной продукции ИЛ5. В тоже время, на них усилена экспрессия рецептора апоптоза CD95. Однако эозинофилы обладают апоптической резистентностью, возможно связанной с высоким уровнем Bcl-2, Bcl-x_L или NO, которого много в зоне аллергического воспаления. Эозинофилы выделяют основной белок – цитоктоксин, вызывающий повреждение эпителия, а также различные медиаторы (гистамин, лейкотриены и др.) и цитокины ИЛ1-ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ16 и др. Выделенный ими ИЛ12, активирует T χ 1 типа и обеспечивает инфильтрацию ими дермы, что приводит к Т-клеточно-опосредованному воспалению в коже (вариант Ад).

Такой же тип T χ 1-клеточного ответа может индуцироваться макрофагами, стимулированными антигенами и в случаях преимущественной секреции ими ИЛ12 и ИЛ18, что зависит от вида антигена.

Кожа

Известно, что в коже локализуются практически любые иммунокомпетентные клетки: Т- и В-лимфоциты, гранулоциты, дендритные клетки, естественные киллеры, моноциты-макрофаги. Т-лимфоциты являются дерматотропными и несут CLA (кожный лимфоцитарный антиген). Накопление в коже CLA⁺T χ 2 и их преобладание над CLA⁺T χ 1 характерно для Ад. В то же время CLA⁺CD8Т лимфоциты

отвечают на суперантигены и индуцируют эозинофилию и синтез IgE [23].

Кератициты способны продуцировать ряд цитокинов (ИЛ1, ИЛ16, ФНО α , ИЛ8 и др.), что сближает их с клетками системы иммунитета, с которыми они тесно взаимодействуют, т.к. многие лимфоциты мигрируют в эпидермис. Их взаимодействие осуществляется через молекулы адгезии (ICAM, VCAM и др.) и кадхерины [27].

Эпидермоциты в покое несут на поверхности молекулы адгезии: кадхерины, катенины, интегрины и рецепторы для цитокинов (интерферона- γ , ИЛ4, ИЛ17, TGF). При повреждениях эпителия, воздействии на них УФО, аллергенов, суперантигенов стафилококка и их α -токсина эпидермоциты активируются и экспрессируют HLA-молекулы II класса и рецепторы для цитокинов, а также костимулирующие молекулы CD80 и CD86. В таком состоянии они могут представлять антигены-аллергены Т-лимфоцитам [28], что может служить важным фактором патогенеза Ад [28].

Иммунные процессы в коже вызывают ее гиперреактивность, когда не только аллергены запускают

аллергический процесс, но и любые раздражители провоцируют псевдоаллергию. Обострение поэтому может быть вызвано шерстяной и синтетической одеждой, водой после ванны, моющими средствами, аэрогенными и другими поллютантами.

Роль аллергии:

IgE-зависимые и IgE-независимые реакции

Общепринято, что основные события в патогенезе Ад протекают под влиянием IgE, который образуется плазматическими клетками при Th2 реакциях под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13. Среди опосредованных IgE реакций выделяют две фазы – раннюю и позднюю (рис. 1).

В ранней фазе, развивающейся спустя 15–60 мин. после повторного контакта с аллергеном, тучные клетки, несущие высокоаффинный рецептор IgE (Fc ϵ R I типа), выбрасывают гистамин, протеазы, образуют и выделяют лейкотриены, простагландины, цитокины (в частности, ИЛ-1 и TNF α) и факторы хемотаксиса. Эти реакции способствуют расширению и повреждению сосудов, притоку клеток крови, а клинически проявляются зудом и отеком. Через

