

© Балаболкин И.И., 2014

И.И. Балаболкин

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАН, Москва, РФ

Balabolkin I.I.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russia

В статье представлена современная концепция патогенеза атопического дерматита (АтД) у детей, показана роль генетических факторов, IgE-опосредованных реакций, эпителиальных дисфункций, провоспалительных клеток, цитокинов и хемокинов. Показана эффективность при АтД у детей комплексной терапии с применением диетотерапии, корнеопротекторов, противовоспалительной терапии топическими глюкокортикостероидами, ингибиторами кальциневрина, антагонистами H₁-гистаминовых рецепторов, иммунотерапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, генетические факторы, IgE-опосредованные реакции, эпителиальные дисфункции, воспаление, корнеопротекторы, топические глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, антагонисты H₁-рецепторов, иммунотерапия.

The modern concept of the pathogenesis of atopic dermatitis (AD) in children is presented in the article. The role of genetic factors, IgE-mediated reactions, epithelial dysfunction, pro-inflammatory cells, cytokines and chemokines is shown. The efficiency of complex therapy with the use of diet therapy, corneal protectors, anti-inflammatory therapy with topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, H₁-histamine receptors antagonists, immunotherapy in AD in children is discussed.

Keywords: atopic dermatitis, children, genetic factors, IgE-mediated reactions, epithelial dysfunction, inflammation, korneoprotektorys, topical steroids, calcineurin inhibitors, H₁-histamine receptors antagonists, immunotherapy.

Атопический дерматит (АтД) – хронически рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, вызываемое преимущественно IgE-опосредуемыми аллергическими реакциями и генетически ассоциированное с атопией [1–4]. Начало заболевания АтД в 80% случаев отмечается на первом году жизни. По данным эпиде-

мио-логических исследований, его распространенность достигает 20% у детей первых 2 лет жизни [5], колеблется от 5,5 до 30,8% у детей 6–7 лет и от 6,7 до 20,7% у детей 13–14 лет [6].

В 2001 г. эксперты Европейской академии аллергии и клинической иммунологии предложили выделять две формы АтД: аллергический

Контактная информация:

Балаболкин Иван Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ НЦЗД РАН
Адрес: Россия, 119991 г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62
Тел.: (499) 134-06-07, E-mail: allergruppa@mail.ru
Статья поступила 29.09.14, принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Balabolkin Ivan Ivanovich – Ph.D., Prof., Associate Fellow of Russian Academy of Sciences, Chief Scientific Officer with the Scientific Centre of Children Health
Address: Russia, 119991 Moscow Lomonosov Prospect, 2/62
Tel.: (499) 134-06-07, E-mail: allergruppa@mail.ru
The article received 29.09.14, accepted for publication 28.01.15.

(extrinsic, связанный с экзогенными факторами) и неаллергический (intrinsic, эндогенный). Для аллергической формы АтД характерны наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, повышение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови, положительные кожные пробы с аллергенами, тогда как при неаллергическом АтД эти признаки отсутствуют, но по своим клинико-морфологическим проявлениям этот вариант АтД, встречающийся в 20% случаев, сходен с аллергическим АтД, его развитие связано с клеточными иммунными реакциями.

Возникновение АтД у детей определяется воздействием генетических и средовых факторов, способствующих формированию атопического фенотипа.

У 69% больных АтД детей имеет место наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям и заболеваниям [1]. Риск возникновения АтД удваивается, если АтД имеет место у одного из родителей, и утраивается, если страдают им оба родителя [7]. Развитие АтД у ребенка больше связано с атопическим статусом матери, что обусловлено тем, что во время беременности у матери доминирует продукция цитокинов Th2-профиля. Получены доказательства связи АтД с полиморфизмом гена β -цепи (Fc ϵ R1 β) и мутацией гена α -цепи рецептора IL4 [8, 9].

