

И.И. Балаболкин<sup>1</sup>, В.А. Булгакова<sup>1</sup>, Т.И. Елисеева<sup>2</sup>

## АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ

В статье представлены иммунологические аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита (АтД) у детей, показана важная роль генетически детерминированного Th2-иммунного ответа в развитии болезни. Выделены два типа АтД: IgE-опосредованный и неIgE-опосредованный. Патогенетическую основу АтД составляет воспаление кожи, возникающее вследствие активации Th2, Th1, Th17, дендритных и тучных клеток, эозинофилов, базофилов, кератиноцитов, повышения продукции медиаторов, цитокинов, адгезивных молекул. В статье показаны эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при IgE-опосредованном АтД и сопутствующей бронхиальной астме, иммунодепрессивной терапии циклоспорином и таргетной терапии биологическими препаратами при резистентных к стандартной фармакотерапии формах АтД и возможность применения иммуномодуляторов при ассоциированном с бактериальной и вирусной инфекцией течением болезни.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, IgE-опосредованный, неIgE-опосредованный, Th2-, Th1-, Th17-лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, кератиноциты, цитокины, адгезивные молекулы, аллергенспецифическая иммунотерапия, таргетная терапия, циклоспорин А, иммуномодулирующая терапия.

**Цит.:** И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Педиатрия. 2017; 96 (2): 128–135.

I.I. Balabolkin<sup>1</sup>, V.A. Bulgakova<sup>1</sup>, T.I. Eliseeva<sup>2</sup>

## ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN: IMMUNOLOGIC ASPECTS OF PATHOGENESIS AND THERAPY

<sup>1</sup>National Scientific-Practical Center of Children's Health, Moscow;  
<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

The article presents immunological aspects of pathogenesis and therapy of atopic dermatitis (AtD) in children, shows the important role of genetically determined Th2 immune response in disease development. There are two AtD types: IgE-mediated and non-IgE-mediated. Pathogenetic basis of AtD is skin inflammation that occurs as a result of activation of Th2, Th1, Th17, dendritic and mast cells, eosinophils, basophils, keratinocytes, increased mediators, cytokines, adhesion molecules production. The article proves the effectiveness of allergen specific immunotherapy for IgE-mediated AtD and concomitant bronchial asthma, immunosuppressive therapy with cyclosporine and targeted therapy with biological agents for resistant to standard pharmacotherapy forms of AtD and possibility of immunomodulators use for disease course associated with bacterial or viral infection.

**Keywords:** atopic dermatitis, IgE-mediated, no IgE-mediated, Th2-, Th1-, Th17-lymphocytes, dendritic cells, mast cells, eosinophils, basophils, keratinocytes, cytokines, adhesion molecules, allergen immunotherapy, targeted therapy, Cyclosporin A, immunomodulating therapy.

**Quote:** I.I. Balabolkin, V.A. Bulgakova, T.I. Eliseeva. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. Pediatrics. 2017; 96 (2): 128–135.

### Контактная информация:

Булгакова Виля Ахтямовна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «ННПЦЗД» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр.1  
Тел.: (495) 967-14-20 (доб. 1467),  
E-mail: irvilbulgak@mail.ru  
Статья поступила 14.02.17,  
принята к печати 21.03.17.

### Contact Information:

Bulgakova Vilya Ahtyamovna – MD., chief researcher at the Department of Research Prediction and Planning, National Scientific-Practical Center of Children's Health  
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovskiy prospekt, 2/1  
Tel.: (495) 967-14-20 (доб. 1467),  
E-mail: irvilbulgak@mail.ru  
Received on Feb. 14, 2017,  
submitted for publication on Mar. 21, 2017.

Атопический дерматит (АтД) – распространенное аллергическое заболевание у детей. По данным эпидемиологических исследований в различных странах, распространенность АтД в детской популяции колеблется от 15 до 24% [1, 2]. В принятом в 2006 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии согласительном документе (с последующими дополнениями новых положений) АтД определяется как хроническое воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с комплексным процессом, включающим взаимодействие генетических факторов, факторов окружающей среды, дефектов барьерной функции кожи и иммунного ответа [3–5].

#### Состояние кожи как иммунного органа

В условиях здорового организма кожа является органом иммунной системы, обозначаемым термином SALT (Skin associated lymphoid tissue) [6, 7]. В ее состав входят гистиоциты, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты, а также дендритные клетки.

Дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом: они осуществляют индукцию и регуляцию адаптивного иммунитета против микробных антигенов, обеспечивают активацию CD4+ и CD8+ Т-клеток в процессе иммунного ответа. Выделяют три линии дендритных клеток: миелоидные, плазматоцитоподобные клетки и клетки Лангерганса. По своей функциональной направленности миелоидные дендритные клетки сходны с макрофагами. Предшественниками дендритных клеток являются моноциты. Созревание дендритных клеток индуцируется взаимодействием на их поверхности Toll-рецепторов с микробными лигандами. Миелоидные дендритные клетки способны эффективно презентировать антиген и повышать синтез IL12, вызывающего преобладание Th1-клеточного ответа.

Плазматоцитоподобные дендритные клетки продуцируют интерферон  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Эти клетки снижают продукцию IL1 и способствуют развитию Th2-иммунного ответа.

Клетки Лангерганса составляют 2–4% от всех эпидермальных клеток, они поглощают проникшие через кожу аллергены и инициируют развитие АтД. На их мембранах обнаруживаются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для IgE. После проникновения аллергенов через кожу происходит связывание их со специфическими IgE-рецепторами клеток Лангерганса, что приводит к активации этих клеток, при этом их активация сопровождается последующей эпикутанной сенсибилизацией.

Кератиноциты способны синтезировать и секретировать различные соединения, участвующие в реализации иммунного ответа. При воздействии аллергена эти клетки продуцируют интерлейкин (IL) 1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL10, IL12, IFN $\gamma$ , фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor

– TNF)  $\alpha$ , нейропептиды, простагландин E<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub> и PGD<sub>2</sub>) [8]. Кератиноциты могут осуществлять презентацию антигена Т-лимфоцитам.

Защитная функция кожи от экзогенных антигенных субстанций осуществляется эпителиальным барьером и иммунной системой организма. Гуморальные факторы врожденного иммунитета ( $\beta$ -дефензины, кателицидины, sIgA, лизоцим, лактоферрин,  $\alpha$ - и  $\beta$ -IFN, IL1) оказывают свое протективное действие в поверхностных слоях кожи. Дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, натуральные киллеры (NK-клетки) составляют клеточное звено врожденного иммунитета. Дендритные клетки, клетки Лангерганса являются основными антигенпрезентирующими клетками. Макрофаги и тучные клетки также обладают антигенпрезентирующей активностью. На поверхности дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток происходит образование рецепторов и среди них таких как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), лептины типа C, Nod-подобные рецепторы (Nod-like-receptor, NLR), пептидогликан, распознающие протеины, а также молекулы адгезии. Взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами вызывает активацию клеток и последующий синтез цитокинов. Под воздействием цитокинов, активированных дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов стромальные клетки приобретают способность вызывать эндоцитоз патогенов, экспрессию системы тканевой совместимости человека (HLA – Human Leukocyte Antigens) и семейства CD1, осуществлять антигенпрезентирующие функции и продукцию цитокинов и хемокинов.

Факторы адаптивного врожденного иммунитета кожи осуществляют иммунный ответ преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс, выявляемый в коже, ниже уровня такового в системном кровотоке, что связано с повышением содержания CD8+ Т-лимфоцитов. Выявляется и более низкое содержание в коже (менее 50%) регуляторных Т-лимфоцитов. Большинство периваскулярных Т-лимфоцитов выявляется в активированном состоянии, о чем свидетельствует высокая экспрессия HLA-DR и рецепторов к IL2, что в свою очередь косвенно свидетельствует о постоянной готовности иммунных клеток кожи к специфическому ответу на антиген [9]. Т-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), наличие которого обеспечивает быстрое перемещение этих клеток в кожу после экспозиции с чужеродным антигеном.

Обнаруженные в последние годы механизмы аллергического воспаления в коже способствовали формированию новой концепции индуцированной лимфоидной ткани iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue), в которой рассматривается образование в ответ на чужеродное раздражение кластерных лейкоцитарных структур (периваскулярных скоплений макро-

фагов), необходимых для эффективной активации эффекторных Т-клеток [10]. Образование кластеров лейкоцитов не обнаруживается в здоровой коже и наблюдается лишь в процессе воспалительной реакции [7].

#### Участие иммунной системы в патогенезе АтД

В патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически детерминированному Th2 (Т-хелперы 2-го типа) доминирующему иммунному ответу. Возникновение воспаления кожи при АтД является следствием активации аллергенспецифических CD4 2-го типа клеток (Th2-лимфоцитов) в дерме [3, 5]. Аллергенспецифические Th2-лимфоциты продуцируют IL4, индуцирующий повышение продукции IgE, и IL5, вызывающий повреждение кожи вследствие инфильтрации ее эозинофилами. Аллергенспецифические Th2-лимфоциты экспрессируют молекулы адгезии (homing receptors), играющие ключевую роль в миграции Т-клеток в кожу. Активация Th2-лимфоцитов сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток, приводящей к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в свою очередь способствующих проникновению провоспалительных клеток из крови в кожу. В пораженных при АтД участках кожи увеличено количество лимфоцитов, моноцитов, клеток Лангерганса, эозинофилов, а также воспалительных дендритных клеток, сходных с клетками Лангерганса, но не содержащих их диагностического признака – гранул Бербека [8].

