Клиническая дерматология и венерология
2020, Т. 19, № 3, с. 337-342
https://doi.org/10.17116/klinderma202019031337

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2020, Vol. 19, No. 3, pp. 337-342
https://doi.org/10.17116/klinderma202019031337

Эффекторы врожденного иммунитета при хронической спонтанной крапивнице

© Е.В. СОРОКИНА[1, 2], Н.Г. СИВАКОВА[1], Н.К. АХМАТОВА[1, 3], С.А. СХОДОВА[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;
[3]Медицинский институт Пензенского государственного университета, Пенза, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить характер экспрессии толл-подобных рецепторов, иммунофенотип лимфоцитов, цитокиновый профиль больных хронической спонтанной крапивницей (ХСК).

Материал и методы. У 134 пациентов с ХСК изучена экспрессия TLR 2, 3, 4, 9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК) с помощью моноклональных антител («Caltag Laboratories», США) на проточном цитометре FC-500 («Beckman Culter», США). Исследован иммунофенотип лимфоцитов (CD3+/CD45+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD16+/CD56+, CD45+/CD25+, CD72+, CD45+/CD95+) методом проточной цитометрии. Изучен цитокиновый профиль (IFN-γ, IL-1β, -2, -4, -5, -10) сывороток/плазмы крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных ХСК выявлены низкие уровни экспрессии TLR 2, 3, 4, 9, снижение содержания CD3/CD45, CD3/CD4, повышение уровня CD45/CD25, CD45/CD95 на лимфоцитах, повышенная продукция провоспалительного IL-1β, противовоспалительных IL-4 и -5 на фоне нормальных уровней продукции IL-2, -10 и IFN-γ.

Вывод. Снижение количества МЛПК, экспрессирующих TLR 2 и 4, указывает на возможную взаимосвязь между врожденным иммунитетом и этиопатогенезом ХСК. Увеличение экспрессии IL-4 в сыворотке крови указывает на активацию Т-лимфоцитов по Th2-пути у больных ХСК.

Ключевые слова: крапивница хроническая спонтанная, толл-подобные рецепторы, врожденный иммунитет.

Сорокина Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-1188-6578
Сивакова Н.Г. — https://orcid.org/0000-0003-1227-5901
Ахматова Н.К. — https://orcid.org/0000-0002-4212-0276
Сходова С.А. — https://orcid.org/000-0002-2342-9307

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Сорокина Е.В., Сивакова Н.Г., Ахматова Н.К., Сходова С.А. Эффекторы врожденного иммунитета при хронической спонтанной крапивнице. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(3):337–342. https://doi.org/10.17116/klinderma202019031337

Effects of innate immunity in chronic spontaneous urticaria

© E.V. SOROKINA[1, 2], N.G. SIVAKOVA[1], N.K. AKHMATOVA[1, 3], S.A. SKHODOVA[1]

[1]I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
[2]Department of skin and venereal diseases with cosmetology course Federal state budgetary educational institution of additional professional education Institute of advanced training of Federal medical and biological Agency, Moscow, Russia;
[3]Medical Institute of Penza State University, Penza, Russia

ABSTRACT

The purpose of the study was to investigate the expression pattern of toll-like receptors, the immunophenotype of lymphocytes, the cytokine profile of patients with chronic spontaneous urticaria (CSU).

Material and methods. In 134 patients with CSU, TLR expression 2, 3, 4, 9 was studied on mononuclear leukocytes of peripheral blood (MLPB) using monoclonal antibodies («Caltag Laboratories», USA) using an FC-500 flow cytometer («Beckman Culter», USA). The immunophenotype of lymphocytes (CD3+/CD45+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD16+/CD56+, CD45+/CD25+, CD72+, CD45+/CD95+) was studied by flow cytometry method. The cytokine profile (IFN-γ, IL 1β, 2, 4, 5, 10) of serum/plasma of blood was studied by enzyme-linked immunosorbent assay method.

Results. In patients with CSU were revealed, low expression levels of TLR 2, 3, 4, 9, a decrease in the content of CD3/CD45, CD3/CD4, an increase in the level of CD45/CD25, CD45/CD95 on lymphocytes, an increased production of pro-inflammatory IL-1β, anti-inflammatory IL 4 and 5 against normal levels of production of IL 2, 10 and IFN-γ.