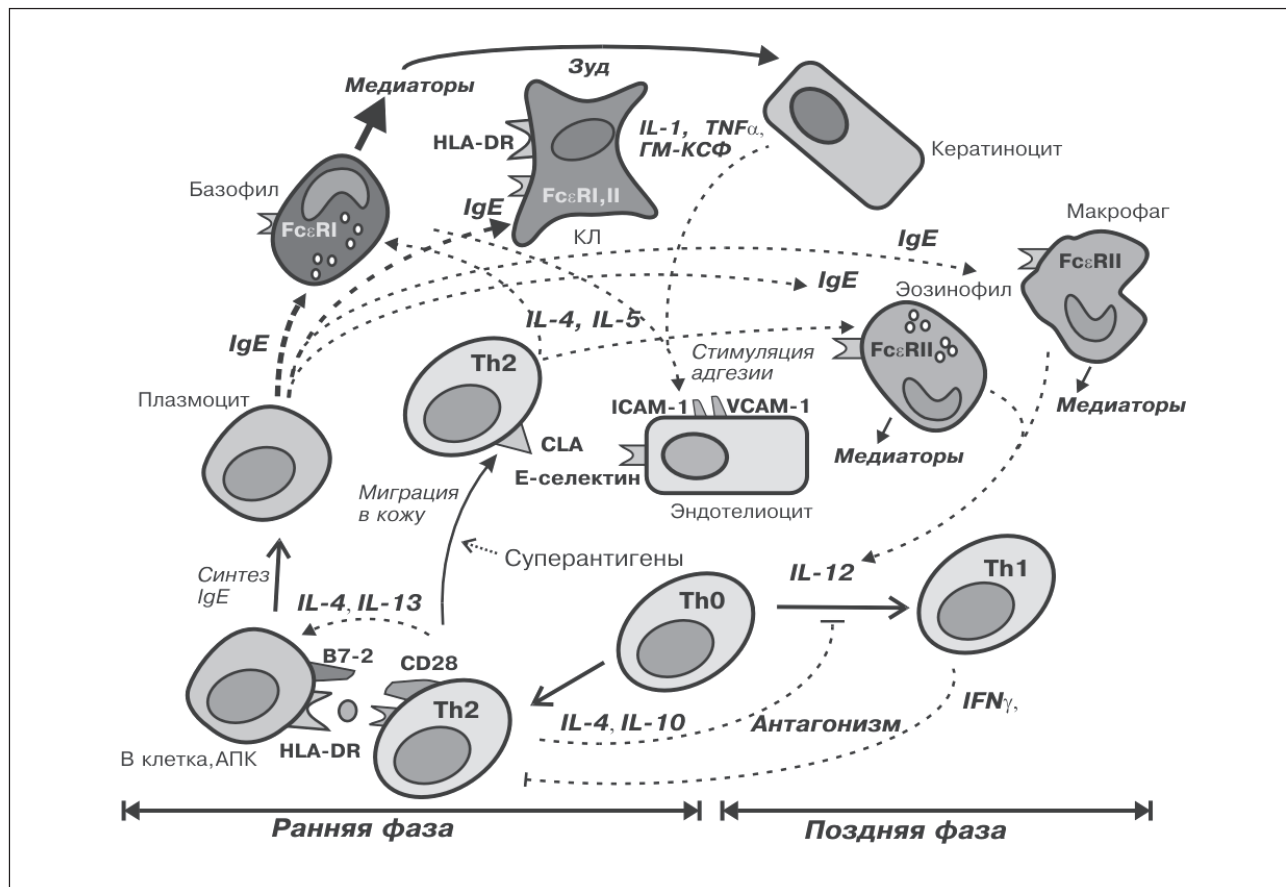


РИС.1. Схема аллергической реакции при АД.

рецептор FcεRI, а также некоторые внутренние механизмы опосредуется блокада апоптоза эозинофилов и клеток моноцитарного ряда, что может потенцировать их влияние [29, 30].

В поздней фазе, развивающейся через 3–4 ч после описываемых событий, экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) лейкоцитов приводит к их притоку и накоплению. В ткани в эту фазу обнаруживаются сначала нейтрофилы (в течение первых 8 ч), затем эозинофилы и моноциты (преобладают спустя сутки от начала поздней фазы). Клетки поздней фазы экспрессируют в основном цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, GM-KCФ). Эти цитокины (IL-5 и GM-KCФ) обуславливают эозинофилию крови и инфильтрата поздней фазы.

Клетки Лангерганса после активации несут FcεRI, а макрофаги и эозинофилы поздней фазы имеют только низкоаффинные рецепторы IgE (FcεR II типа, FcεRII или CD23), появляющиеся под действием IL-4 и GM-KCФ. IgE и аутоантитела к нему вызывают образование и выделение макрофагами лейкотриенов, факторов хемотаксиса, IL-1 и TNFα. Клетки Лангерганса, несущие FcεRI, способны представлять аллергены Th2 лимфоцитам [31]. Таким образом, картина инфильтрата в поздней фазе говорит о наличии реакций, непосредственно вызванных присутствием Th2, так и опосредованных ими через IgE.