Возникновению АтД способствует нарушение барьерной функции эпителия, связанное с мутациями в гене белка филаггрина, участвующего в дифференцировке клеток эпидермиса. В нормальных условиях агрегация филаггрина с кератиновым цитоскелетом приводит к превращению зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки и образованию рогового слоя, который предотвращает потерю воды. Генетически детерминированное снижение продукции филаггрина вызывает сухость кожных покровов, что способствует снижению барьерной функции кожи и проникновению антигенов, поллютантов, ирритантов во внутренние среды организма и эпикутанной сенсибилизации к экзогенным аллергенам [10]. Мутации гена филаггрина ассоциируются с более ранним началом и более тяжелым течением АтД, повышенным риском возникновения бронхиальной астмы (БА). Наследственное предрасположение к аллергии, барьерные дефекты кожи, экспозиция к аллергенам рассматриваются в настоящее время как наиболее значимые для патогенеза АтД факторы [11, 12].

По механизму развития различают IgE-опосредуемый и не-IgE-опосредуемый АтД. У детей раннего возраста преобладающим является IgE-опосредуемый АтД.

В развитии АтД существенно значение сенсибилизации к пищевым аллергенам, аэроаллергенам (пыльца растений, споры плесневых грибов, аллергены микрочлещей домашней пыли – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, эпидермальные

аллергены), бактериальным аллергенам (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*), аллергенам грибов (*Malassezia furfur*, *Trichophyton*, *Candida*), лекарственным аллергенам.

Пищевая аллергия (ПА) играет важную роль в развитии АтД. ПА выявляется у 40% детей раннего возраста, страдающих АтД [13]. Наиболее часто причинно-значимой является сенсибилизация к белкам коровьего молока (БКМ), куриных яиц, глютена. У детей первого года жизни аллергия к белкам коровьего молока рассматривается как наиболее частая причина АтД. Главным аллергеном протеином в коровьем молоке является β -лактоглобулин.

У детей 1 года жизни, страдающих АтД, второе место по значимости среди пищевых аллергенов занимают куриное яйцо, пшеница, кукуруза, реже рис, гречка, соя [14].

Причиной возникновения и последующих обострений АтД у детей может быть употребление орехов, рыбы, ракообразных (крабов, креветок), арахиса, реже мяса говядины, свинины, куриного мяса, овощей, фруктов.

Начиная с первого и второго года жизни, у детей с АтД развивается сенсибилизация к аэроаллергенам (пыльце растений, аллергенам клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, домашних животных, спорам плесневых грибов), проникновение их во внутренние среды осуществляется ингаляционным путем и через поврежденную воспалительным процессом кожу [1, 2]. В последующие возрастные периоды у детей с АтД отмечается учащение возникновения сенсибилизации к аэроаллергенам. Полагают, что в патогенезе АтД клещевая сенсибилизация более значима, чем ПА. Аллергены клещей домашней пыли могут индуцировать развитие АтД. Клещевые протеазы разрушают межэпителиальные связи в эпителии, тем самым снижая барьерную функцию кожи, дегранулируют эозинофилы, активируют кератиноциты, вызывают увеличение продукции IL6, IL8, GM-CSF, что в свою очередь способствует развитию воспаления, облегчающего прохождение аллергенов через кожный барьер, и последующему развитию иммунопатологических реакций I и IV типов [8]. Активированные кератиноциты экспрессируют TLR (Toll receptors) 1–6 и 9, при контакте с ними продуцируют хемокины и провоспалительные цитокины.

Аллергены клещей домашней пыли активируют дермальными эндотелий с выделением эндотелиальными клетками адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), E-селектина, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1), GM-CSF, ряда провоспалительных цитокинов. Уровень сывороточных клещевых IgE-антител коррелирует с тяжестью АтД [15]. Сенсибилизация к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* выявляется у 33,3% детей с АтД [1], она способствует персистенции воспаления в коже.

Причиной обострения АТД может быть сенсibilизация к пыльце растений и спорам плесневых грибов, выявляемая соответственно у 9 и 42,8–57,1% больных АТД детей.

Участие лекарственной аллергии в развитии АТД у детей прослеживается в 34,4% случаев [1]. Наиболее часто устанавливается связь обострений АТД с назначением антибиотиков пенициллинового ряда, неспецифических противовоспалительных средств, антибиотиков тетрациклинового ряда, сульфаниламидов, витаминов группы В, γ -глобулина, плазмы.