Conclusions. A decrease in the number of MLPB expressing TLRs 2 and 4 indicates a possible relationship between innate immunity and the etiopathogenesis of CSU. An increase in the expression of IL-4 in serum indicates the activation of T-lymphocytes by the Th2 pathway in patients with CSU.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, toll-like receptors, innate immunity.

Автор, ответственный за переписку: Сорокина Е.В. —
e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Corresponding author: Sorokina E.V. —
e-mail: sorokina-cathrine@yandex.ru

Sorokina E.V. — https://orcid.org/0000-0002-1188-6578
Sivakova N.G. — https://orcid.org/0000-0003-1227-5901
Akhmatova N.K. — https://orcid.org/0000-0002-4212-0276
Skhodova S.A. — https://orcid.org/000-0002-2342-9307

TO CITE THIS ARTICLE:
Sorokina EV, Sivakova NG, Akhmatova NK, Skhodova SA. Effects of innate immunity in chronic spontaneous urticaria. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(3):337–342. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202019031337

Крапивница — одна из наиболее часто встречаемых нозологий в дерматологии, аллергологии и среди ургентных состояний. Распространенность крапивницы, длительное и упорное течение, а также низкая эффективность диагностических и лечебных мероприятий обусловливают социальную значимость патологии [1]. Превалирование в клинической картине заболевания выраженного зуда и сопутствующее ему нарушение сна приводят к значительному снижению качества жизни больных [2, 3].

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) развивается в отсутствие специфических триггерных факторов и проявляется появлением волдырей, сопровождаемых зудом и/или ангиоотеками, заболевание длится более 6 нед [4]. ХСК встречается чаще в возрастной категории 20–40 лет, популяционная частота составляет 0,5–1% [5, 6]. В последние десятилетия отмечается рост распространенности ХСК [4, 6]. Доля больных с выявленной причиной первичной манифестации в случаях ХСК колеблется от 0 до 43% [2], в остальных случаях крапивница является идиопатической.

Механизм действия инфекционных агентов на активацию тучных клеток при крапивнице не изучен, однако достаточное количество работ указывает на взаимосвязь крапивницы и инфекционных агентов, вероятно, выступающих в роли триггерного фактора в альтерации иммунного ответа [6—8]. Изменения в звене врожденного и адаптивного иммунитета в свою очередь могут привести к формированию аутореактивности. Результаты исследований свидетельствуют о высокой степени носительства *Staphylococcus aureus* в носовых ходах на фоне высоких титров антител IgE к антигенам стафилококка [7]. В последние десятилетия встречаются сообщения об ассоциации хронических форм крапивницы с вирусной инфекцией, в том числе с активностью герпесвирусов [8, 9].

Среди патогенетических механизмов на современном этапе выделяют несколько теорий гистаминолиберации. Аутоиммунная теория патогенеза ХСК подтверждается исследованиями, в которых в уртикариях при крапивнице и в волдырях при выполнении теста с аутологичной сывороткой выявляют инфильтраты из Т-лимфоцитов [10]. Помимо этого, в пользу аутоиммунной теории свидетельствуют дисбаланс в сывороточных цитокинах [11—13], наличие антител класса IgG к молекулам IgE и высокоаффинных рецепторов FcεRIα к IgE на тучных клетках и базофилах, анти-IgE-антител к двуспиральной ДНК, тиреопероксидазе и другим аутоантигенам у 50% больных [14, 15], хороший ответ на иммуносупрессивную терапию [16], терапию рекомбинантными гуманизированными анти-FcεRIα-антителами, а также генетическая предрасположенность к аутоиммунным реакциям.