Инициированию воспаления в коже способствует наличие высокоаффинных рецепторов для IgE (FcεRI) на клетках Лангерганса. Дендритные клетки поглощают аллерген и осуществляют его процессинг. Активированные дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы и стимулируют дифференцировку Т-клеток в аллергенреактивные (сенсibilизированные) Th2-лимфоциты. Последующее связывание причинно-значимых аллергенов со специфическими IgE на поверхности клеток Лангерганса, тучных клеток, базофилов, вызывает высвобождение медиаторов и провоспалительных цитокинов.

При остром воспалительном процессе в коже при АтД доминируют Th2-лимфоциты, продуцирующие IL4, IL13, меньше увеличено содержание IL5. При хроническом течении АтД обнаруживаются более выраженный гиперкератоз и акантоз клеток, при этом сам клеточный инфильтрат состоит из макрофагов, CD4 и небольшого количества CD8-клеток. В этой стадии преобладает экспрессия Th1-цитокинов – IFNγ, IL5, IL12, GM-CSF, одновременно отмечается выраженная инфильтрация кожи эозинофилами. Выделяемый активированными тучными клетками и базофилами гистамин вызывает характерный для АтД симптом – зуд кожи.

Повышение уровней общего и специфиче-

ских IgE в сыворотке крови является важным диагностическим критерием атопической гиперчувствительности и позволяет установить патогенетический вариант АтД. Выделяют IgE-опосредованный (extrinsic) тип АтД и внутренний (intrinsic) тип АтД, обусловленный Т-клеточными реакциями и не связанный с продукцией IgE, обозначаемый как неIgE-опосредованный АтД.

IgE-опосредованный АтД характеризуется наличием высокого индекса атопии (т.е. выраженным отягощением наследственности аллергическими реакциями и заболеваниями, выявлением у ребенка положительных кожных проб с экзогенными аллергенами, выявлением малых клинических признаков аллергии), а также активацией CD3+ CD4+ лимфоцитов, увеличением продукции IL4 и повышением синтеза общего и специфических IgE-антител. У детей старшего возраста развитие IgE-опосредованного АтД происходит при участии NK-клеток (CD16+CD25+ лимфоцитов), принимающих участие в регуляции синтеза IgE, в то время как у детей с неIgE-опосредованным АтД обнаруживают высокое содержание IFNγ и TNFα в сыворотке крови, нормальные уровни общего IgE и отсутствие в ней специфических IgE [11].

Фиксация на поверхности клеток Лангерганса аллергенспецифических IgE и последующее взаимодействие их с причинно-значимыми аллергенами вызывают активацию этих клеток, повышают синтез ими провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, IL8, TNFα), пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Вызываемая воздействием экзогенных аллергенов активация Т-лимфоцитов приводит к увеличению количества расположенных в дерме Т-клеток, несущих кожный лимфоцитарный антиген и повышающих уровень сывороточных E-селектинов. CLA экспрессируется на Th1-клетках в ходе дифференцировки и может быть индуцирован на Th2-лимфоцитах бактериальными суперантигенами и IL12.

Гиперпродукция IgE и выраженность эозинофилии при АтД ассоциируются с экспрессией Th2-типа цитокинов. Th2-лимфоциты секретируют IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, активирующие В-лимфоциты, в то время как Th1-лимфоциты продуцируют IL2, IFNγ и TNFα. На формирование Th2-фенотипа стимулирующее влияние оказывает IL12, синтезируемый клетками Лангерганса, кератиноцитами и эозинофилами. IL4 и IL10, синтезируемые Th2-лимфоцитами, а также PGE<sub>2</sub> ингибируют продукцию IFNγ, что тормозит развитие Th1-фенотипа. Указанные изменения приводят к превалированию Th2-фенотипа и увеличению продукции IgE В-лимфоцитами.

В стадии обострения АтД преобладает инфильтрация кожи Th2-лимфоцитами. При хроническом течении АтД отмечается преобладание продукции IFNγ над синтезом IL4 при сохранении высокого уровня IL5 и IL13. В пора-

женной коже больных с хроническим течением АДД воспалительная инфильтрация преимущественно обусловлена Th1-лимфоцитами.