При проведении аллергологического обследования бактериальная сенсibilизация выявляется у 24,6–49,3% детей с АТД. Обнаружена взаимосвязь между степенью контаминации кожи *Staphylococcus aureus*, уровнем общего IgE и тяжестью воспаления кожи при АТД. Суперантигены золотистого стафилококка стимулируют IgE-ответ и способствуют усилению пролиферации аллергенспецифических Т-лимфоцитов [16].

Развитие АТД опосредуется изменениями в системе врожденного и адаптивного иммунитета. На современном этапе доминирующей является концепция, согласно которой возникновение АТД определяется IgE-опосредуемыми аллергическими реакциями и гиперчувствительностью замедленного типа. Следующие факторы способствуют их развитию:

- проникновение аллергенов через слизистые оболочки и поврежденную кожу;
- пролиферация антигенспецифических лимфоцитов (преимущественно Th2-лимфоцитов) и секреция ими IL4 и IL13;
- гиперпродукция специфических IgE;
- активация клеток Лангерганса связыванием рецепторов специфическими IgE и последующим взаимодействием с ними причинно-значимых аллергенов, приводящим к секреции этими клетками IL1, IL6, IL8, TNF α ;
- активация Th9, Th17, Th22-клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления в коже;
- активация кератиноцитов, эндотелиальных клеток, перемещение провоспалительных клеток (антигенспецифических Т-лимфоцитов, эозинофилов) и продукция ими провоспалительных цитокинов и хемокинов, возникновение аллергического воспаления в коже;
- в развитии аллергического воспаления в коже принимает участие гиперчувствительность замедленного типа, опосредуемая Th1-лимфоцитами.

Возникновению воспаления в коже предшествует презентация аллергенных пептидов дендритными клетками специфическим Т-лимфоцитам в лимфатических узлах, после завершения которой происходит клональная экспансия специфических Т-лимфоцитов.

Воспаление кожи у детей при АТД является следствием активации Т-лимфоцитов в дерме. Специфические Th2-лимфоциты продуцируют

IL4, IL5. IL4 способствует увеличению продукции IgE, IL5 вызывает инфильтрацию кожи эозинофилами и персистенцию воспаления. IL9, экспрессируемый Th2-лимфоцитами, усиливает воспаление в коже при АТД за счет увеличения инфильтрации кожи эозинофилами и тучными клетками. Провоспалительным действием обладают Th22-лимфоциты, продуцирующие IL2 и TNF α , при АТД сывороточные уровни IL22 коррелируют с его тяжестью [17]. Продуцируемый Th-лимфоцитами IL31 способствует усилению зуда и воспаления кожи у больных АТД [18].

При проведении иммунологического обследования детям с АТД выявляются дисбаланс Th1/Th2-цитокинового профиля, изменение функциональной активности Т-лимфоцитов, в т.ч. Т-лимфоцитов супрессоров, естественных киллеров; повышение пролиферации В-лимфоцитов, дефицит sIgA [19].

Гиперпродукция IgE при АТД может быть обусловлена функциональной недостаточностью Т-регуляторных лимфоцитов.

У детей и подростков причиной обострений АТД нередко являются стрессовые ситуации, острые и хронические инфекции [1, 19–21]. Снижение количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, продуцирующих IFN γ , при АТД может объяснить склонность таких детей к развитию кожной инфекции [22]. В развитии АТД могут играть роль нейропептид-опосредованные реакции [21].

Эндогенный (intrinsic) АТД характеризуется более поздним началом, меньшей тяжестью болезни, отсутствием выраженных проявлений сухости кожных покровов и гиперпигментации ладоней, более низкой экспрессией IL4, IL5 и IL13 и более высокой экспрессией IFN γ . Полагают, что пациенты с эндогенным (intrinsic) АТД не сенсibilизируются к белковым антигенам [7]. Его развитие связано с клеточными иммунными механизмами.

С учетом морфологических проявлений воспаления кожи выделяют экссудативную, эритематосквамозную, эритематосквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пруригинозную форму АТД. Возможно развитие сочетанных проявлений различных клинических форм АТД у одного и того же больного [19]. Поражение кожи при АТД может быть локализованным, распространенным и диффузным, а его течение – легкой, средней и тяжелой степени тяжести [1].

При проведении лечения АТД у детей учитываются возраст больных, результаты аллергологического обследования, характер клинических проявлений, стадии и распространенность кожного воспалительного процесса.