Механизмы участия инфекционных агентов в патогенезе крапивницы не до конца изучены, однако в формировании аутореактивности их ведущая роль неоспорима. Наличие хронической инфекции способствует изменению иммунологической реактивности, что в свою очередь создает благоприятные условия для развития реакций гиперчувствительности [9, 17, 18]. У больных хронической крапивницей отмечается гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне угнетения клеточного звена иммунитета [18—20]. Изучение эффекторов врожденного иммунитета при ХСК носит фрагментарный характер. Первую линию защиты от антигенов осуществляет ряд факторов, в первую очередь клетки-эффекторы, участвующие во врожденном распознавании патогенов, являющихся связующим звеном между молекулярными высококонсервативными структурами микробов, так называемыми PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), к которым относятся липополисахариды, пептидогликан, липотейхоевая кислота, одно- и двуспиральная РНК ssРНК, dsРНК, бактериальная и вирусная ДНК, и клетками адаптивного иммунного ответа. Эта взаимосвязь осуществляется посредством сигналов от эффекторных клеток с образ-распознающих рецепторов (Pattern-Recognitions Receptors — PRRs) через быстро действующие растворимые цитокины/хемокины. Одними важными представителями образ-распознающих рецепторов, играющими ключевую роль в патогенезе ряда дерматозов, являются toll-подобные рецепторы (TLRs), экспрессирующиеся на нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых оболочек. Результатом взаимодействия патоген-ассоциированных молекулярных структур со специфическими рецеп-

торами врожденного иммунитета является реализация врожденного иммунитета — развитие воспаления. В зарубежной литературе исследованиям роли TLRs в патогенезе крапивницы посвящены единичные работы [21].

Недостаточность знаний о клеточных и молекулярных механизмах патогенеза ХСК ограничивает возможности для усовершенствования терапии данного заболевания. Углубленное изучение эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета при ХСК — актуальное и перспективное направление научных исследований, позволяющее оптимизировать терапию ХСК с учетом особенностей функционирования врожденного иммунитета.

Материал и методы

Обследованы 134 больных ХСК в возрасте 18–60 лет, из них 76 (56,71%) мужчин. В состав контрольной группы вошли 15 здоровых доноров (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 16 до 65 лет. Бактериологическое исследование отделяемого органов дыхания у больных ХСК проводили в соответствии с Приказом МЗ СССР от 22.04.85 №535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в лабораториях лечебно-профилактических учреждений», регламентирующим набор стандартных питательных сред, позволяющих выявить наиболее максимально возможный спектр микроорганизмов. Вирусологические методы включали ДНК-диагностику слюны методом ПЦР с целью верификации вирусов (ВПГ 1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), а также исследование на наличие в сыворотке крови противовирусных антител IgG, IgM к ВПГ 1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 методом твердофазного ИФА. В ходе иммунологических исследований определяли экспрессию TLR 2, 3, 4, 9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК) с помощью моноклональных антител («Caltag Laboratories» США) на проточном цитометре Cytomix FC-500 («Beckman Coulter», США), иммунофенотип лимфоцитов (CD3+/CD45+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD16+/CD56+, CD45+/CD25+, CD72+, CD45+/CD95+) методом проточной цитометрии. Изучали цитокиновый профиль (IFN-γ, IL-1β, -2, -4, -5, -10) сывороток/плазмы крови методом иммуноферментного анализа (Elisa) с использованием реагентов фирмы «eBioscience» (США). Статистическую обработку результатов выполнили с помощью параметрической и непараметрической статистики (W-критерий Шапиро—Уилка, U-критерий Манна—Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Пирсона и Спирмена, метод χ^2), используя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0). Сравнили все исследуемые показатели в группах больных и здоровых, а также уровни экспрессии TLR 2, 3, 4, 9 в зависимости от длительности заболевания. Исследование одобрено этическим комитетом, все пациенты, включенные в исследование, и здоровые добровольцы подписали добровольное информирование согласие.

Результаты

Под наблюдением находились 134 больных ХСК, преобладали мужчины — 76 (56,71%), причем большинство их них были молодого трудоспособного возраста — 20–40 лет. Медиана среднего возраста при дебюте заболевания составила 32 (23–40) года. При оценке степени активности крапивницы у 60 (44,8%) больных отмечена низкая активность ХСК (1,5±0,3 балла), у 67 (50%) — средняя степень (3,2±0,4 балла), у 7 (5,2%) — тяжелая степень (4,7±1,6 баллов). Рецидивы ХСК ассоциированы с обострениями хронических воспалительных заболеваний лор-органов у 24 (17,8%) больных, вспышками ОРВИ и гриппа у 27 (20%).

