

© И.И.Тур, Н.Д.Савенкова, П.Г.Назаров, И.В.Батракова, И.А.Горланов, 2007
УДК 616.61-008.6+616.5-001/-002]-053.2:615.276.2:578.245

И.И. Тур, Н.Д. Савенкова, П.Г. Назаров, И.В. Батракова, И.А. Горланов

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IgE-АНТИТЕЛ, ИНТЕРЛЕЙКИНА-4, ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

I.I. Tur, N.D. Savenkova, P.G. Nazarov, I.V. Batrakova, I.A. Gorlanov

COMPARATIVE INVESTIGATION OF IgE-ANTIBODY, INTERLEUKIN-4, GAMMA-INTERFERON IN BLOOD OF CHILDREN WITH MINIMALLY CHANGED NEPHROTIC SYNDROME AND ATOPIC DERMATITIS

Кафедра факультетской педиатрии, кафедра дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, отдел клинической иммунологии Института экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург. Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Сравнительное исследование клинических проявлений аллергии, уровня общего IgE, специфических IgE в сыворотке крови, Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов (соответственно IFN- γ и IL-4), как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ) и атопическим дерматитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 56 пациентов в дебюте, рецидиве и ремиссии гормоночувствительного НСМИ и 50 пациентов с обострением атопического дерматита в возрасте от 1 до 18 лет. Уровни IL-4 и IFN- γ определяли в сыворотке крови с использованием стандартных наборов «ИФА-IL-4» и «ИФА-IFN- γ » в отделе клинической иммунологии Института экспериментальной медицины РАМН. Изучали содержание цитокинов в сыворотке крови с применением моноклональных антител. Общий IgE и специфические IgE в сыворотке крови определяли в иммуноферментных тест-системах к аллергенам в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра СПб государственной педиатрической медицинской академии. Учитывался умеренный, высокий и очень высокий уровень IgE в крови у обследуемых пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При сравнительном исследовании клинических проявлений аллергии, (за исключением случаев бронхиальной астмы), уровня специфических IgE, IL-4 и IFN- γ у 56 пациентов с НСМИ и 50 пациентов с атопическим дерматитом не выявлено статистически значимых различий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Частым вариантом формирования аллергопатологии у детей раннего возраста, заболевших НСМИ и атопическим дерматитом, является пищевая сенсibilизация. Отсутствие статистически значимых различий клинических проявлений аллергии, уровней специфических IgE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и атопическим дерматитом доказывает идентичность патогенетических механизмов, подтверждает роль аллергической реакции IgE-реагинового -1го типа в развитии и рецидивировании НСМИ.

Ключевые слова: нефротический синдром с минимальными изменениями, атопический дерматит, специфический IgE, IFN- γ , IL-4.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the level of total IgE and to determine the level of IL-4 and IFN- γ in patients with minimally changed nephrotic syndrome and atopic dermatitis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 56 patients with initial and relapsed steroid-sensitive MCNS (13 females and 43 males, aged 1-20 years) and also 50 patients with atopic dermatitis (19 females and 31 males, aged 1-16 years). The levels of specific IgE in blood serum were determined by means of the enzyme test-systems to alimentary, household allergens and allergens of grass and trees in children with MCNS. The level of specific IgE was evaluated as negative-, low+, moderate ++, high +++, highest +++++. The moderate, high and highest levels of IgE in blood of the examined patients were considered for diagnosis. L-4 and IFN- γ were measured by an immunoassay technique using monoclonal antibodies. **RESULTS.** Our investigation showed that there were no statistically significant differences between allergic diseases, level of specific IgE and L-4 in 56 patients with MCNS and 50 patients with atopic dermatitis. **CONCLUSION.** The fact that there were no significant differences in specific IgE, L-4 and IFN- γ in children with MCNS and atopic dermatitis allows a supposition that these diseases have identical mechanisms of pathogenesis with 1-type IgE reaction.