Однако, своеобразии морфологии поражений кожи при Ад, которые отличаются от типичных IgE-реакций в виде крапивницы, заставляет предполагать, что при Ад реализуются другие типы гиперчувствительности [32, 33]. Это могут быть немедленные реакции в виде цитотоксических, иммунокомплексных, IgG-гранулоцит-опосредованных, а также – замедленные, Т-клеточные.

Цитотоксические реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с антигеном аллергеном, связанным с мембраной клетки. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты агрегированных молекул антител активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Ее разрушение могут осуществить и К-клетки (антителозависимая цитотоксичность). Антигенами - аллергенами могут быть бактериальные (стафилококковые и др.), вирусные антигены или неинфекционные аллергены, сорбированные или связанные мембранами клеток эпителия, а также их аутоантигены [32, 33].

Иммунокомплексные реакции возникают при Ад скорее вторично, уже после развития основного процесса.

Иммунные комплексы (IgG-антитела+инфекционный или неинфекционный аллерген) активируют комплемент. Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. Циркулирующие иммунные комплексы начинают откладываться в коже, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты* [32, 33].

Антирецепторные реакции. Под влиянием вирусов или суперантигенов на структуры-рецепторы кератоцитов в организме образуются аутоантитела класса IgG. Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (индуцируют экспрессию MHC-II класса и костимулирующих молекул, в результате они становятся антигенпредставляющими).

Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) - Т-клеточные реакции

Данная форма гиперчувствительности наблюдается при многих аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Т-лимфоциты, несущие специфические рецепторы к антигену (TCR). При таком типе реакций иммунные Т-лимфоциты при взаимодействии с антигеном-аллергеном выделяют интерлейкины: ФНОβ (лимфотоксин), повреждающий клетки, ИЛ2, γ-интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления.

Реакции замедленного типа сопровождаются формированием Тх1-инфильтратов и развиваются при некоторых вариантах Ад или на поздних этапах его развития. Аллергенспецифические Т-лимфоциты в инфильтратах пораженной кожи составляют 1-5% [34]. При Ад выделены клоны Тх2, специфичные к аэроаллергенам [35].

Большинство проявлений Ад сопровождается наличием *смешанных реакций* различных типов.

Псевдоаллергия при атопическом дерматите

В отличие от истинных аллергических реакций при псевдоаллергических - *отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты*. Эти реакции неспецифические и индуцируются различными агентами у предрасположенных больных, под влиянием инфекционных и неинфекционных агентов-индукторов [32, 33].

Механизмы псевдоаллергии разнообразны и напоминают соответствующие типы истинных аллергических реакций.

Прямая дегрануляция базофилов под влиянием бактериальных продуктов, а также поллютантов и эндогенных медиаторов – аналог аллергических реакций I типа. Она может индуцироваться холодом, бактериями и их токсинами, вирусами, пищевыми продуктами. У детей раннего возраста, когда имеется дефицит пищеварительных ферментов и слабый синтез IgE, недорасщепленные пептиды индуцируют такой тип реакции [32].

Активация альтернативного пути комплемента – аналог реакций III типа, иммунокомплексных. Он может запускаться бактериями, их продуктами, декстранами, лекарствами, физическими агентами (холод и др.).

По-видимому, также как при других видах аллергии, при атопическом дерматите участвуют все типы гиперчувствительности, а преобладает на конкретном этапе один из них, что создает своеобразие поражений кожи.

В патогенезе Ад велика роль неспецифической, псевдоаллергической гиперчувствительности. Именно поэтому он обостряется, или его обострения усиливаются под влиянием различных провоцирующих воздействий и имеется сложная зависимость клинических проявлений.

Роль пищевой аллергии

При Ад часто выявляют аллергию на пищу: положительны кожные пробы и имеются IgE-антитела.

Значение IgG антител, которые тоже имеются – неясно. Однако, связываясь с Fcγ-рецепторами БОЭ и с антигеном-аллергеном они, возможно, могут участвовать в его представлении CD4 Т-лимфоцитам. Пищевая аллергия может быть триггером Ад, особенно у детей. Ее значение подтверждается тем, что при элиминации виновных аллергенов, происходит улучшение [32].

Многие пищевые продукты могут индуцировать псевдоаллергические реакции, обусловленные дегрануляцией тучных клеток – маринованная сельдь, клубника, земляника, арахис и др. [32]. Сходные реакции развиваются при употреблении пищи, богатой гистамином (копчености, майонез, сыры, шпинат и др.). Повышенная чувствительность к гистамину может зависеть от дефицита диаминооксидазы – фермента, расщепляющего гистамин.