Проводимая при АТД терапия является патогенетической и включает элиминацию специфических и неспецифических факторов, вызывающих его обострение, уход за кожей, направленный на устранение сухости кожи, проведение противовоспалительной терапии (топические ГКС, ингибиторы кальциневрина), назначение антигистаминных препаратов. Основной целью

лечения является купирование обострения и достижение контроля АтД.

У детей с АтД проводимое лечение включает элиминацию причинно-значимых пищевых продуктов. Детям первого года жизни, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, при выявлении аллергии к БКМ осуществляется его элиминация, в питание вводятся специализированные смеси с высоким гидролизом казеиновой или сывороточной фракции БКМ (Алфаре, Нутрамиген, Прегестимил, Нутрилон Пепти ТСЦ, Фрисопеп). Лечебные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка в большинстве случаев хорошо переносятся и практически не вызывают аллергических реакций [31]. Назначение высокогидролизированных смесей способствует уменьшению проявлений АтД и последующему его обратному развитию. В диетотерапии детей первого года жизни с тяжелыми проявлениями АтД, гастроинтестинальной аллергией и поливалентной ПА эффективно применение специализированной смеси Неокейт, созданной на основе аминокислот. Клиническая ремиссия на фоне вскармливания смесью Неокейт отмечается через 2 недели от начала диетотерапии.

Использование смесей на основе изолята соевого белка у детей с аллергией к БКМ и связанным с ней АтД в настоящее время имеет ограниченное применение в связи с нередким обострением его при назначении соевых смесей.

Проведение диетотерапии детям старше года и подросткам с АтД осуществляется на основе назначения гипоаллергенной диеты с элиминацией причинно-значимых пищевых аллергенов, продуктов, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом, и продуктов, содержащих пищевые добавки в виде красителей, консервантов и других пищевых добавок.

По достижении ремиссии АтД, снижения уровня специфических IgE-антител к причинно-значимым пищевым продуктам, диета может быть расширена, но высокоаллергенные продукты (рыба, орехи, яйца, арахис, шоколад, морепродукты) исключаются на более продолжительный период времени.

При выявлении связи обострений АтД у детей с сенсибилизацией к аэроаллергенам целесообразно осуществление мероприятий, направленных на снижение концентрации аэроаллергенов (клещевых, эпидермальных, грибковых и др.) в жилых помещениях. Из них наиболее значимыми являются регулярная влажная уборка в жилых помещениях с применением пылесоса, устранение контакта с домашними животными и избыточной влажности воздуха и очагов плесени.

Наружная терапия играет ведущую роль в лечении АтД. Она основывается на применении в период его обострения обладающих противовоспалительным действием топических ГКС и регулярном использовании средств медицинской косметики для уменьшения сухости кожи.

Топические ГКС ингибируют высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, базофилов, клеток Лангерганса, кератиноцитов и др., обладают вазоконстрикторным и противоотечным эффектом, тормозят пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена. Указанные эффекты ГКС обеспечивают их противовоспалительное действие [24].

Терапевтическая эффективность топических ГКС определяется степенью проникновения их в эпидермис, которая зависит от липофильности препарата. В порядке возрастания способности к пенетрации ГКС в кожу лекарственные формы их располагаются в следующей последовательности: эмульсия (лосьон) → крем → мазь → жирная мазь. По выраженности противовоспалительной активности выделяют 4 класса топических ГКС:

1) очень сильные – клобетазола пропионат 0,25% (Дермовейт); хальцинонид 0,1% (Хальцидерм);

2) сильные – метилпреднизолона ацепонат 0,1% (Адвантан); бетаметазона валерат 0,1% (Целестодерм В); мометазона фурилат 0,1% (Элоком); гидрокортизона 17-бутират 0,1% (Локоид); дексаметазон 0,025% (Эсперсон); триамцинолона ацетонид 0,1% (Фторокорт); флуметазона пивалат 0,02% (Лоринден), флуоцинолона ацетонид 0,025% (Флуцинар); флутиказона пропионат 0,05% (Кутивейт);

3) средней силы – преднизолон 0,25% (Деперзолон), предникарбат 0,25% (Дерматол), флуокортолон 0,025% (Ультралан);

4) слабые – гидрокортизон ацетат 0,1%, 0,25%, 1%, 5% (гидрокортизон).