В патогенезе АДД существенную роль играют тучные клетки и базофилы, участвующие в развитии ранней и поздней фазы аллергических реакций. Эти клетки экспрессируют на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεRI) и под воздействием экзогенных аллергенов вовлекаются в аллергическую реакцию с выделением преформированных медиаторов (гистамина, протеаз, протеогликанов), вновь синтезируемых медиаторов (лейкотриенов, простагландинов, тромбоксинов), провоспалительных цитокинов. Высвобождение гистамина могут вызывать макрофаги, IL1, IL8 и гистаминвысвобождающий фактор. Т-лимфоциты через синтезируемый ими гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) повышают способность базофилов крови высвобождать гистамин. Тучные клетки на своей поверхности экспрессируют H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>- и H<sub>4</sub>-рецепторы. Антагонисты H<sub>4</sub>-рецепторов влияют на хемотаксис Th2-лимфоцитов, способствуют разрешению острого аллергического воспаления через ингибирующее действие IL31 [12].

Эозинофилы участвуют в развитии как IgE-опосредованного, так и неIgE-опосредованного АДД, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и в поддержании аллергического воспаления. У пациентов с АДД часто выявляется эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ECP). Т-лимфоциты посредством продукции IL3, IL5 и GM-CSF обладают способностью активировать эозинофилы. Клетки Лангерганса и тучные клетки через IL1, IL5 и GM-CSF способствуют проникновению эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим действием, что может быть одной из причин более тяжелого течения АДД.

У больных с неIgE-опосредованным АДД выявляются сходные механизмы развития воспаления кожи за исключением продукции IgE [13]. При неIgE-опосредованном дерматите обнаруживается более низкая экспрессия FcεRI эпидермальными дендритными клетками.

Возможно участие аутоиммунных реакций в развитии АДД. Продукция IgE против аутоантигенов может индуцировать развитие 1-го типа аллергических реакций, IgE-опосредованная презентация через дендритные клетки или моноциты может вызвать пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов с развитием гиперчувствительности замедленного типа [14, 15].

Существенно значение изменений в системе Т-регуляторных (Treg) клеток в патогенезе АДД. Treg-клетки характеризуются фенотипом CD4+CD25+ и контролируются фактором транскрипции FoxP3 [16]. Стимулированные Treg или Т-регуляторные 1-го типа клетки секретируют IL10 с или без трансформирующего росткового

фактора роста β (TGFβ) [17]. Treg-клетки способны оказывать существенное действие и на наивные Th0-клетки, и на Th1- и Th2-лимфоциты, а также на тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Через влияние на В-лимфоциты они могут подавлять продукцию IgE. При проведении иммуногистохимического анализа пораженной кожи больных АДД были обнаружены Treg-клетки, секретирующие IL10, и не были выявлены FoxP3 +CD25+ -клетки, что указывает на наличие дисбаланса в системе Т-клеточной регуляции [18].

Развитие аллергического воспаления при atopических болезнях зависит от взаимодействия врожденной иммунной системы (прежде всего дендритных клеток) и адаптивного иммунитета (особенно Т-лимфоцитов). В этом взаимодействии важную роль играют Th1, Th2, Th9, Th17 и Th22-лимфоциты. Цитокины семейства IL10, IL19, IL20, IL21, IL24, IL26, IL17, IL17A, IL17E, IL17C, субсемейство IL28F, IL28D, IL29, синтезируемые лимфоцитами и другими клетками иммунной системы, способны регулировать синтез IgE и в последующем оказывать существенное влияние на формирование аллергических болезней и в т.ч. АДД [19]. IL21 является провоспалительным цитокином, рецепторы к которому экспрессируют Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры. IL21 избирательно регулирует синтез IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> В-лимфоцитами, кооперирует с IL4 в регуляции синтеза иммуноглобулинов других изотипов и участвует в регуляции созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. IL25 (IL17E), относящийся к семейству IL17, обладает способностью усиливать экспрессию генов IL4, IL5, IL13, увеличивать синтез IgE и IgG<sub>1</sub> и количество эозинофилов. IL17A и IL17F, обладающие провоспалительной активностью, индуцируют продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами и вызывают эозинофилию. Важную роль в развитии аллергических реакций и аллергического воспаления играет тимический стромальный лимфопоэтин (Thymic stromal lymphopoietin – TSLP), продуцируемый эпителиальными клетками, эндотелиоцитами, нейтрофилами, тучными клетками, Т- и В-лимфоцитами. TSLP активно продуцируется кератиноцитами при АДД [20]. TSLP повышает функциональную активность миелоидных дендритных клеток, стимулирующих дифференцировку Th2-лимфоцитов и их активное привлечение в ткани за счет синтеза хемокинов. TSLP считается одним из главных цитокинов, индуцирующих развитие аллергического воспаления за счет способности поддерживать развитие и функционирование Th2-клеток памяти [21, 22].