Однако спектр аллергии при Ад широк и не ограничивается пищевыми аллергенами: она выявляется на бытовые, бактериальные, грибковые и другие аллергены.

Аутоиммунные реакции и атопический дерматит.

В пользу данной концепции говорят сведения о гомологии ряда растительных и микробных аллергенов с белками человека, выявление аутоантител класса IgE, реагирующих с многими антигенами человека и, особенно, открытие молекул-мишеней аутоантител, прежде всего – белка Ном s1 с интенсивной экспрессией в эпидермисе. В целом гипотезу об аутоиммунном варианте Ад можно сформулировать как наличие аутоантител класса IgE, взаимодействующих с некоторыми антигенами кожи человека и приводящими к повреждению, либо при образовании иммунных комплексов и действии на FcεRI-несущие клетки, либо за счет предоставления этих аутоантигенов Т-лимфоцитам [36].

Другой аутоиммунный механизм – цитотоксический с появлением IgG антител против некоторых антигенов эпидермиса и развитием комплемент-зависимых или гранулоцитопосредованных реакций (антителозависимая клеточная цитотоксичность), на что указывает инфильтрация эпидермиса гранулоцитами на определенном этапе развития дерматита.

Такие же IgG-антитела могут блокировать некоторые рецепторы эпидермоцитов, что на первом этапе стимулирует их пролиферацию, а в последующем микроокружение, в том числе, возможно, Т-лимфоциты, в этот период тоже инфильтрующие эпидермис, вызывают их апоптоз [21].

Следующая аутоиммунитетная возможность – повреждение эпидермоцитов, предположительно изменивших фенотип под влиянием вирусов или других воздействий, – Т-киллерами.

Имеется и неспецифический аутоиммунный механизм – повреждение эпидермоцитов естественно-

ми киллерами из-за утраты или модификации HLA-антигенов I класса.

Какой (или многие) из этих механизмов ведущий при Ад предстоит выяснить. Однако их участие в его патогенезе несомненно.

Аутоиммунные феномены при Ад не только участвуют в общем патогенезе заболевания, но могут быть причиной тяжелого течения болезни.

Атопический дерматит, иммунодефицит и суперантигены

У больных Ад бактерицидность кожи снижена и у 80-90% отмечается значительная колонизация кожных покровов *S. aureus*, который секретирует токсины – суперантигены, вызывающие поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих избыток провоспалительных цитокинов. Стафилококковый токсин может неспецифично индуцировать дегрануляцию тучных клеток – запускать псевдоаллергическую реакцию.

В связи с разрушением рогового слоя открываются рецепторы дермального фибронектина, что способствует адгезии стафилококка. Плотность колонизации кожи при Ад коррелирует с развитием воспаления и пиодермии.

В итоге нарастает дефицит местного иммунитета, что приводит к пиодермиям. Дефекты Т-клеточного иммунитета приводят к тяжелым вирусным и грибковым (*Pityrosporum ovale* и др.) инфекциям.

Суперантигены бактерий (стафилококков, стрептококков, иерсиний, микоплазм) и вирусов активируют Т-лимфоциты путем прямого взаимодействия с TCR-V β цепью и молекулой МНС II класса. Они являются сильными митогенами и стимулируют до 25% Т-лимфоцитов, тогда как обычный антиген не более 0,1% антиген-специфических Т-клеток МНС – рестриктивным путем, действуя на TCR-V α и β -цепи [3, 23].

Особая активность при Ад стафилококков сопровождается выделением ими суперантигенов: энтеротоксинов А-D (SEA-D) и токсина-1 синдрома токсического шока (TEST-1). Они действуют не только как антигены, но и как аллергены, вызывая образование IgE-антител. Такие же –антитела возникают на антигены клеточной стенки стафилококка и α -токсин. Более того, они повышают экспрессию на Т-лимфоцитах кожного лимфоцитарного антигена

(CLA), стимулируя тем самым инфильтрацию ими кожи.

С другой стороны, стафилококковый энтеротоксин В, стимулируя Т-лимфоциты у больных Ад, усиливая на них экспрессию Fas-рецептора (60% против 20% в норме), вызывает их апоптоз [3]. Это может индуцировать иммунодефицит – недостаточность Т-лимфоцитов [4].

