

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

И.И. Балаболкин¹, В.А. Булгакова¹, Т.И. Елисеева²

¹ ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО ННГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

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

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

IMMUNOPATHOGENESIS AND MODERN POSSIBILITIES OF TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

I.I. Balabolkin¹, V.A. Bulgakova¹, T.I. Eliseeva²

¹ FSAI «National Scientific and Practical Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

The article discusses the immunological aspects of pathogenesis and treatment of atopical dermatitis (AtD) in children. It shows the importance of genetically determined Th2-immune response in the development of the disease. 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: atopical 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.

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 имму-

нологии согласительном документе (с последующими дополнениями, новыми положениями) АтД определяется как хроническое воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с комплексным процессом, включающим взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды, дефектов барьерной функции кожи и иммунологического 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, плазмоцитоидные 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 IL-12, вызывающего преобладание Th1-клеточного ответа.

Плазмоцитоидные дендритные клетки продуцируют интерферон- α (IFN- α). Эти клетки снижают продукцию IL-1 и способствуют развитию Th2-иммунного ответа.

Клетки Лангерганса составляют 2–4% от всех эпидермальных клеток, они поглощают проникающие 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 активация их сопровождается последующей эпикутанной сенсибилизацией.

Кератиноциты способны синтезировать и секретировать различные соединения, участвующие в реализации иммунного ответа. При воздействии аллергена эти клетки продуцируют IL-1 α , IL-1 β , IL-10, IL-12, IFN- γ , фактор некроза опухоли α (TNF- α), нейропептиды, простагландин E2 и D2 (PGE2 и PGD2) [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 (β -дефензины, кателицидины, SIgA, лизоцим, лактоферрин, α - и β -интерфероны, IL-1) 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 Толл-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.

Сведения об авторах:

Балаболкин Иван Иванович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, email: balabolkin.ivan@yandex.ru.

Булгакова Вилля Ахтямовна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, email: irvilbulgak@mail.ru.

Елисеева Татьяна Ивановна – д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, email: eliseevati@yandex.ru.

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 IL-2, 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 макрофагов), 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 В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2 типу. Возникновение воспаления кожи при АтД является следствием активации аллергенспецифических CD4 2-го типа клеток (Th2-лимфоцитов) в дерме [3, 5]. Аллергенспецифические Th2-лимфоциты продуцируют IL-4, индуцирующий повышение продукции IgE, и IL-5, 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 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 аллергены осуществляют его процессинг. Активированные дендритные клетки мигрируют в регионарные лимфоузлы и стимулируют дифференцировку Т-клеток в аллерген-реактивные (сенситизированные) Th2-лимфоциты. Последующее связывание причинно-значимых аллергенов со специфическими IgE на поверхности лангергансов-ских клеток, тучных клеток, базофилов, вызывает высвобождение медиаторов и провоспалительных цитокинов.

При острых воспалениях в коже доминируют Th2-лимфоциты, продуцирующие IL-4, IL-13, меньше увеличено содержание IL-5. При хроническом АтД обнаруживается 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: IFN-γ, IL-5, IL-12, 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 специфических 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 не-IgE-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 IL-4 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 не-IgE-опосредованным АтД обнаруживают высокое содержание IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови, нормальные уровни общего IgE и отсутствие в ней специфических IgE [11].

Фиксация на поверхности клеток Лангерганса аллерген-специфических IgE и последующее взаимодействие их с причинно-значимыми аллергенами вызывает активацию этих клеток, повышает синтез ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), 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 Е-селектинов. CLA экспрессируется на Th1-клетках в ходе дифференцировки и может быть индуцирован на Th2-лимфоцитах бактериальными суперантигенами и IL-12.

Гиперпродукция IgE и выраженность эозинофилии при АтД ассоциируется с экспрессией Th2 типа цитокинов. Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, активирующие В-лимфоциты, в то время как Th1-лимфоциты продуцируют IL-2, IFN- γ и TNF- α . На формирование Th2 фенотипа стимулирующее влияние оказывает IL-12, синтезируемый клетками Лангерганса, кератиноцитами и эозинофилами. IL-4 и IL-10, синтезируемые Th2-лимфоцитами, а также PGE2 ингибируют продукцию IFN- γ , 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 IFN- γ над синтезом IL-4 при сохранении высокого уровня IL-5 и IL-13. В пораженной коже больных с хроническим течением АтД воспалительная инфильтрация преимущественно обусловлена Th1-лимфоцитами.

В патогенезе АтД 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 (Fc ϵ RI) 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, IL-1, IL-8 и гистамин-высвобождающий фактор. Т-лимфоциты через синтезируемый ими гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) повышают способность базофилов крови высвобождать гистамин. Тучные клетки на своей поверхности экспрессируют H1-, H2- и H4-рецепторы. Антагонисты H4-рецепторов влияют на хемотаксис Th2-лимфоцитов, способствуют разрешению острого аллергического воспаления через ингибирующее действие IL-31 [12].