Среди сопутствующих заболеваний часто встречались хронические воспалительные заболевания лор-органов — у 35 (26,11%) больных, органов мочевыводящей системы в виде уретритов, циститов — у 19 (14,17%) и ОРВИ — у 37 (27,61%). В анамнезе отмечена хроническая патология желудочно-кишечного тракта у 27 (20,14%) больных, в том числе хронический панкреатит у 8, хронический холецистит у 12, хронический гастродуоденит у 18, хронический колит у 2, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 8. Герпесвирусная инфекция в виде орофациального и генитального герпеса отмечена у 19 (14,17%) больных. Микозы кожи, слизистых оболочек и онихомикозы установлены у 21 (15,56%) больных. Сопутствующая патология не выявлена у 31 (23,13%) пациента. При этом частота рецидивов хронических воспалительных заболеваний лор-органов, органов дыхания составила 3,6±0,4 случая в год, хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой сферы — 1,1±0,2, ОРВИ — 3,7±0,5, простого герпеса — 2,9±0,2.

В зеве/носовых ходах выявлена колонизация *Staphylococcus aureus* носоглотки у 50 (37%) больных, *Klebsiella pneumoniae* у 26 (75,4%), *Proteus vulgaris* у 21 (15,6%/), реже *Streptococcus* spp. — у 16 (11,9%) больных, *Moraxella catarrchalis* — у 10 (7,46%), *P. aeruginosa* — у 5 (3,7%), *Candida* — у 9 (6,7%). Бактериальную колонизацию в клинически значимых концентрациях в сочетании с клиническими проявлениями хронических воспалительных заболеваний лор-органов наблюдали у 72 (53,73%) больных, органов урогенитального тракта — у 31 (32,13%) больного (в том числе хламидийную и микоплазменную инфекцию у 3 (2,24%) и 5 (3,73%) пациентов соответственно), *H. pylori*-ассоциированные гастрит, гастродуоденит и язвенную болезнь желудка и двенад-

цатиперстной кишки — у 20 (14,92%), дисбактериоз кишечника — у 19 (14,17%).

При проведении вирусологических исследований слюны зафиксировано 29 (15,93%) положительных результатов в отношении ДНК ВПГ1, 4 (2,20%) в отношении ВПГ 2, ВЭБ идентифицирован у 35 (19,23%) больных, ВГЧ-6 — у 21 (15,6%), ВГЧ-7 — у 13 (9,7%), аденовирус — у 20 (14,9%).

Исследование сыворотки крови методом ИФА выявило антитела IgG-анти EA EBV у 18 (13,43%) больных, IgM-анти VCA EBV у 13 (9,71%), антитела IgG-анти EBNA у 104 (77,61%). Наличие положительных титров IgG-анти EA, IgM-анти VCA на фоне положительных IgG-анти EBNA ВЭБ и позитивных ответов ПЦР наблюдали у 13 (9,70%) больных в период рецидива крапивницы, что в ассоциации с идентификацией ДНК ВЭБ является основанием для регистраци у этих больных реактивации ВЭБ. В сыворотке крови больных определили IgM-анти HHV-6 у 9 (6,71%) больных, IgM-анти HHV-7 у 10 (7,46%). У этих же больных выявили титры противовирусных антител, превышающие нормальные (референсные) значения.

Признаки реактивации вирусов в сочетании с клиническими признаками вирусных инфекций выявлены у 46 (34,3%) больных. Вирусная инфекция Эпштейна—Барр в фазе реактивации установлена у 13 (9,71%) пациентов. Герпесвирусная инфекция, проявляющаяся в виде простого герпеса в клинической, субклинической и атипичной формах, выявлена у 27 (20,14%) больных.

В целом по группе больных установлена сниженная экспрессия toll-подобных рецепторов по сравнению с группой здоровых лиц, особенно выражены различия в отношении TLR 2, 4 и 9 — соответственно 16,1±2,3, 9,6±1,2, 20,6±5,2% (p<0,05). С повышением длительности заболевания отмечен рост уровней экспрессии TLR 2 и 4 — 28,7±4,9 и 17,3±3,4% **(табл. 1)**.

С целью выявления различий в экспрессии TLRs в зависимости от длительности заболевания все больные ранжированы на две группы: в 1-ю вошли 36 больных с длительностью ХСК до 6 мес включительно, во 2-ю — 98 больных с длительностью ХСК более 6 мес. У больных с длительностью процесса до 6 мес выявлено снижение экспрессии TLR 2 и 4 (3,7±0,9 и 1,8±0,1%) — ниже значений в группе здоровых лиц (16,1±2,3 и 9,6±1,2%). У длительно болеющих показатели TLR 2 и 4 составляют 28,7±4,9 и 17,3±3,4%, что выше показателей в группе здоровых лиц соответственно в 6 и 4 раза. Это может указывать на рост уровней экспрессии этих рецепторов в динамике развития крапивницы. Длительность заболевания не влияла на экспрессию TLR 3 и 9 **(см. табл. 1)**.