Поэтому у большинства больных угнетен Т-клеточный иммунитет; снижены кожные реакции ПЧЗТ на ряд антигенов (туберкулин, кандидин, стрептокиназу-стрептодорназу), повышена чувствительность к вирусным (простой герпес, контагиозный моллюск) и грибковым инфекциям, возможны диссеминированные вакцинии [1, 32, 36]. Выявлено снижение уровня и функциональной активности Т-лимфоцитов, угнетен их ответ на митогены (ФГА, Кон А). Наблюдаются подавление хемотаксиса и фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов, накопление тучных клеток и эозинофилов в коже. Степень этих нарушений коррелирует с тяжестью Ад. В случае ремиссии показатели иммунитета улучшаются [1, 32, 36].

Иммунологические варианты атопического дерматита

Часть больных Ад имеет клинико-иммунологическую картину, отличную от классической формы заболевания. Во многих случаях Ад постоянно протекает без повышения уровня IgE в крови. Состав инфильтрата и картина периферической крови у части больных также иные. Эти данные привели разных исследователей к гипотезе о гетерогенности Ад и наличии разных клинико-иммунологических форм и вариантов заболевания (табл. 2).

Гипотеза была впервые подтверждена в работах Ю. В. Сергеева (1987–1990 гг.) [36-41]. С помощью кластерного и пошагового дискриминантного математического анализа была разработана иммунологическая классификация Ад, включающая 4 типа (варианта). Для первого типа характерно повышение числа CD8⁺ лимфоцитов при нормальных уровнях IgE. Для второго типа характерно высокое среднее содержание IgE, нормальное количество CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Для третьего – вариабельность концентраций IgE и высокое содержание CD4⁺ лимфоцитов; для четвертого – значительные вариации IgE при снижении CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов. Иммунологические варианты коррелировали с клиническими особенностями течения Ад.

Иммунологические классификации Ад

Варианты классификаций			
Тип течения Ад	Ю. В. Сергеев, 1989	Н. В. Кунгуров, 1998	Fabrizi et al., 1999
Преобладает Т-клеточный иммунитет	Повышение CD8 ⁺ Норм. IgE «1 тип»	Повышение CD8 ⁺ , уровня IL-2, IL-10, экспрессии HLA-DR «пролиферативный тип»	Норм. IgE, положительный patch-тест, отрицательный prick-тест «3 группа»
Преобладают IgE реакции	Повышение IgE, Норм. CD4 ⁺ , CD8 ⁺ «2 тип»	Повышение IgE, IgA, уровня IL-4, снижение CD3/CD22 «гиперергический тип»	Повышение IgE, отрицательный patch-тест, положительный prick-тест «1 группа»
Смешанный тип	Повышение (вар.) IgE, Повышение CD4 ⁺ «3 тип»	Повышение IgG, ФАН, уровня IL-1, IFN γ , снижение CD4 ⁺ «инфекционный тип»	Повышение IgE, положительный patch-тест, положительный prick-тест «2 группа»,
Недифференцированный тип	Вариабельные уровни IgE, Снижение CD4 ⁺ и CD8 ⁺ «4 тип»	Сочетание разных признаков первых 3 типов «неуточненный тип»	Норм. IgE, отрицательный patch-тест, отрицательный prick-тест «4 группа»

После открытия Th1/Th2 парадигмы учение о гетерогенности Ад какое-то время не привлекало внимания. Разные, нередко противоположные иммунологические феномены Ад, объясняли не гетерогенностью, а фазным течением процесса. Однако объяснить наличие вариантов течения Ад только фазными механизмами не удалось.

Через 8 лет зарубежные и отечественные исследователи вернулись к теории гетерогенности Ад [42]. Отчасти этому способствовала критика строго полярной Th1/Th2 концепции, выявление клеток со смешанным и недифференцированным фенотипом (так называемые Th3), установление роли CD8⁺ лимфоцитов как равноправных участников патогенеза.

В 1998 Н. В. Кунгуров [43], а в 1999 Fabrizi и соавт. [44] предложили свои классификации Ад, состоящие также из 4 типов. Общим моментом этих классификаций явилось наличие IgE зависимого (преимущественно I тип гиперчувствительности), клеточного (преимущественно IV тип гиперчувствительности) и смешанного, а также недифференцированного вариантов Ад (табл. 2).