Key words: nephrotic syndrome with minimal changes, atopic dermatitis, specific IgE, IFN- γ , IL-4.

ВВЕДЕНИЕ

Нефротический синдром с минимальными изменениями, преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характеризуется:

- началом заболевания с 1 до 7 лет в 80–86%, с

7 до 14 лет в 20–14%, чаще у мальчиков (2:1), с отягощенным аллергологическим анамнезом (50–70%);

- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1г/м2/сут или 40 мг/м2/час,

гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, отеки);

- как правило, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9–11-й день назначения глюкокортикоидов и наступление клинико-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии;
- острым, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20–30%), рецидивующим и часто рецидивующим течением (70–80%);
- благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление [1–7].

R. Trompeter и соавт. [8], B.S. Cho и соавт. [9], Zoch-Zwierz W. и соавт. [10] у детей с рецидивирующим НСМИ диагностировали клинические проявления атопии и высокие уровни общего IgE в крови. V. Kobayashi [11] установлена ассоциация гена атопии – IL-4, STAT 6 и НСМИ у детей.

При атопическом НСМИ определен широкий спектр сенсibilизации по результатам повышения специфических IgE в сыворотке крови к бытовым, пищевым, пылевым аллергенам [12, 13].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос о признании ведущей роли IgE опосредованной реакции в развитии и рецидивировании НСМИ у детей [6, 7, 12, 14].

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, характеризующееся повышенным содержанием общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови. Начало дерматоза наиболее часто приходится на первый год жизни ребенка, к школьному возрасту, как правило, формируется поливалентная сенсibilизация на фоне гипоиммунного состояния и сопутствующей соматической патологии [14–18].

Имеющиеся в литературе сведения об участии IL-4 и IFN- γ при НСМИ неоднозначны [9, 20–22]. Следует признать, что патогенетически обоснованная единая концепция атопического дерматита отсутствует [15–19]. Важным маркером атопии и атопического дерматита является генетически детерминированный высокий уровень IgE, который обнаруживается приблизительно у 75–80% больных. Патогенетическая роль IgE-опосредованной реакции при атопическом дерматите у детей доказана [15, 16, 19].

Целью работы явилось сравнительное исследование клинических проявлений аллергии, общего IgE, специфических IgE, уровня Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов, соответственно IL-4 и IFN- γ

как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса у детей с НСМИ и атопическим дерматитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное исследование включены 56 детей с НСМИ. Из 56 детей обследовано 20 в дебюте и рецидиве (9 получающих и 11 не получающих ГКТ) и 41 в ремиссии (7 получающих и 36 не получающих ГКТ) в возрасте от 1 до 16 лет. 7 пациентов обследованы повторно (в ремиссии и рецидиве НСМИ).

Обследовано 50 детей в стадии обострения атопического дерматита, не получающих ГКТ в возрасте от 1 до 16 лет.

Группа сравнения – 30 здоровых детей, не имеющих клинических проявлений аллергии, в возрасте от 2 до 14 лет.

Диагностика НСМИ проводилась по международным стандартам (протеинурия 1г/м²/сут, гипоальбуминемия менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, периферические, полостные и степени анасарки отеки) [1–7]. Согласно рекомендациям APN, (Arbeitsgemeinschaft fur Paediatric Nephrology), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) (1974–2000) и отечественной школы педиатров-нефрологов диагноз НСМИ у детей 1–14 лет ставился на основании чистого нефротического синдрома, сохранной функции почек, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии почек. Полностью исключены случаи сомнительного диагноза НСМИ (НС в ассоциации с гепатитами В, С, с герпес-инфекцией, с цитомегаловирусной, с васкулитами). В 2-х случаях гормонорезистентных, гормонозависимых вариантов выполнена биопсия с целью подтверждения морфологического диагноза НСМИ у детей.