Группа больных крапивницей характеризовалась снижением уровня $CD3^+$ (58,5±4,3%), $CD4^+$ (37,9±6,6%). Выявлено повышение содержания активационных молекул $CD25^+$ (14,0±2,0%), рецептора к IL-2. Нахождение на верхней границе нормы уровня лимфоцитов $CD95^+$ (60,0±15,5%) можно интерпретировать как признак активации апоптоза лимфоцитов. Отмечено повышение содержания $CD72^+$ (16,7±4,1%). Остальные показатели субпопуляционного состава исследуемых лимфоцитов не отличались от нормальных (референсных) значений, выявленных в многочисленных когортах здоровых добровольцев в лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИВС и согласующихся с исследованиями других авторов.

При изучении ряда цитокинов в сыворотке крови в целом по группе больных выявлена гиперпродукция провоспалительного IL-1β (24,16±2,28 пг/мл), а также противоспалительных IL-4 (27,87±3,75 пг/мл) и IL-5 (23,61±4,11 пг/мл) **(табл. 2)**.

Повышенные средние значения IgE выявлены в погруппах больных ХСК, сопровождаемой рецидивами вирусных инфекций, и при наличии сочетанной вирусно-бактериальной патологии (131,74±25,41 и 115,43±30,13 кЕ/л соответственно). Повышение уровня IgE также наблюдалось при наличии сопутствующих атопических заболеваний — у 21 (15,67%) больного (бронхиальная астма у 3 (14,28%), аллерги-

Таблица 1. **Уровни экспрессии toll-подобных рецепторов при хронической спонтанной крапивнице**

Table 1. **Expression levels of toll-like receptors in chronic spontaneous urticaria**

	Группа исследуемых	Число клеток с экспрессией, % (M±σ)				p<0,05
		TLR 2	TLR 4	TLR 3	TLR 9	
1	Длительность заболевания 6 мес и менее (n=36)	3,7±0,9*	1,8±0,1*	21,5±6,7*	21,8±7,4*	TLR 2, 4 (1 и 2, 3, 4), TLR 3 (1 и 3), TLR 9 (1 и 2, 3)
2	Длительность заболевания более 6 мес (n=98)	28,7±4,9*	17,3±3,4*	30,1±6,9	30,4±11,2*	TLR 2, 4 (2 и 1, 4), TLR 9 (2 и 4)
3	Контроль (здоровые доноры) (n=15)	27,8±3,6*	15,2±2,3*	34,1±6,4*	32,8±6,3*	TLR 2 (3 и 1, 4), TLR 4 (3 и 1), TLR 3 (3 и 1), TLR 9 (3 и 1, 4)
4	Больные (n=134)	16,1±2,3*	9,6±1,2*	25,4±8,8*	20,6±5,2*	TLR 2, 4 (4 и 1, 2, 3), TLR 3, 9 (4 и 3)

Примечание. *p<0,05 — достоверность различий между группой больных и группой доноров (U-test Манна—Уитни); n — число больных; M — средняя арифметическая.

Таблица 2. **Уровни цитокинов в сыворотке крови больных ХСК по сравнению с группой здоровых лиц, M±σ; Me (LQ—UQ)**
Table 2. **Serum cytokine levels in patients with CSU compared with a group of healthy individuals, M±σ; Me (LQ—UQ)**

Цитокины, пг/мл	Здоровые (*n*=15)	Больные ХСК (*n*=134)
IL-1β	12,0±3,1*; 12,5 (11–13,5)	24,16±2,28*; 25 (23–27)
IL-2	26,2±3,3; 26 (23,7–28)	19,51±4,17; 21 (17,9–23,8)
IL-4	11,0±4,3*; 11,1 (10–11,9)	27,87±3,75*; 26 (26–29,1)
IL-5	14,0±2,3*; 14,2 (13,4–15,2)	23,61±4,11*; 24 (20–25,8)
IL-10	16,1±2,8; 16,3 (15,5–16,9)	14,12±2,55; 14,8 (13,2–15,9)
IFN-γ	28,0±1,5; 27,8 (26,4–29,6)	30,90±4,23; 31 (28,5–33,8)

Примечание. *p<0,05 — достоверность различий между группой больных и группой доноров (U-test Манна—Уитни); *n* — число больных; M — средняя арифметическая; Me — медиана;. σ — стандартное отклонение; LQ—UQ — 25—75-й перцентили.