Экзогенный и эндогенный типы атопического дерматита

Дальнейшее развитие учение о гетерогенности и разных типах Ад получило в современной концепции экзогенного и эндогенного вариантов заболевания. Деление на два типа было предложено по аналогии с бронхиальной астмой. При этом под первым типом, экзогенным, обычно подразумевают своеобразный кожный “эквивалент поллиноза”, обусловленный IgE-зависимыми реакциями на респираторные или пищевые аллергены. Второй тип, эндогенный, часто отождествляют с традиционным понятием “нейродермит”. Для него не характерны IgE-зависимые реакции, а в патогенезе ведущее значение придается клеточным реакциям [30]. Изученные к настоящему времени иммунологические различия обоих типов представлены в табл. 3.

Общими характеристиками обоих типов Ад является эозинофилия крови, устойчивость к апоптозу эозинофилов, экспрессия маркеров активации CD25 (IL-2R) и HLA-DR лимфоцитами периферической крови, повышение продукции IL-5 и IL-13.

Таблица 3

Иммунологические особенности экзогенного и эндогенного типов Ад

Показатель	Экзогенный тип Ад (аллергический)	Эндогенный тип Ад
Содержание IgE	Резко повышено	Нормальное
CD23 ⁺ В лимфоциты крови	Повышены	Нормальный уровень
IL-5 секретирующие лимфоциты крови	Повышены	Резко повышены
IL-5 секретирующие лимфоциты кожных очагов	Резко повышены	Повышены
IL-13 секретирующие лимфоциты кожных очагов	Резко повышены	Повышены

Однако при экзогенном типе Ад существенно возрастает содержание IgE крови и одновременно – количество активированных CD23⁺ В лимфоцитов. Маркер CD23 является низкоаффинным рецептором IgE (FcεRII), экспрессирующимся под действием IL-4. Таким образом, экзогенный тип Ад характеризуется реакциями преимущественно Th2 профиля. Однако IL-4 не вырабатывается лимфоцитами в кожных очагах [45]. Инфильтрат в коже при обоих типах представлен и CD4⁺, и CD8⁺ Т лимфоцитами.

При эндогенном типе Ад уровень экспрессии IL-5 и IL-13 не достигает таких значений, как при экзогенном. Этим объясняется неспособность В лимфоцитов к выработке больших количеств IgE (под действием IL-13).

Принципиальным положением концепции экзогенного и эндогенного вариантов является, как и в приведенных выше классификациях, наличие IgE-зависимого и IgE-независимого типов Ад. При этом эндогенному типу заболевания сопоставим 1 тип Ад по Ю. В. Сергееву, “пролиферативный тип” по Н. В. Кунгурову и 3-я группа по Fabrizi. Последнее соответствие дополнительно подтверждается тем, что при эндогенном типе Ад отмечаются положительные patch-тесты с разными аллергенами, несмотря на отсутствие специфического IgE. Экзогенному варианту соответствуют 2 тип Ад по Ю. В. Сергееву, 1-я группа по Fabrizi и, в некотором приближении, “гиперергический” по Н. В. Кунгурову.

Роль вегетативной нервной системы

Эффекторные клетки аллергии – базофилы, тучные несут рецепторы для медиаторов вегетативной нервной системы – ацетилхолина, адреналина. Возбуждение α-адренорецепторов усиливает выделение медиаторов, а β-рецепторов и холинорецепторов – тормозит их секрецию.

Стенки сосудов, гладких мышц имеют различные типы α и β-рецепторов, через которые осуществляется развитие клинических проявлений аллергии (отек, сокращение гладких мышц, освобождение медиаторов).

Нарушения со стороны *вегетативной нервной системы* выражаются в повышенной активности α-адренорецепторов и холинорецепторов на фоне блокады и угнетения β-адренергических рецепторов сосудов кожи. Отражением этого адренергического дисбаланса является белый дермографизм (у 80 % больных): после начальной фазы эритемы возникает быстрое побледнение линии штрихового

механического давления на коже. Температура кожи, особенно на конечностях, понижена. Большинство больных реагируют на внутрикожное введение 0,1 мл ацетилхолина в разведении 1:10 или 1:1000 через 3 мин побледнением кожи, сохраняющимся 15—30 мин, обычно без эритемы, характерной для здоровых. Менее яркую гиперемию вызывает у больных с Ад и гистамин.