Эозинофилы участвуют в развитии как IgE-опосредованной, так и не-IgE-опосредованной АтД, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и в поддержании аллергического воспаления. У пациентов с АтД часто выявляется эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ЕСР). Т-лимфоциты посредством продукции IL-3, IL-5 и GM-CSF обладают способностью активировать эозинофилы. Клетки Лангерганса и тучные клетки через IL-1, IL-5 и GM-CSF способствуют проникновению эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим

действием, что может быть одной из причин более тяжелого течения АтД.

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

Возможно участие аутоиммунных реакций в развитии АтД. 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].

Существенное значение в патогенезе АтД имеют изменения в системе Т-регуляторных (Treg) клеток. Treg клетки характеризуются фенотипом CD4⁺CD25⁺ и контролируются фактором транскрипции FoxP3 [16]. Стимулированные Treg или Treg типа 1 клетки секретируют IL-10 с или без трансформирующего росткового фактора 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 АтД были обнаружены IL-10 секретирующие Treg-клетки 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 IL-10, IL-19, IL-20, IL-21, IL-24, IL-26, IL-17, IL-17A, IL-17E, IL-17C, субсемейство IL-28F, IL-28D, IL-29, синтезируемые лимфоцитами и другими клетками иммунной системы, способны регулировать синтез IgE и в последующем оказывать существенное влияние на формирование аллергических болезней, в том числе и АтД [19].

IL-21 является провоспалительным цитокином, рецепторы к которому экспрессируют Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры. IL-21 избирательно регулирует синтез IgG1 и IgG3 В-лимфоцитами, кооперирует с IL-4 в регуляции синтеза иммуноглобулинов других изотипов и участвует в регуляции созревания и дифференцировки В-лимфоцитов. IL-25 (IL-17E), относящийся к семейству IL-17, обладает способностью усиливать экспрессию генов IL-4, IL-5, IL-13, увеличивать синтез IgE и IgG1 и количество эозинофилов. IL-17A и IL-17F, 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 АтД [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 не-IgE-опосредованным АтД: в первой группе пациентов было отмечено увеличение экспрессии IL-4, IL-5, IL-13, во второй группе имело место выраженное увеличение экспрессии IL-5 при небольшом увеличении IL-13 и отсутствии увеличения экспрессии IL-4, что свидетельствует об участии атопии в формировании IgE-опосредованного АтД и вероятном участии клеточного типа реакции в развитии не-IgE-опосредованного дерматита [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 акти-

вированными Т-клетками и дендритными клетками при обострении АтД, реактивной гиперплазией эпидермиса [25].

У больных с IgE опосредуемым АтД отмечается селективное распространение Th2-клеток в кожном периваскулярном пространстве. Обострение атопического дерматита 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 IL-4, IL-5 и IL-13 [4, 27]. В то же время, в отличие от Th2-клеток, ILC2 могут активироваться и без аллергенспецифической активности, для их активации достаточно лишь повреждения эпителия, воздействия 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 супрессор/цитотоксических клеток и их функции;
- повышение экспрессии CD23 мононуклеарными клетками;
- хроническая активация макрофагов с повышением секреции GM-CSF, PGE2, IL-10;
- экспансия Th2-клеток, секретирующих IL-4 и IL-5;

- снижение количества Th1-клеток, секретирующих IFN- γ ;
- увеличение количества рецепторов для IL-2;
- 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 филагтрина (FLG), нарушением метаболизма кожи, возникшим аллергическим кожным воспалительным процессом [30]. Пациенты с мутациями, приводящими к потере функции филагтрина, демонстрируют усиление экспрессии IL-1 в роговом слое кожи и первый тип реакции на стресс – интерферон-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 атопического дерматита 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

активирует 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 IL-10 регуляторные В-клетки в процессе АСИТ способствуют развитию толерантности за счет супрессии Т-клеток, снижения продукции специфических IgE и индукции синтеза IgG4. АСИТ нацелена на клетки 2 типа, включающие Th2-клетки, IL2-клетки и цитотоксические Т-клетки 2 типа, продуцирующие IL-4, IL-5 и IL-13 цитокины, активирующие тучные клетки, эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин IgE [33].

При атопических болезнях, в том числе атопическом дерматите, АСИТ может проводиться клещевыми, пылевыми аллергенами и аллерговакцинами, 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-опосредуемого 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 эффективным 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 бронхиальной астмы (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 было отмечено снижение уровня общего IgE, повышение уровня IgG. У 3 детей на фоне АСИТ было отмечено обострение сопутствующего аллергического ринита и у 1 ребенка возник зуд кожи. У 1 ребенка специфическая иммунотерапия была приостановлена и возобновлена после снятия обострения АтД. Показана терапевтическая эффективность АСИТ аэроаллергенами при АтД, при этом было отмечено снижение индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis Severity Index) и количества используемых для лечения топических глюкокортикостероидов [36–38].