ческий ринит у 17 (80,95%), атопический дерматит у 5 (23,80%)). В подгруппе больных ХСК, сопровождаемой рецидивами бактериальных инфекций, а также в подгруппе больных без признаков активности инфекционных агентов уровни общего IgE были в пределах нормальных значений.

Заключение

Установлено, что ХСК сопровождается значительными иммунологическими нарушениями, часть из которых характерна для группы в целом. Выявлены также иммунологические особенности в зависимости от характера течения процесса.

Для группы обследованных больных ХСК характерен низкий уровень экспрессии toll-подобных рецепторов TLR 2, 3, 4, 9 на клетках крови. В группе исследуемых наиболее низкими являлись уровни экспрессии TLR 2 и 4, что указывает на нарушение распознавания PAMPs грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжеподобных грибов. В то же время выявлены особенности экспрессии TLR 2 и 4 в зависимости от длительности заболевания ХСК. У больных ХСК с длительностью заболевания до 6 мес уровни экспрессии TLR 2 и 4 снижены. При дальнейшем развитии ХСК происходит нарастание уровней экспрессии этих рецепторов. Снижение экспрессии TLR 2 и 4 при ХСК может указывать на роль дисфункций в системе toll-подобных рецепторов в развитии хронических форм крапивницы, что приводит к изменениям взаимодействия клеток в ходе иммунного ответа.

Исследование субпопуляций лимфоцитов также выявило наличие нарушений при ХСК. Отмечено снижение содержания Т-лимфоцитов с маркерами CD3/CD45, CD3/CD4. У больных повышение экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов (CD45/CD25) наблюдали на фоне усиленной экспрессии маркера CD45/CD95, отражающего индукцию апоптоза лимфоцитов. Это можно расценить как готовность лимфоцитов к апоптозу, и это условие усугубляет вторичный иммунодефицит. В ходе исследования у больных ХСК также выявили снижение содержания Т-лимфоцитов с маркером CD3+/CD8+ на фоне повышения содержания субпопуляций В-лимфоцитов (CD72+).

Изучение цитокинового профиля у больных ХСК выявило повышенную продукцию провоспалительного IL-1β, противовоспалительных IL-4 и -5. Повышение синтеза IL-4 и -5, а также результаты изучения субпопуляций лимфоцитов указывают на вероятную активацию Т-лимфоцитов по Th2-пути. Анализ содержания общего IgE в сыворотке крови больных ХСК выявил его повышение только у 27,61% пациентов, у этих же больных отмечено повышение уровня IL-4 в сыворотке крови. Таким образом, спектр синтезируемых цитокинов, выявленный у больных ХСК, соответствует усилению роли Th2-лимфоцитов (IL-4, -5).

Повышенные средние значения IgE выявлены у больных ХСК, сопровождаемой рецидивами вирусных инфекций и при наличии сочетанной вирусно-бактериальной патологии, а также у пациентов при наличии сопутствующих атопических заболеваний.

Таким образом, в исследовании эффекторов врожденного иммунитета у больных ХСК показано снижение количества мононуклеарных лейкоцитов периферической крови, экспрессирующих все исследуемые toll-подобные рецепторы, особенно TLR 2 и 4, что указывает на возможную связь между врожденным иммунитетом и этиопатогенезом ХСК. Рецепторы TLR 2, 4 распознают ряд PAMPs, включая бактериальные липопротеины, пептидогликан и липотейхоевые кислоты. Агонисты TLR 2, 4 в многочисленных исследованиях показывают высокую иммуномодулирующую активность и адъювантные свойства, что открывает перспективы для использования агонистов TLR 2 в качестве фармацевтических препаратов для терапии аллергических заболеваний, в том числе ХСК, которые могут выступать в роли молекулярной мишени в лечении ХСК [22].