Отмечены *другие патологические сдвиги*, характерные для Ад: увеличение содержания кининогенов и уменьшение норадреналина в крови, снижение уровня липидов в сальных железах, повышенная потливость, прирост количества ацетилхолина в сыворотке крови и коже. Психические нарушения, иногда связанные с зудом, встречаются у 60 % больных. Кожные нервы изменены, включая демиелинизацию.

Классификация

Все аллергические заболевания имеют общие механизмы, поэтому и аналогичные принципы классификации. При атопическом дерматите могут быть выделены формы и варианты, подобные тем, которые имеются при бронхиальной астме [32].

1. Аллергическая форма

Варианты:

- неинфекционно-аллергический (пищевая, бытовая, химическая, пыльцевая, эпидермальная, аллергия)
- инфекционно-аллергический (грибковая, бактериальная, вирусная, паразитарная аллергия)

2. Псевдоаллергическая (неспецифическая) форма

Варианты:

- экзогенный (зависимый от поллютантов)
- иммунодефицитный (инфекционно-опосредованный)
- эндогенный (вегетативный, нервно-психический)

3. Аутоиммунная форма

Степени тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

Фазы течения: обострение, ремиссия (межсезонная, посттерапевтическая, постиммунотерапевтическая).

Заключение

Следовательно, *сложный комплекс* иммунологических, аллергических и неврологических нарушений участвует в патогенезе Ад. На фоне аллергии, псевдоаллергии и адренергического дисбалан-

са аллергены в совокупности с различными факторами индуцируют освобождение медиаторов, приводящих к клинике Ад. Медиаторный и цито-

киновый дисбаланс при участии инфекционных суперантигенов приводят к развитию иммунодефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина; 1999.
2. Караулов А.В. Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. и др. Пищевая аллергия и ее влияние на развитие и течение атопического дерматита у детей. Успехи клин иммунол, Т.2, М. 2001:97-108.
3. Yoshino T., Asada H., Sano S., Nakamura T., Itami S., Tamura M., Yoshikawa K. Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to staphylococcal superantigen in patients with severe atopic dermatitis: a role of T cell apoptosis. *J Invest Dermatol* 2000 Feb; 114(2):281-8.
4. Saurat J-H. Eczema in primary immune-deficiencies: clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Derm Venereol* 1985; Vol.114:125-8.
5. Marsh D, Neely J, Breazeale D, et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum IgE concentrations. *Science* 1994; Vol.264:1152-6.
6. Rosenwasser L., Klemm D., Dresback J., et al. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995; Vol.25 (suppl. 2):74-8.
7. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schopf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; Vol.19:359-61.
8. Herz U., Bunikowski R., Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; Vol.115:179-90.
9. Hanifin J, Chan S, Cheng J. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; Vol.107:51-6.
10. Hofer M., Jirapongsananuruk O., Trumble A., Leung D. Upregulation of B7.2, but not B7.1, on B cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; Vol.101:96-102.
11. Rattis F., Peguet-Navarro J., Staquet M. et al. Expression and function of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol* 1996; Vol.26:449-53.
12. Jirapongsananuruk O., Hofer M., Trumble A., Norris D., Leung D. Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998; Vol.160:4622-7.
13. Butcher E., Picker L. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; Vol.272:60-6.
14. Kupper TS. Interleukin-1 and other human keratinocyte cytokines: molecular and functional characterization. In: Callen J., Dahl R., Schachner L., Stegman S., editors. *Advances in Dermatology*. Chicago: Year Book Medical Publishers 1988:293-307.
15. Nickoloff B., Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; Vol.30:35-46.
16. Picker L., Martin R., Trumble A. et al. Differential expression of lymphocyte homing receptors by human memory-effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. *Eur J Immunol* 1994; Vol.24:1269-77.
17. Akdis M., Akdis C., Weigl L., Disch R., Blaser K. Skin-homing, CLA⁺ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA⁻ memory T cells. *J Immunol* 1997; Vol.159:4611-9.
18. Leung D. Atopic Dermatitis – An Update for the Next Millennium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; Vol.104:99-108.
19. Morita A., Werfel T., Stege H., Ahrens C., Karmann K., et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997; T.186:1763-8.
20. Trautmann A., Akdis M., Kleemann D., et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *Clin. Invest* 2000; Vol.106; №1:25-35.
21. Trautmann A., Akdis M., Kleemann, Altnauer F., Simon H.U., Graeve T., Noll M., Brocker E.B., Blaser K., Akdis C.A. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000 Jul; 106(1):25-35.
22. Breuhahn K., Mann A., Müller G., et al. Epidermal overexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces both keratinocyte proliferation and apoptosis. *Cell Growth Differ* 2000; Vol.11 (№ 2):111-21.
23. Akdis M., Simon H., Weigl L., Kreyden O., Blaser K., Akdis C. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8⁺ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and

- IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; Vol.163(1):466–75.
24. Tang A., Amagai M., Granger L.G. et al. Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. *Nature* 1993; Vol.361; 7:82-5.
 25. Новиков Д.К. Разнообразие путей распознавания антигенов, роль CD1 молекул. *Иммунопатология аллергология инфектология* 2001; 1:5-12.
 26. Bruynzeel-Koomen C.A., Van Wichen D.K., Toonstra J. et al. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Derm Res* 1986; Vol.278; 3:149-205.
 27. Agace W.W., Higgins J.M., Sadasivan B., Brenner M.B., Parker C.M. T lymphocyte – epithelial cell interactions: integrin α Eb7, LEEP-CAM and chemokines. *Curr Opin Cell Biol* 2000; Vol.12:563-8.
 28. Ярилин А.А. Взаимодействие эпителиальных и лимфоидных клеток барьерных тканей в норме и при патологии. В сб.: *Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии*. М.: 2001; 1:261-98.
 29. Katoh N., Kraft S., Wessendorf J., Bieber T. The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) blocks apoptosis in normal human monocytes. *J Clin Invest* 2000; Vol.105 (2):183–90.
 30. Wedi B., Raap U., Lewrick H., Kapp A. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: a common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; Vol.100; № 4:536–43.
 31. Mudde G., Van Reijssen F., Boland G., DeGast G., Bruijnzeel P., Bruijnzeel-Koomen C. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; Vol.69:335–41.
 32. Новиков Д.К. *Клиническая аллергология*. Минск 1991.
 33. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. *Лекарственная аллергия*, М. 2001.
 34. Sager N., Feidmann A., Schilling G. et al. House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: Frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:801-10.
 35. van Reijssen F.C., Bruijnzeel-Koomen C.A., Kalthoff F.S. et al. Skin derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:184-93.
 36. Сергеев Ю. В. Иммунологические механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к иммунокорректирующему лечению и профилактике атопического дерматита. Автореф. дисс. ... докт. мед. Наук. М. 1990.
 37. Сергеев Ю. В., Зимин Ю. И. Классификация иммунодефицита при атопическом дерматите. Тез. докл. “Актуальные проблемы иммунологии, иммунодефициты и иммунокоррекции”. Владивосток 1987:76.
 38. Сергеев Ю. В., Зимин Ю. И., Резников Ю. П., Малышев В. С., Пименова Н. С. Атопический дерматит. I. Особенности клинического течения и состояния иммунного статуса в зависимости от исходного уровня IgE в сыворотке. *Вест Дерматол Венерол* 1989; № 3:8–12.
 39. Сергеев Ю. В., Малышев В. С. Субпопуляции лимфоцитов у больных аллергическими дерматозами, оцененные с помощью моноклональных антител. *Лабораторное Дело* 1988; № 7:50–3.
 40. Сергеев Ю. В., Потехаев Н. С. К вопросу о классификации иммунологической недостаточности при атопическом дерматите. Сборник статей и тезисы докладов Пленума Правления ВНМОДВ. Душанбе 1988:242–3.
 41. Сергеев Ю. В., Потехаев Н. С., Зимин Ю. И. Классификация иммунодефицита и оценка дифференцированной иммунокорректирующей терапии у больных атопическим дерматитом. Тез. Докл. 4 Всероссийского Съезда дерматологов и венерологов. Челябинск 1989:285–6.
 42. Kekki O. M., Turjanmaa K., Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; Vol.52:755–9.
 43. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. В., Кохан М. М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург. 2000:52–70.
 44. Fabrizi G., Romano A., Vultaggio P., Bellegrandi S., Paganelli R., Venuti A. Heterogeneity of atopic dermatitis defined by the immune response to inhalant and food allergens. *Eur J Dermatol* 1999; Vol.9:380-4.
 45. Werfel T., Kapp A. What do we know about the etiopathology of the intrinsic type of atopic dermatitis? In: Wuthrich B (ed.). *The atopy syndrome in the third millennium*. Curr Prob Dermatol–Basel: Karger 1999:29–36.