Диагноз атопического дерматита ставился при наличии зуда кожи и трех или более из следующих признаков: наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательных поверхностей конечностей (локтевые и подколенные сгибы, передняя поверхность лодыжек); наличие у ближайших родственников бронхиальной астмы или поллиноза; распространенная сухость кожи; начало дерматита до 2-летнего возраста [16].

Общий и специфические IgE в крови определяли в иммуноферментных тест-системах к аллергенам в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра СПбГПМА.

Уровень сывороточных специфических IgE антител оценивали как:

- Отрицательный (-), оптическая плотность в ИФА-тест-системах до 0,317;

Таблица 1
**Клинические проявления аллергии у детей с НСМИ
 и атопическим дерматитом**

Проявления аллергии	Число пациентов с атопическим дерматитом n=50	%	Число пациентов с НСМИ n=56	%
Атопический дерматит	50	100	9	16,1
Аллергический ринит	10	20	13	23,2
Бронхиальная астма	11	22	4	28
Крапивница	8	14,8	12	21,4
Аллергический конъюнктивит	5	10	5	8,9

щих гормоночувствительных, гормонозависимых, рецидивов НСМИ у детей проводилось преднизолоном в 100%, цитостатиками (хлорбутином, циклосприном) в 22%. Биопсия, проведенная у 2 пациентов со стероидозависимым и резистентным НСМИ, показала минимальные изменения.

- Низкий (+), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 0,317 до 0,755;

- Умеренный (++) , оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 0,755 до 1,150;

- Высокий (+++), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 1,150 до 1,803;

- Очень высокий (++++), оптическая плотность в ИФА-тест-системах от 1,803 и выше.

Учитывался у детей с НСМИ и атопическим дерматитом высокий и очень высокий уровень специфических IgE антител, а у детей, получающих глюкокортикоидную терапию, учитывался и умеренный уровень IgE антител.

Уровни IL-4 и IFN- γ определяли в сыворотке крови с использованием стандартных наборов «ИФА-IL-4» и «ИФА-IFN- γ ». Работа проводилась в отделе иммунологии ИЭМ РАМН. Изучали содержание цитокинов в сыворотке крови с применением моноклональных антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение 56 пациентов с НСМИ по полу и возрасту на момент исследования показало, что из 56 пациентов с НСМИ обследованы в возрасте от 2 до 7 лет – 21 пациент (37,5%), из них 5 (8,9%) девочек, 16 (28,5%) мальчиков; от 7–15 лет 31 пациент (55,3%), из них 7 (12,5%) девочек, 24 (42,8%) мальчика; 15–22 лет 4 (7,1%) пациента, из них 1 (1,8%) девочка, 3 (5,4%) мальчика.

Из 50 пациентов с атопическим дерматитом диагностированы: младенческая форма болезни (от 0 до 2 лет) у 12 (24%), из них 5 (10%) девочек, 7 (14%) мальчиков; детская форма болезни (2–11 лет) у 17 (34%), из них 6 (12%) девочек, 11 (22%) мальчиков; подростковая форма болезни (11–16) у 2 (42%), из них 8 (16%) девочек, 13 (26%) мальчиков. Среди детей, заболевших НСМИ и атопическим дерматитом, выявлено преобладание мальчиков.

Дебют НСМИ у 56 детей характеризовался гормоночувствительностью в 100% случаев. Рецидивирующее и часторецидивирующее течение НСМИ установлено в 88% случаев. Лечение последую-

щим дерматитом в соответствии с индексом SCORAD диагностирована высокая степень распространенности (суммарное проявление более 70 баллов) кожного патологического процесса. Согласно морфологическим проявлениям дерматоза в периоде обострения пациенты распределились следующим образом: 8 (16%) с экзематизированной формой в младенческой стадии из 12 детей, 2 (4%) в детской стадии из 17 детей, в подростковой стадии экзематизированная форма не встречалась. Эритематосквамозная с лихенификацией встречалась у 4 (8%) пациентов в младенческой стадии болезни, у 12 детей (24%) у пациентов в детской стадии болезни, у 13 (26%) в подростковой стадии болезни. Лихеноидная форма болезни встречалась у 3 пациентов (6%) в детской стадии болезни, у 8 пациентов (16%) в подростковой стадии. Лихеноидная форма в младенческой стадии не встречалась.