Основным показанием для назначения топических ГКС является обострение среднетяжелого и тяжелого АтД. Показано применение их при выраженном обострении АтД легкой степени тяжести.

При терапии топическими ГКС следует иметь в виду, что максимально возможная для лечения площадь кожного покрова не должна быть более 20% общей поверхности тела. Предпочтительно проводить лечение ими короткими, в течение 5–7 дней курсами, в случае необходимости лечение ими может быть продолжено до 10–14 дней. При большой площади поражения кожного покрова топический ГКС наносится поочередно на различные участки воспаления кожи.

Наиболее эффективно при АтД наружное применение Адвантана, Элокома, Локоида, Афлодерма. При проведении терапии адвантаном детей с обострением АтД в течение 2–4 недель выраженный терапевтический эффект в виде полного или значительного разрешения воспаления, исчезновения зуда был достигнут у 67,8% больных и уменьшения их – у 32,3%. Положительная динамика лечения Адвантаном отмечалась уже на 2–3-й день: уменьшались гиперемия, отечность, чешуйки, корковые наслоения, зуд. Выраженный лечебный эффект наступал на 5–6-й день: исчезали воспалительные изменения и зуд кожи. Побочных явлений

или осложнений при лечении Адвантаном не наблюдалось [25].

При хроническом течении АтД эффективной может быть интермиттирующая терапия топическими ГКС (назначение их через день или 2–3 раза в неделю). Частое и длительное использование топических ГКС у детей с АтД может быть причиной возникновения побочных явлений в виде акнеiformной сыпи, розовых угрей, фолликулита, атрофии эпидермиса и дермы, телеангиоэктазий и эритемы, периорбитального дерматита, стрий, гипопигментации, гипертрихоза, наложения вторичной инфекции.

При длительном применении топических ГКС и особенно галогенизированных форм на обширных участках кожи возрастает риск возникновения системных побочных эффектов, ассоциированный с угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы из-за повышенного всасывания стероидов через пораженную кожу. Описаны редкие случаи развития синдрома Иценко–Кушинга, задержки роста, артериальной гипертензии, глаукомы у больных АтД, леченных топическими ГКС.

За последние годы повысился интерес к использованию при АтД для проведения наружной противовоспалительной терапии ингибиторов кальциневрина (Пимекролимус, Такролимус), тормозящих активацию Т-лимфоцитов. Они ингибируют процесс образования и высвобождения цитокинов воспаления, особенно Th1- (IL2, IFN γ) и Th2-типов иммунного ответа (IL4, IL10), тормозят синтез и высвобождение из тучных клеток гистамина, триптазы, серотонина.

Пимекролимус (Элидел) показан для применения у детей с АтД легкой и средней тяжести, его наносят на пораженные участки кожи 2 раза в день. Терапевтический эффект отмечается к концу первой недели лечения [26]. В редких случаях возможно возникновение побочных явлений в виде раздражения и жжения кожи.

Такролимус (Протопик) считается препаратом первой линии при локализации воспаления на лице и других чувствительных зонах. Терапевтическая эффективность такролимуса сходна с таковой топических ГКС 3-го класса. Применение 0,03% мази такролимуса у детей старше 2 лет со средне-тяжелым и тяжелым течением АтД 2 раза в день до 6 недель приводит к быстрому и выраженному уменьшению симптомов болезни, достижению ремиссии болезни [40, 41]. Продолжительное (до 12 месяцев) лечение с нанесением мази Протопик на пораженные участки кожи 2 раза в неделю способствует продлению ремиссии АтД. Отмечается хорошая переносимость препарата.

У детей с АтД дефицит белка филаггрина и нарушение структуры липидов рогового слоя кожи приводят к повышению сухости кожи и снижению ее барьерной функции. Эпидермис состоит из клеток, соединенных между собой посредством филаггрина и субстанции из липи-

дов, представленных церамидами, незаменимыми жирными кислотами, холестерином, триглицеридами, скваленом. Церамиды способствуют задержанию воды в экстрацеллюлярном пространстве рогового слоя кожи. У больных АтД детей снижено содержание церамидов и свободных жирных кислот, что ведет в свою очередь к трансэпидермальной потере воды и развитию сухости кожных покровов.