Таргетная терапия является новым направлением в терапии аллергических больных, 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 плацебо контролируемом исследовании не было достигнуто значимого клинического эффекта его применения при лечении АтД [40]. Более эффективным лечение омализумабом может быть при IgE-опосредуемом (extrinsic) АтД.

Неэффективной оказалась терапия моноклональными антителами против IL-5 (препарат меполизумаб): по данным постановки patch test при АтД, было отмечено только небольшое уменьшение отдельных симптомов и снижение уровня эозинофилов [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 IL-4 и IL-13. Эффективность его была доказана контролируемыми исследованиями при сочетании 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 циклоспорином 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 атопического АтД, торпидным к общепринятой фармакотерапии. Иммуносупрессивное действие циклоспорина А связано с вызываемым им снижением активности Th2-лимфоцитов и ингибированием секреции провоспалительных медиаторов иммунного ответа: подавлением секреции IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ , TNF- α , снижением продукции IL-3, IL-4 тучными клетками и IL-6 моноцитами. На фоне лечения циклоспорином А постепенно уменьшаются зуд кожи, гиперемия и инфильтрация кожи, 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 доказа-

тельств. 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, причём 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].

Иммуномодулирующая 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 явилась основанием для поиска иммуномодуляторов, направленно снижающих активность Th2-клеток и повышающих активность Th1-клеток [49]. Большинство сведений в этом направлении получено российскими исследователями [50]. Наши собственные исследования показали эффективность иммунофармакопрепаратов у таких пациентов: применение ликопида, галавита, полиоксидония способствует устранению бактериальной инфекции и более быстрому достижению ремиссии АтД у детей при продолжении патогенетической терапии [11, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит – 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-опосредованный АтД. Не-IgE-опосредованный дерматит ассо-

цируется с клеточными формами гиперчувствительности. С учетом современных сведений об иммунопатогенезе болезни представлены данные об эффективности при АтД аллерген-специфической иммунотерапии, перспективности проведения таргентной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, эффективности иммуносупрессивной терапии при тяжелых резистентных к традиционной фармакотерапии формах атопического дерматита и иммуномодулирующей терапии при осложненном инфекцией течении болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ring J. *Atopic Dermatitis*. Berlin. Springer Verlag. 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-22243-1.
2. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 279–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.
3. 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* / C.A. Akdis, M. Akdis, T. Bieber et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118, № 1. P. 152–169. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.045.
4. *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* / A. Muraro, R.F. Jr. Lemanske, P.W. Hellings et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, № 5. P. 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
5. *Advances in mechanisms of asthma, allergy and immunology in 2010* / Broide D.H., Finkelman F., Bochner B.S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127, № 3. P. 689–695. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.027.
6. Streilein J.W. *Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions* // *J. Invest. Dermatol.* 1983. Vol. 80 (Suppl), 12s–16s.
7. Ono S., Kabashima K. *Proposal of inducible skin-associated lymphoid tissue (iSALT)* // *Exp. Dermatol.* 2015. Vol. 24. P. 630–631. DOI: 10.1111/exd.12716.
8. Guttman-Yassky E., Nograles K., Krueger J.G. *Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 1420–1432.
9. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите / Елисюткина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н. и др. // *Рос. аллергол. журн.* 2015. № 1. С. 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. Vol. 92, № 1. P. 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. Т. 92, № 3. С. 6–13.
12. Huang J.F., Thurmond R.L. *The new biology of histamine receptors* // *Curr. Allergy. Asthma Rep.* 2008. Vol. 8, № 1. P. 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*. 1999. 113(4); 628–634. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00720.x>.
14. *Autoallergy: a pathogenic factor in atopic dermatitis* / Valenta R., Seiberler S., Natter S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. Vol. 105, № 3. P. 432–437. DOI: 10.1067/mai.2000.104783.
15. Гервазиева В.Б., Самойников П.В., Сверановская В.В. *Современные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита* // *Рос. аллергол. журн.* 2006. № 3. С. 5–12.
16. *Control of regulatory T-cell by the transcription factor FoxP3* / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi et al. // *Science*. 2003. Vol. 299(5609). 1057–1061. DOI: 10.1126/science.1079490.
17. *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy* / C.A. Akdis, T. Blesken, M. Akdis et al. // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, № 1. P. 98–106. DOI: 10.1172/JCI2250.

18. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin / J.Verhagen, M. Akdis, C. Traidl-Hoffmann et al.//J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117, № 1. P. 176–183.DOI: 10.1016/j.jaci.2005.10.040.
19. Геворкян О.В., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Иммунологические изменения при атопическом дерматите // Рос. аллергол. журн. 2010. № 6. С. 14–19.
20. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP/ V. Soumelis, P.A. Reche, H. Kanzler et al.// Nat. Immunol. 2002. Vol. 3, № 7. P. 673–680. DOI: 10.1038/ni805.
21. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells/ Y.H. Wang, T. Ito, Y.H. Wang et al.// Immunity. 2006. Vol. 24, № 6.P. 827–38.DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.019.
22. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // Рос.аллергол.журнал. 2007. № 1. С. 5–19.
23. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases //J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol. 112, № 2. P. 252–262.
24. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012.Vol. 129, № 4. P. 879–886. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.062.
25. Gittler J.K., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis//J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131, № 2. P. 300–313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.048.
26. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10 / S. Kaesler, T. Volz, Y. Skabytska et al.//J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 134, № 1. P. 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 (IL-4) and IL-13 production // Cytokine. 2015,Sep.Vol.75, № 1. P. 14–24.DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.010.
28. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза / Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В. и др.// Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001. № 3. С. 61–73.
29. Leung D.Y. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention //J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol.105, № 5. P. 860–876.DOI: 10.1067/mai.2000.106484.
30. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365, № 14. P. 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
31. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis / C. Cole, K. Kroboth, N.J. Schurch et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2014.Vol.134, № 1. P. 82–91.DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021.
32. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / Balabolkin I.I., Larkova I.A., Bulgakova V.A. et al.// Allergy. 2016. Vol. 71(S102). P. 300–301.DOI: 10.1111/all.12974.
33. International consensus on allergy immunotherapy / Jutel M., Agache I., Bonini S. et al.// J. Allergy Clin. Immunol. 2015.Vol. 136, № 3. P. 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.Vol. 103, № 6.P. 451–464. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)-60259-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)-60259-1).
35. Атопический дерматит у детей с клещевой сенсибилизацией / Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Иманалиева Ч.Ф. и др.// Педиатрия. 1992. № 2. С. 11–13.
36. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study/ T.1. Werfel, K.Breuer, F.Ruéff et al. // Allergy. 2006. Vol. 61, № 2. P. 202–205.DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x.
37. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? / Bussmann C., Böckenhoff A., Henke H. et al. //J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 118, № 6. P. 1292–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.054.
38. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. /

- E.Compallati, A.Rogkakou, G.Passalacqua et al.// *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12, № 4. P. 427–433. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354e540.
39. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study / L.E. Sheinkopf, A.W. Rafi, L.T. Do et al.// *Allergy Asthma Proc.* 2008. Vol. 29.530–7. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160.
 40. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study/ P.M. Heil, D.Maurer, B.Klein et al.// *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010. Vol. 8, № 12. P. 990–998. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07497.x.
 41. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patient / J.M.Oldhoff, V.Darsoz, T. Werfel et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006. Vol.141, № 3. P. 290–294.DOI: 10.1159/000095299.
 42. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema / D. Simon, S. Hösli, G. Kostylina et al.// *J. Allergy Clin Immunol.* 2008.Vol. 121 P. 122– 128. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.016.
 43. Dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis/ L.A. Beck, D. Thaci, J.D. Hamilton et al. // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 130–139. DOI: 10.1056/NEJMoa1314768.
 44. Residual genomic profile after cyclosporine treatment may offer insights into atopic dermatitis reoccurrence/ M.Rozenblit, M.Suarez-Farinas, A. Shemer et al. // *J. Allergy Clin.Immunol.* 2014, Oct.Vol. 134, № 4. P. 955–957.DOI:10.1016/j.jaci.2014.05.024.
 45. Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic diseases/ W.L.Wang, H.Y. Li, M.S. Zhang et al.// *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P. 18–26.DOI:10.1159/000341665.
 46. Атопический дерматит / Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н, Кудрявцева А.В. и др. С.136–172. В кн.: Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: руководство для врачей /под ред. Балаболкина И.И., Булгаковой В.А. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 264 с.
 47. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / S.K.Michail, A.Stolfi, T.Johnson et al.// *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2008.Vol. 101, № 5. P. 508–516.DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60290-6.
 48. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview / I.A. Rather, V.K. Bajpai, S. Kumar et al. // *Front Microbiol.* 2016. № 7. P. 507. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00507.
 49. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунонезависимых заболеваниях / А.В. Караулов, О.В. Калюжин, И.В. Евсегнеева и др. // *Аллергология и иммунология.* 2011.Т. 12, № 2. С. 196–198.
 50. Иммунотерапия: руководство для врачей /под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2011. 672 с.
 51. Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями // *Педиатрическая фармакология.* 2006. Т. 3, № 5. С. 22–29.
 52. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet.* 2016. Vol. 387.P. 1109–1122. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X). ■