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Сорокина Е.В., Ахматова Н.К.
Сбор и обработка материала: Сорокина Е.В., Сивакова Н.Г., Сходова С.А.
Статистическая обработка данных: Сорокина Е.В., Сивакова Н.Г., Сходова С.А.
Написание текста: Сорокина Е.В.
Редактирование: Сорокина Е.В., Ахматова Н.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study: Sorokina E.V., Akhmatova N.K.
Collecting and interpreting the data: Sorokina E.V., Sivakova N.G., Skhodova S.A.
Statistical analysis: Sorokina E.V., Sivakova N.G., Skhodova S.A.
Drafting the manuscript: Sorokina E.V.
Revising the manuscript: Sorokina E.V., Akhmatova N.K.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tedeschi A, Asero R, Marzano A, Lorini M, Fanoni D, Berti E, Cugno M, Lee M. Plasma levels and skin-eosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2016;64(11):1616-1622. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x
2. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294-301. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x
3. O'Donnell B. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):89-104. https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.011
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Gaig P. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. https://doi.org/10.1111/all.13414
5. Maurer M, Church M, Marsland A. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(5):7-15. https://doi.org/10.1111/jdv.13695
6. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church M, Giménez-Arnau A, Grattan C, Kapp A, Maurer M, Merk H, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena G, Wedi B. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. *Allergy.* 2009;64(10):1427-1443. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x
7. Gu H, Li L, Gu M, Zhang G, Altrichter S. Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;486974. https://doi.org/10.1155/2015/486974
8. Mareri A, Adler S, Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *PLoS One.* 2013;27;8(12):e85378. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085378
9. Cetinkaya P, Soyer O, Esenboga S, Sahiner U, Teksam O, Sekerel B. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;20. pii: S0301-0546(19)30025-4. https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.12.010
10. Grattan C, Boon A, Eady R, Winkelmann R. 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(2-3):198-204.
11. Atwa M, Emara A, Youssef N, Bayoumy N. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-alpha among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(4):469-474. https://doi.org/10.1111/jdv.12124
12. Chang T, Chen C, Lin C, Metz M, Church M, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):337-342. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.036
13. Lopes A, Machado D, Pedreiro S, Henriques A, Silva I, Tavares B, Inacio M, Chieira C, Martinho A, Pais M, Pereira C, Paiva A. Different frequencies of Tc17/Tc1 and Th17/Th1 cells in chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(2):155-162. https://doi.org/10.1159/000345401
14. Konstantinou G, Asero R, Ferrer M, Knol E, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skov P, Grattan C. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013;68(1):27-36. https://doi.org/10.1111/all.12056
15. Thomas Bieber Stitt JM, Dreskin S. Urticaria and autoimmunity: where are we now? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):555-562. https://doi.org/10.1007/s11882-013-0366-8
16. Neverman L, Weinberger M. Treatment of chronic urticaria in children with antihistamines and cyclosporine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):434-438. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.011
17. Saini S, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J, Bülbül Baskan E, Bradley M, Canvin J, Rahmaoui A, Wu Cheng-Han. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75. https://doi.org/10.1038/jid.2014.512
18. Azor M, Santos J, Futata E, Brito C, Maruta C. Statin effects on regulatory and proinflammatory factors in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Immunol.* 2011;166:291-298. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04473.x
19. Ucmak D, Akkurt M, Toprak G, Yesilova Y, Turan E, Yıldız I. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 levels in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(3):146-151. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04473.x
20. Kasperska-Zajac A, Damasiewicz-Bodzek A, Tyrpień-Golder K, Zamlyński J, Grzanka A, Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is decreased and inversely associated with acute phase response in chronic spontaneous urticaria. Innate immunity. *Inflamm Res.* 2016;65(5):343-346. https://doi.org/10.1007/s00011-016-0914-5
21. Futata E, Azor M, Dos Santos J. Impaired IFN-αsecretion by plasmacytoid dendritic cells induced by TLR9 activation in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1271-1279. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10198.x
22. Sato M, Fuchs B, Braun A. Modulation of asthma and allergy by addressing toll-like receptor 2. *J Occup Med Toxicol.* 2008;3(1):5. https://doi.org/10.1186/1745-6673-3-S1-S5

Поступила в редакцию 21.06.19
Received 21.06.19
Отправлена на доработку 20.11.19
Revision received 20.11.19
Принята к печати 07.04.20
Accepted 07.04.20