Выявлено различие в экспрессии цитокинов Т-лимфоцитами в пораженной коже больных IgE-опосредованным и неIgE-опосредованным АДД: в 1-й группе пациентов было отмечено увеличение экспрессии IL4, IL5, IL13, во 2-й группе имело место выраженное увеличение экс-

прессии IL5 при небольшом увеличении IL13 и отсутствии увеличения экспрессии IL4, что свидетельствует об участии атопии в формировании IgE-опосредованного АтД и вероятном участии клеточного типа реакции в развитие неIgE-опосредованного АтД [23].

Повреждение кожи при АтД связано с активацией иммунокомпетентных клеток, проявляемой при хроническом течении увеличением инфильтрации кожи Т-клетками, миелоидными (C11c+) дендритными клетками [24], увеличением продукции хемокинов и цитокинов активированными Т-клетками и дендритными клетками при обострении АтД, реактивной гиперплазией эпидермиса [25].

У больных с IgE-опосредованным АтД отмечается селективное распространение Th2-клеток в кожном периваскулярном пространстве. Обострение АтД связано с активацией Th2, Th17 и Th22 и соответствующих цитокинов. Установлено, что доминирование в воспалительном ответе цитокинов Th2-лимфоцитов имеет место как в дебюте АтД, так и при хроническом течении болезни [26]. В дебюте АтД ведущая роль в иницировании воспаления принадлежит воздействию причинно-значимых аллергенов, в последующем при хронизации болезни на его течение существенное влияние оказывает микробная колонизация и факторы врожденного иммунитета.

В регуляции производства цитокинов Th2-профиля, имеющих решающее значение в развитии аллергического воспаления, обнаружено участие недавно открытых врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), активация которых аналогично Th2-лимфоцитам стимулирует экспрессию IL4, IL5 и IL13 [4, 27]. В то же время, в отличие от Th2-клеток, ILC2 могут активироваться и без аллергенспецифической активности, для их активации достаточно лишь повреждение эпителия, воздействие на кожу различных поллютантов, инфекционных агентов.

Изменения в иммунном ответе у больных АтД носят гетерогенный характер, при этом возможно участие различных типов иммунопатологических реакций в его патогенезе [28]. К основным системным признакам АтД относятся следующие изменения [29]:

- повышение уровня сывороточного IgE;
- эозинофилия;
- повышение уровня спонтанного высвобождения гистамина из базофилов;
- снижение количества CD8 супрессоров/цитотоксических клеток и их функции;
- повышение экспрессии CD23 мононуклеарными клетками;
- хроническая активация макрофагов с повышением секреции GM-CSF, PGE<sub>2</sub>, IL10;
- экспансия Th2-клеток, секретирующих IL4 и IL5;
- снижение количества Th1-клеток, секретирующих IFN $\gamma$ ;

- увеличение количества рецепторов для IL2;
- повышение сывороточных уровней эозинофильного катионного протеина, эозинофильного нейротоксина, главного базисного эозинофильного протеина.

Тяжесть течения АтД позитивно коррелирует с количеством выявленных в кожном воспалительном инфильтрате Th2-лимфоцитов и содержанием CD3+ и CD4+ в периферической крови.

Важным фактором в патогенезе АтД является врожденная склонность организма к повышенной продукции специфических IgE к экзогенным аллергенам. Роль пускового механизма в гиперпродукции IgE играет проникновение через слизистую оболочку пищевых и ингаляционных аллергенов вследствие дефицита секреторных IgA. Проникновению аллергенов через кожу способствует снижение ее барьерной функции из-за развития сухости кожных покровов, обусловленной мутацией гена филаггрина (*FLG*), нарушением метаболизма кожи, возникшим аллергическим кожным воспалительным процессом [30]. Пациенты с мутациями, приводящими к потере функции филаггрина, демонстрируют усиление экспрессии IL1 в роговом слое кожи и 1-й тип реакции на стресс – IFN-опосредованный [31]. Наши исследования показали, что наличие мутации 2282del14 в гене *FLG*, как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии является риском развития непрерывно-рецидивирующего среднетяжелого и тяжелого течения АтД в сочетании с другими аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, круглогодичным персистирующим аллергическим ринитом, поллинозом) [32].

Возникающая вследствие этих причин эпикутанная сенсibilизация способствует повышению активности аллергического воспаления в коже за счет развития преимущественно клеточного типа гиперчувствительности с участием Th1-лимфоцитов.

**Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)** в настоящее время рассматривается как единственный метод лечения, способный повлиять на естественное течение аллергических болезней. Эффективная АСИТ последовательно активизирует многие механизмы, которые в идеале приводят к клиническому эффекту, в основе которого лежит формирование специфической иммунной толерантности.