Использование средств медицинской косметики, в состав которых входят церамиды и жирные кислоты, способствует восстановлению гидролипидной пленки, увлажнению кожи и при регулярном применении нормализации структуры и функции кожного барьера. Сухость кожных покровов уменьшают лечебные косметические средства на основе термальной воды – липикар, гидронорм, цералип, 5% мазь и крем бепантен, препараты косметических линий (крем, молочко, бальзам линии «Дардиа», крем, масло и эмульсия «Мустелла Стел Атопия», крем и гель «Cu-Zn», крема «Нутрилоджи 1» и «Нутрилоджи 2», «Атодерм Р.О. цинк» и «Атодерм крем», эмульсия и мазь «Локобейз Рипеа»). Применение лечебно-косметических средств при АтД способствует повышению эффективности проводимого лечения.

Перспективным является применение корнеопротекторов – биомиметиков, характеризующихся полным структурным соответствием липидному барьеру эпидермиса, благодаря которому компоненты крема образуют химические связи с остатками липидного барьера, закрывают дефекты в нем, восстанавливают его целостность и функции, устраняют трансдермальную потерю воды и препятствуют проникновению аллергенов, микроорганизмов и раздражителей во внутренние среды организма [29].

Наслоившаяся на кожный воспалительный процесс бактериальная, грибковая и вирусная инфекция отягчает течение АтД у детей. Чаще всего она вызывается *Staphylococcus aureus*, грибами *Candida* и *Malassezia furfur* и вирусами герпеса 1-го и 2 типов. Проводимое при вторичной инфекции лечение включает наружное применение комбинированных топических препаратов, антисептиков, антибиотиков внутрь или топических антибиотиков. При гнойничковых высыпаниях эффективно наружное применение анилиновых красителей (жидкости Кастеллани, фукоцина, раствора бриллиантовой зелени, метиленовой сини).

У детей с бактериальной инфекцией с экссудативной и мокнутием кожи эффективными могут быть антисептики, наложение антибактериальной мази (фузидиновая, эритромициновая, гентамициновая, бактробан), возможно применение аэрозоля оксикорт; в случае осложнения бактериальной инфекцией с повышением температуры тела, интоксикацией, воспалительными изменениями крови при неэффективности топической антибиотикотерапии осуществляется лечение антибиотиками широкого спектра дей-

ствия (цефалоспорины I–III поколения, макролиды, аминогликозиды).

При наличии у больных АтД детей вторичной инфекции бактериального и грибкового происхождения эффективно наружное применение комбинированных препаратов (тридерм, пимафукорт, травокорт), содержащих топический ГКС, противогрибковый и антибактериальный препарат. При осложненной инфекцией АтД эффективно наружное применение цинкперитиона (крем, аэрозоль).

У детей с АтД, осложненным герпесвирусной инфекцией, герпетической экземой Капоши, должно проводиться лечение противовирусными препаратами: ацикловиром (Зовиракс), пранобексом (Изопринозин).

При рецидивирующей бактериальной инфекции эффективным может быть применение иммуномодулятора Ликопада [19].

Антигистаминные препараты широко применяются в педиатрической и аллергологической практике для терапии обострений АтД и мало используются дерматологами, отдающими предпочтение наружной терапии. Связываясь с рецепторами гистамина, антигистаминные препараты способствуют обратному развитию воспаления кожи и уменьшению зуда [30].

Антигистаминные препараты нового поколения обладают высоким сродством к H₁-рецепторам, продолжительным действием, низкой проходимостью через гематоэнцефалический барьер, высокой безопасностью, не оказывают седативного действия. Они ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов (IL8, GM-CSF, IL5, TNF α) и обладают противовоспалительным действием. Удобно и применение их (1 раз в сутки). Наиболее эффективно применение цетиризина (Зиртек), дезлоратадина (Эриус), фексофенадина (Телфаст), левоцетиризина (Ксизал).