У 56 пациентов с НСМИ отмечены клинические проявления аллергии – атопический дерматит у 9 (16,1%), аллергический конъюнктивит у 5 (8,9%), аллергический ринит у 13 (23,2%), бронхиальная астма у 4 (7,14%), крапивница у 12 (21,4%). В результате глюкокортикоидной терапии у 9 пациентов с НСМИ значительно уменьшились или исчезли клинические проявления атопического дерматита.

У 50 пациентов с атопическим дерматитом аллергический конъюнктивит – у 5 (10%), аллергический ринит – у 10 (20%), бронхиальная астма – у 11 (22%), крапивница – у 8 (14,8%) (табл. 1).

Из 56 детей и подростков с НСМИ у 13 (23,2%) выявлено повышение общего IgE, повышение специфических IgE к пищевым аллергенам – у 49 (87,5%); бытовым – у 37 (66,07%); пыльцевым – у 17 (30,3%). Уровень общего IgE превышал норму у 32 (64%) из 50 пациентов с атопическим дерматитом. Выявлены высокие титры специфических IgE у 50 пациентов с атопическим дерматитом: к пищевым аллергенам у 48 (96%) пациентов, к бытовым у 28 (56%), к пыльцевым у 8 (16%) (табл. 2).

Уровень Th1 и Th2-зависимых цитокинов у

Число больных НСМИ и atopическим дерматитом с повышенным содержанием общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови

Таблица 2

Показатели	Пациенты с НСМИ n=56	%	Пациенты с atopическим дерматитом n=50	%
Общий IgE	13	23,2	32	64
Специфические IgE к пищевым аллергенам	49	87,5	48	96
Специфические IgE к бытовым аллергенам	37	66,07	28	56
Специфические IgE к пыльцевым аллергенам	17	30,3	8	16

Повышение при НСМИ специфических IgE к пищевым, бытовым, пыльцевым аллергенам описано в работах [11, 12, 23]. И.В. Батракова [13] выявила у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ широкий

спектр сенсibilизации (по результатам повышения специфических IgE в сыворотке крови). Сенсibilизация – специфическое изменение иммунной системы, характеризующееся появлением аллерген-специфических рецепторов и аллерген-специфических антител, возрастанием доли высоко аффинных рецепторов для их связывания в органах и тканях [24]. Митин Ю.А. [24] полагает, что сенсibilизация не возникает, как ранее считалось, начиная с момента повторного попадания аллергена в организм, но обязательно связана с предшествующими нарушениями иммунорегуляции (Th2, Th1), что в дальнейшем проявляется измененной реакцией на антиген.

больных НСМИ составил: IL-4 28,79±3,09 пг/мл, IFN-γ 144,70±24,12 пг/мл. У больных atopическим дерматитом IL-4 30,52±6,09 пг/мл, IFN-γ 159,43±41,79 пг/мл (табл. 3).

Согласно результатам сравнительного исследования, концентрации IL-4 и IFN-γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и atopическим дерматитом статистически не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, atopический дерматит у детей рассматривается как аллергическое заболевание, а нефротический синдром с минимальными изменениями не отнесен к таковому. Сравнительное исследование проявлений НСМИ и atopического дерматита показало начало заболевания в большинстве случаев в раннем возрасте. У детей, заболевших НСМИ и atopическим дерматитом, выявлено преобладание мальчиков.

При сравнительном исследовании диагностированы клинические проявления аллергии у пациентов с НСМИ в 66,6%, у детей с atopическим дерматитом в 68% случаев. Однако при одинаковом проценте клинических проявлений в сравниваемых группах выявлено преобладание бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом.