Повышенное влияние АСИТ на состояние больных с аллергическими заболеваниями обуславливается переключением эффекторных Т- и В-лимфоцитов на регуляторный фенотип. Индуцируемые IL10 регуляторные В-клетки в процессе АСИТ способствуют развитию толерантности за счет супрессии Т-клеток, снижения продукции специфических IgE и индукции синтеза IgG<sub>4</sub>. АСИТ нацелена на клетки 2-го типа, включающие Th2-клетки, ILC2-клетки и цитотоксические Т-клетки 2-го типа, продуцирующие IL4, IL5 и IL13 – цитокины, активиру-

ющие тучные клетки, эозинофилы, базофилы и IgE [33].

При атопических болезнях, в т.ч. АтД, АСИТ может проводиться клещевыми, пылевыми аллергенами и алерговакцинами, приготовленными из плесневых грибов, эпидермальных аллергенов. При проведении АСИТ предпочтительно использование современных стандартизированных лечебных аллергенов. Важным условием для проведения АСИТ является наличие у пациента IgE-опосредованного механизма болезни. В настоящее время одобрено два пути введения лечебных аллергенов – подкожно или перорально под язык (сублингвально). АСИТ не проводят у детей младше 5 лет. Сублингвальная АСИТ реализуется назначением лечебных аллергенов в форме капель или таблеток. В Европе сублингвальная АСИТ составляет около 80% всех вновь назначаемых схем АСИТ [34].

При изолированном АтД этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективен при сопутствующей БА, аллергическом риноконъюнктивите, сенсibilизации к клещам домашней пыли [2]. АСИТ детям, страдающим АтД, проводится при наличии четких доказательств возникновения обострений этого заболевания с экспозицией к причинно-значимым аллергенам.

Показана эффективность подкожной АСИТ экстрактами аллергенов *Dermatophagoides pteronyssinus* у детей с сочетанными проявлениями АтД и БА [35]. АСИТ аллергенами *Dermatophagoides pteronyssinus* оказалась эффективной у 16 из 23 (69,7%) пролеченных больных, при этом достижение ремиссии АтД и БА было достигнуто у 4, уменьшение воспаления кожи и обострений БА и более легкое их течение у 12 больных; по завершении АСИТ были отмечены снижение уровня общего IgE и повышение уровня IgG. У 3 детей на фоне АСИТ было отмечено обострение сопутствующего аллергического ринита и у одного ребенка возник зуд кожи. У одного ребенка АСИТ была приостановлена и возобновлена после снятия обострения АтД. Показана терапевтическая эффективность АСИТ аэроаллергенами при АтД, при этом было отмечено снижение индекса SCORAD и количества используемых для лечения топических глюкокортикостероидов [36–38].

**Таргетная терапия** является новым направлением в терапии аллергических заболеваний, цель которой – повысить эффективность лечения путем воздействия разработанных генно-инженерных биологических препаратов на ряд мишеней иммунного ответа. К таким мишеням при АтД относят IgE, TSLP, Th17, Th22.

За последние годы в аллергологии наиболее широкое применение в лечении тяжелой БА имеет препарат омализумаб, содержащий моноклональные антитела к IgE и показавший при клинических испытаниях и последующем применении в лечебной практике высокий уровень

терапевтической эффективности. Применение омализумаба у пациентов с комбинированными проявлениями БА и АтД вселило надежду на возможность использования его для купирования симптомов АтД [39]. Но при последующем рандомизированном проспективном, двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании не было достигнуто значимого клинического эффекта его применения при лечении АтД [40]. Более эффективным лечение омализумабом может быть при IgE-опосредованном (extrinsic) АтД.

Неэффективной оказалась терапия моноклональными антителами против IL5 (препарат меполизумаб), по данным постановки patchtest при АтД, было отмечено только небольшое уменьшение отдельных симптомов и снижение уровня эозинофилии [41].

Опубликованы результаты исследований по применению генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба, содержащего моноклональные антитела против В-клеточного антигена CD20. При наблюдении за 6 больными АтД, получавшими лечение ритуксимабом, было выявлено значительное уменьшение тяжести кожного воспалительного процесса [42].

В настоящее время продолжает активно изучаться терапевтическая эффективность при АтД биологического препарата дупилумаба, содержащего моноклональные антитела к рецепторам IL4 и IL13. Эффективность его была доказана контролируемые исследованиями при сочетанном применении с топическими глюкокортикостероидами [43]. Дупилумаб приводит к значительному улучшению состояния больных со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. По своей терапевтической эффективности этот препарат превышает эффективность лечения циклоспирином А в дозе 5 мг/кг курсом в 12 недель у пациентов с аналогичной активностью АтД [44].