В связи с наличием седативного действия антигистаминные препараты старого поколения за последние годы стали реже использоваться. Эффективным может быть применение тавегила, супрастина, фенкарола, фенистила, перитола. Назначение их способствует уменьшению гиперемии, отека и зуда кожи. В случаях тяжелого обострения АтД эффективно парентеральное введение тавегила или супрастина 2 раза в день (утром и вечером). Лечение антигистаминными препаратами нового поколения способствует уменьшению сопутствующих проявлений аллергического риноконъюнктивита.

Системные ГКС сравнительно редко используются при обострении АтД у детей, что связано с внедрением в практику топических ГКС. Непродолжительное применение их возможно при тяжелом обострении АтД, резистентном к терапии топическими ГКС и антигистаминными препаратами. Проведение короткого (в течение 4–7 дней) курса лечения внутрь преднизолоном из расчета 1–2 мг/кг/сут, либо введением этого

препарата внутримышечно из расчета 1 мг/кг 2 раза в день в течение 2–3 дней способствует снятию развившегося тяжелого обострения АтД. После завершения терапии системными ГКС осуществляется наружная терапия топическими ГКС или такролимусом (Протопиком).

Иммуносупрессивная терапия циклоспорином А (Сандиммун-неорал) проводится детям с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением АтД, торпидным к общепринятой фармакотерапии [31, 32]. Иммуносупрессивный эффект циклоспорина А связан с индуцируемым им снижением активности Th-лимфоцитов и подавлением секреции провоспалительных цитокинов (IL2, IL3, IL4, IFN γ , TNF α), снижением выработки тучными клетками медиаторов воспаления и IL6 моноцитами. Сандиммун-неорал назначают внутрь в начальной дозе 5 мг/кг/сут в 2 приема, с улучшением состояния дозу его постепенно уменьшают до 2,5 мг/кг/сут, продолжительность курса лечения составляет 1,5 месяца. Под влиянием лечения Сандиммун-неоралом отмечаются уменьшение зуда, гиперемии кожи и достижение ремиссии АтД к концу месяца от начала лечения. Лечение Сандиммун-неоралом проводится под контролем уровня креатинина в сыворотке крови.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) детей с АтД проводится при получении четких доказательств обусловленности у развивающихся обострений этого заболевания экспозицией к причинно-значимым аллергенам. Для АСИТ чаще всего используются аллергены домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, пыльцевые, реже пищевые и бактериальные аллергены. Позитивное влияние АСИТ аллергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* на течение АтД, проявляемое уменьшением симптомов болезни, достижением ремиссии, отмечено у 71,6% леченных детей [33]. Под влиянием АСИТ отмечены повышение уровня IgG и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови.

Превентивная фармакотерапия при АтД у детей ставит целью предупредить его обострение и достичь устойчивой ремиссии болезни. Отмечено позитивное влияние кетотифена (Задитена) и цетиризина (Зиртека) на течение АтД.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают способностью тормозить развитие аллергического воспаления. Применение монтелукаста натрия может предотвратить обострение АтД и сократить объем наружной терапии при нем [34].

Налкром является эффективным средством лечения гастроинтестинальной аллергии у детей. Применение Налкрома при АтД способствует устранению его симптомов, восстановлению барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и вторично уменьшению симптомов АтД. Наиболее эффективно

лечение Налкромом при сочетанных проявлениях АтД и БА.

При сочетанных проявлениях тяжелого АтД и тяжелой БА, рефрактерных к общепринятой терапии, эффективным может быть проведение антиIgE-терапии.

Повышению эффективности терапии АтД способствует применение витаминов В₅, В₆, лечение коморбидных заболеваний пищеварительного тракта, проведение физиотерапии (маг-