Согласно работам авторов рецидивы НСМИ у детей часто ассоциированы с повышенным уровнем общего IgE [10, 11, 23]. В нашем исследовании уровень общего IgE повышен у 50 пациентов с atopическим дерматитом в 65% случаев, а у 56 пациентов с НСМИ, получавших курсы преднизолонотерапии, в 30%.

При сравнительном исследовании нами выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 56 детей и подростков с НСМИ в 87,5% и у 50 детей с atopическим дерматитом в 96% случаев. У детей с НСМИ и atopическим дерматитом, заболевших в раннем возрасте, выявлено преобладание пищевой сенсibilизации (по результатам повышения специфических IgE). На основании этого, нами сделано заключение, что в раннем и дошкольном возрасте у детей с НСМИ и atopическим дерматитом частым вариантом формирования аллергопатологии является пищевая сенсibilизация, что согласуется с данными авторов [13, 15, 18, 19].

В педиатрической литературе обсуждается роль аллергической реакции IgE-реагинового Igo типа в патогенезе НСМИ [6-10, 14]. Имеющиеся сведения об участии IL-4 и IFN-γ, как наиболее значимых регуляторов atopического процесса, при НСМИ неоднозначны [9, 20-22]. НСМИ у детей часто ассоциирован с аллергией и повышенной продукцией IgE. IL-4 является ключевым цитокином, регулирующим продукцию IgE. [26]. Результаты исследований продукции гамма-интерферона (IFN-γ) в активной стадии НСМИ противоречивы и выявляют как ее снижение, так и повышение [9, 20-23].

Исследования указывают на патогенетическую роль IL-4 при НС. По данным ряда авторов у

Уровни IL-4 и IFN-γ в сыворотке крови у пациентов с НСМИ и atopическим дерматитом

Таблица 3

	НСМИ n=56 ($\bar{X} \pm m$)	Atopический дерматит n=50 ($\bar{X} \pm m$)	p
IFN-γ (пг/мл)	144,70±24,12	159,43±41,79	>0,05
IL-4 (пг/мл)	28,79±3,09	30,52±6,09	>0,05

детей с НСМИ, имеющих повышенные уровни общего IgE, уровень IL-4 оказывался выше, чем при нормальных значениях общего IgE [9, 10]. В нашем исследовании у пациентов с НСМИ, имеющих повышенный уровень специфических IgE, выявлен повышенный уровень IL-4.

Известно, что ключевым цитокином, регулирующим переключение В-клеток на продукцию IgE, является IL-4 [26, 27]. Источником IL-4 служат Th2-клетки, некоторые популяции тимоцитов, а также эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Этот цитокин участвует в формировании atopической патологии: промотирует Th2-фенотип иммунного ответа и ингибирует Th1-клетки, способствует более активной презентации экзоаллергенов Т-лимфоцитам, играет центральную роль в переключении синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами на продукцию IgG4 и IgE; усиливает экспрессию молекул адгезии, участвует в рекрутировании эозинофилов в очаг воспаления [17, 26, 27]. IFN- γ продуцируется Th1-клетками и ингибирует эффект Th2-лимфоцитов, являясь сильным антагонистом IL-4-индуцированного синтеза IgE [17, 26, 27].

В нашем исследовании уровни Th-1 и Th-2-зависимых цитокинов, соответственно IFN- γ и IL-4, как наиболее значимых антагонистических регуляторов atopического процесса, не имели статистически значимых различий у детей с НСМИ и atopическим дерматитом.