Высвобождаемый Th2-лимфоцитами и кератиноцитами TSLP принимает участие в формировании зуда у больных АтД. В последние годы выполнены исследования, в которых TSLP также рассматривается как потенциальная мишень в лечении АтД [45].

**Иммуносупрессивная терапия** проводится детям с тяжелым непрерывно рецидивирующим течением АтД, торпидным к общепринятой фармакотерапии. Иммуносупрессивное действие циклоспорина А связано с вызываемым им снижением активности Th2-лимфоцитов и ингибированием секреции провоспалительных медиаторов иммунного ответа: подавление секреции IL2, IL3, IL4, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , снижение продукции IL3, IL4 тучными клетками и IL6 моноцитами. На фоне лечения циклоспирином А постепенно уменьшаются зуд кожи, гиперемия и инфильтрация кожи и отмечается достижение ремиссии болезни к концу месяца от начала лечения [46].

**Пробиотики.** За последние годы в педиатрической практике в комплексной терапии АтД

находят применение пробиотики, но с позиции доказательной медицины эффективность их применения пока не имеет веских доказательств. На сегодняшний день опубликовано несколько статей, подтверждающих эффективность пробиотиков в лечении АТД. Мета-анализ этих публикаций продемонстрировал, что пробиотики оказывают умеренно выраженный эффект при лечении АТД у детей, причем наибольшая польза от назначения пробиотиков была выявлена у пациентов со среднетяжелой формой заболевания [47]. Изучение возможности применения пробиотиков для профилактики АТД показывает, что положительный эффект может быть связан с типом пробиотического штамма, способа введения, дозы и продолжительности приема, а также возраста ребенка. Однако существующие неопределенности требуют дополнительного уточнения, прежде чем подтвердить роль пробиотиков в профилактике и/или лечении АТД [48].

**Иммунотенулирующая терапия** может быть эффективной у детей с непрерывно рецидивирующим АТД, осложненным вторичной бактериальной и вирусной инфекцией. Повышенная активность Th2-клеток и продукция ими цитокинов при аллергических болезнях явились основанием для поиска иммуномодуляторов, направленно снижающих активность Th2-клеток и повышающих активность Th1-клеток [49]. Большинство сведений в этом направлении получено российскими исследованиями [50]. Наши собственные исследования

показали эффективность иммунофармакопрепаратов у таких пациентов: применение ликопада, галавита, полиоксидония способствует устранению бактериальной инфекции и более быстрому достижению ремиссии АТД у детей при продолжении патогенетической терапии [11, 51].

### Заклучение

АТД – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется интенсивным зудом и рецидивирующими экзематозными поражениями [52]. Ведущая роль в патогенезе АТД принадлежит активации Th2-лимфоцитов, дендритных клеток, тучных клеток, базофилов, эозинофилов, кератиноцитов. При АТД выявлены признаки дисбаланса Т-клеточной регуляции. У детей преобладающим является IgE-опосредуемый АТД. HeIgE-опосредованный АТД ассоциируется с клеточными формами гиперчувствительности. С учетом современных сведений об иммунопатогенезе болезни представлены данные об эффективности АСИТ при АТД, перспективности проведения таргентной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, эффективности иммуносупрессивной терапии при тяжелых резистентных к традиционной фармакотерапии формах АТД и иммуномодулирующей терапии при осложненном инфекцией течении болезни.

**Источники финансирования и конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

### Литература

1. Ring J. Atopic Dermatitis. Berlin: Springer Verlag, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-22243-1
2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>
3. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T; European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118 (1): 152–169. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.045
4. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, Jutel M, Ong PY, Poulsen LK, Schmid-Grendelmeier P, Simon HU, Seys SF, Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis. PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137 (5): 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
5. Broide DH, Finkelstein F, Bochner BS, Rothenberg ME. Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (3): 689–695. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.027.
6. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. J. Invest. Dermatol. 1983; 80 (Suppl.): 12–16.
7. Ono S, Kabashima K. Proposal of inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT). Exp. Dermatol. 2015; 24: 630–631. DOI: 10.1111/exd.12716
8. Guttman-Yassky E, Nogales K, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 1420–1432.
9. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2015; 1: 3–14.
10. Honda T, Kabashima K. Novel concept of iSALT (inducible skin-associated lymphoid tissue) in the elicitation of allergic contact dermatitis. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. 2016; 92 (1): 20–28. DOI: 10.2183/pjab.92.20
11. 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.
12. Huang JF, Thurmond RL. The new biology of histamine receptors. Curr. Allergy Asthma Rep. 2008; 8 (1): 21–27.
13. Akdis C, Akdis M, Siman H, et al. T Cells and T Cell-Derived Cytokines as Pathogenic Factors in the Nonallergic Form of Atopic Dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 113 (4): 628–634. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00720.x>
14. Valenta R, Seiberler S, Natter S, Mahler V, Mossabeh R, Ring J, Stingl G. Autoallergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (3): 432–437. DOI: 10.1067/mai.2000.104783
15. Гервазиева В.Б., Самойников П.В., Сверановская В.В. Современные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита. Российский аллергологический журнал. 2006; 3: 5–12.
16. Hori S, Nomura T, Sakagushi S, et al. Control of regulatory T-cell by the transcription factor FoxP3. Science. 2003; 299 (5609): 1057–1061. DOI: 10.1126/science.1079490

17. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 1998; 102 (1): 98–106. DOI: 10.1172/JCI2250
18. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C, Schmid-Grendelmeier P, Hijnen D, Knol EF, Behrendt H, Blaser K, Akdis CA. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (1): 176–183. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.10.040
19. Геворкян О.В., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Иммунологические изменения при atopическом дерматите. *Российский аллергологический журнал.* 2010; 6: 14–19.
20. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, Gilliet M, Ho S, Antonenko S, Lauerman A, Smith K, Gorman D, Zurawski S, Abrams J, Menon S, McClanahan T, de Waal-Malefyt Rd R, Bazan F, Kastelein RA, Liu YJ. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.* 2002; 3 (7): 673–680. DOI: 10.1038/ni805
21. Wang YH, Ito T, Wang YH, Homey B, Watanabe N, Martin R, Barnes CJ, McIntyre BW, Gilliet M, Kumar R, Yao Z, Liu YJ. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity.* 2006; 24 (6): 827–838. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.019
22. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии. *Российский аллергологический журнал.* 2007; 1: 5–19.
23. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (2): 252–262.
24. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 879–886. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.062
25. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 300–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.048
26. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Köberle M, Hein U, Chen KM, Guenova E, Wöbbling F, Röcken M, Biedermann T. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL4-mediated suppression of IL10. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (1): 92–99. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.017.
27. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL4) and IL13 production. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.010
28. Сергеев Ю.В., Новилов Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2001; 3: 61–73.
29. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (5): 860–876. DOI: 10.1067/mai.2000.106484
30. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040
31. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (1): 82–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021
32. Balabolkin II, Larkova IA, Bulgakova VA, Pinelis VG, Gusar VA, Janin IS. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease. *Allergy.* 2016; 71 (S102): 300–301. DOI: 10.1111/all.12974
33. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O’Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis CA. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (3): 558–568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
34. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103 (6): 451–464. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/1081-1206(10)60259-1
35. Балаболкин И.И., Вотвинычева В.В., Иманалиева Ч.Ф., Гусева Н.В. Атопический дерматит у детей с клеветочной сенсбилизацией. *Педиатрия.* 1992; 2: 11–13.
36. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, Schnitker J, Kapp A. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006; 61 (2): 202–205. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x
37. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (6): 1292–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.054
38. Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G, Canonica GW. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12 (4): 427–433. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354e540.
39. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 530–537. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160.
40. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8 (12): 990–998. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
41. Oldhoff JM, Darsow V, Werfel T, et al. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patient. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141 (3): 290–294. DOI: 10.1159/000095299
42. Simon D, Ho’sli S, Kostylnina G, Yawalkar N, Simon YU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 122–128. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.016.
43. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, et al. Dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 130–139. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768.
44. Rozenblit M, Suarez-Farinas M, Shemer A, et al. Residual genomic profile after cyclosporine treatment may offer insights into atopic dermatitis reoccurrence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 955–957. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.024
45. Wang WL, Li HY, Zhang MS, Gao PS, He SH, Zheng T, Zhu Z, Zhou LF. Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic diseases. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160: 18–26. DOI: 10.1159/000341665
46. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Кудрявцева А.В., Ларькова И.А., Булгакова В.А., Ксензова Л.Д., Кувшикова Е.Д. Атопический дерматит. В кн.: *Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: Руководство для врачей.* И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, ред. М.: «Медицинское информационное агентство», 2011: 136–172.
47. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101 (5): 508–516. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60290-6
48. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *AD. Front. Microbiol.* 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507
49. Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. и др. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях. *Аллергология и иммунология.* 2011; 12 (2): 196–198.
50. Иммунотерапия: Руководство для врачей. Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов, ред. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2011: 672.
51. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерпия детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология.* 2006; 3 (5): 22–29.
52. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387: 1109–1122. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(15)00149-X