нитотерапия, поляризованный полихроматический свет). Перспективным может быть применение для лечения тяжелых форм АтД антиIL9, антиIL17 и антиIL22 моноклональных антител, ингибирующих развитие аллергического воспаления [17], это суждение делается только на результатах доклинических испытаний. Вопрос о возможности и целесообразности применения этой группы препаратов требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999: 238 с.
2. Огородова Л.М., Пашков В.К., Нагаева Т.А., Русак Ю.Э., Филиппов Г.П. Атопический дерматит у детей: клиническая характеристика и этапное лечение. Томск: Изд-во ТГУ, 2001: 104 с.
3. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. М.: Тверь, Триада, 2005: 288 с.
4. Kang H, Yu J, Koo V, et al. Coincidence of atopy profile in terms of monosensitization in children and their parents. *Allergy*. 2005; 60: 1029–1033.
5. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 925–931.
6. Пенкина Н.И., Ямолдинов Р.Н., Ермакова М.К. Атопический дерматит. Ижевск: б/и, 2000: 42 с.
7. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. *Allergology International*. 2012; 61: 231–243.
8. Lee Y, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat. Genet.* 2000; 26: 470–473.
9. Naagerup A, Bjerke T, Schiøtz PO, et al. Atopic dermatitis—a total genome-scan for susceptibility genes. *Acta Derm. Venerol.* 2004; 84: 429–436.
10. Miller S, Marenholz I, Lee YA, et al. Association of filaggrin loss-of-function-mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population. *Pediatr. Allergy and Immunol.* 2009; 20: 358–361.
11. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 3–21.
12. Rinko Osawa, Masashi Akiyama, Hiroshi Shimizu. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergology International*. 2011; 66: 1–9.
13. Eigenmann P, Sicherer S, Borkowski T, et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998; 101: 8–12.
14. Sicherer SH. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 913–918.
15. Wahn U, Warner J, Simons FER, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 323–336.
16. Arneding D, Frank C, Rejsen, et al. IgE and IgG in human B-cells cultures with staphylococcal super antigens: role of helper T-cell interaction, resistance to interferon gamma. *Immunobiol.* 1993; 188: 259–273.
17. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy*. 2011; 66 (7): 830–839.
18. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010; 65: 805–821.
19. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты атопического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии. *Педиатрия*. 2013; 92 (3): 6–13.
20. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Мочеев А.В. Атопический дерматит у детей. М.: Тверь, Триада, 2003: 236 с.
21. Торопова Н.П. Атопический дерматит у детей (к вопросам о терминологии, клиническом течении, прогнозе и дифференциации патогенеза). *Педиатрия*. 2003; 82 (3): 103–107.
22. Machura E, Mazur B, Golemiac E, et al. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis children is associated with decreased IFN γ production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T-cells. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19: 37–45.
23. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Ревякина В.А. Лечение пищевой аллергии, диетическая коррекция. Пищевая аллергия у детей. И.И. Балаболкин, В.А. Ревякина, ред. М.: Династия, 2010: 109–120.
24. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Клиническая эффективность мометазона фуората в наружной терапии атопического дерматита у подростков. Ретроспективный анализ. *Российский аллергологический журнал*. 2009; 3: 65–69.
25. Гребенюк В.Н., Балаболкин И.И. Прогресс в наружной кортикостероидной терапии атопического дерматита у детей. *Педиатрия*. 1998; 5: 88–91.
26. Lubbe J, Sheila F, Friedlander B, et al. Safety, efficacy and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Amer. J. Clin. Dermatol.* 2006; 7 (2): 121–131.
27. Mandelin JM, Rubins A, Remitz A, et al. Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0,03% ointment in infants: a two-year open-label study. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51 (1): 104–110.
28. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. и др. Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм атопического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (6): 96–102.
29. Олисова О.Ю., Александрова Н.М. Биомиметические технологии в контроле состоятельности эпидермального барьера. *Практическая медицина*. 2013; 73 (1–4): 3–7.
30. Гребенюк В.Н., Балаболкин И.И., Баконина Н.В. Антигистаминные препараты в патогенетическом лечении аллергодерматозов у детей. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005; 3: 58–60.
31. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И. Циклоспорин А в терапии тяжелых форм атопического дерматита. *Вопросы практической педиатрии*. 2009; 5 (4): 18–21.
32. Сидоренко О.А., Короткий Н.Г. Эффективность иммуносупрессивной терапии атопического дерматита у детей. *Российский журнал кожных и венерических заболеваний*. 2008; 4: 65–67.
33. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Ксензова Л.Д., Макарова С.Г. Атопический дерматит. В кн.: Детская аллергология. Руководство для врачей. А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 424–485.
34. Rackal J, Vender R. The treatment of atopic dermatitis and other dermatoses with leukotriene antagonists. *Skin. Therapy Letter*. 2004; 9: 1–5.