У пациентов с НСМИ и atopическим дерматитом статистически значимых различий в спектре сенсibilизации к аллергенам не выявлено. Обсуждать полученные результаты трудно, так как аналогичных сравнительных исследований у детей с НСМИ и atopическим дерматитом не опубликовано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частым вариантом формирования аллергопатологии детей раннего возраста, заболевших НСМИ и atopическим дерматитом, является пищевая сенсibilизация. Отсутствие статистически значимых различий клинических проявлений аллергии, уровня специфических IgE, IL-4 и IFN- γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и atopическим дерматитом доказывает однотипность патогенетических механизмов, подтверждает роль аллергической реакции IgE-реагинового -1го типа в развитии и рецидивировании НСМИ. Полученные результаты сравнительного исследования дают основание предполагать общность патогенетических механизмов с Th1/Th2 типом иммунного ответа при НСМИ и atopическом дерматите у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-163
2. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98 (4): 561-564
3. APN Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependency. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-454
4. APN Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie Short versus standart prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380-383
5. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб, 1997: 718
6. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999: 256
7. Игнатова МС, Курбанова ЭГ. *Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей*. Novartis, 2000; 103
8. Trompeter RS, Barrat TM, Kay R et al. HLA, atopy, and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1980; 17: 113-117
9. Cho B, Joon S, Yang Y. Up regulation of interleukin-4 and CD-23/FsRIL in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 13: 199-2004
10. Zoch-Zwierz W, Wiercinski K, Zwierz K, Wasilewska A. Serum IgE interleukine-2 and 4 fnd their soluble receptors in children with nephritic syndrome. *Abstr 11. th Congress of IPNA*. London 1998; 17: 103
11. Kobayashi Y, Arakawa H et al. Association of atopie gene with minimal change nephrotic syndrome. The 12 th Congress of the Association international Pediatric Nephrology 1-5 sept. 2000. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 19-198
12. Батракова ИВ, Тур ИИ, Савенкова НД. Спектр сенсibilизации к аллергенам по результатам определения специфических IgE в крови. *Материалы V Всероссийского конгресса по детской нефрологии*. Воронеж, 2006; 26-27
13. Батракова ИВ. *Эффективность глюкокортикоидной и цитостатической терапии нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей с повышением специфических IgE*. Автореф дисс... канд. мед. наук, СПб, 2006; 23
14. Москалева ЕС, Ружицкая ЕА, Катышева ОВ, Малашина ОА. Состояние иммунной системы при идиопатическом нефротическом синдроме (лекция). *Нефрология и диализ* 2000; 2(3): 149-153
15. Балаболкин ИИ. Современная концепция патогенеза и терапии atopического дерматита у детей. *Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунодерматологии*. Сб. тр. 2-го Национального Конгресса РААКИ. Москва, 1998; 113-119
16. Ревякина ВА. Роль этиологически значимых аллергенов в развитии atopического дерматита у детей. *Аллергология* 1998; (4): 13-14
17. Назаров ПГ, Горланов ИА, Милявская ИР. Atopический дерматит: иммунологические аспекты. *Аллергология* 1998; (4): 13-14
18. Горланов ИА. Значение иммунологической реактивности в оценке клинического течения нейродермита у детей. *Вопросы детской дерматологии* 1985; 6-9
19. Современная стратегия терапии atopического дерматита: «программа действий педиатра». *Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России 2004*
20. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM. Increased IL-2, IL-4 and IFN- γ in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1995; 100(3): 475-479
21. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy,

serum IgE, and interleukin 13 in steroid-responsive nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(6): 627-632

22. Kaneko K, Tuchiya K, Fujinaga S. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephritic syndrome. *Clin Nephrol* 2002; 58(6): 393-397

23. Thain Y, Chen T, Yang K. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (12): 1211-1121

24. Митин ЮА. Новые определения некоторых ключевых терминов аллергологии. *Аллергология* 2005; (3): 1-9

25. Воронцов ИМ, Маталыгина ОА. *Болезни, связанные*

с пищевой сенсibilизацией у детей. Медицина, Л., 1986; 272

26. Гуцин ИС. Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза Ig E. *Патологическая физиология экспериментальная терапия* 1999; (1): 24-32

27. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление* 2004; 3(2): 16-21

Поступила в редакцию 27.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.