

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 2 (61), июнь 2020 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант Заместитель научного консультанта

Р.Я. Мешкова
С.С. Масальский

Редакционная коллегия

Э.Б. Белан – Волгоград	Н.В. Малюжинская – Волгоград
Р.А. Беловолова – Ростов-на-Дону	Т.П. Маркова – Москва
О.В. Борисова – Самара	Н.Б. Мигачёва – Самара
Е.А. Бородулина – Самара	Д.Б. Мунблит – Москва, Лондон
В.А. Булгакова – Москва	Д.Ю. Овсянников – Москва
А.В. Жестков – Самара	А.Н. Пампура – Москва
О.В. Зайцева – Москва	Д.В. Печуров – Самара
И.Н. Захарова – Москва	В.А. Ревякина – Москва
А.В. Караулов – Москва	Г.И. Смирнова – Москва
И.В. Кондратенко – Москва	Р.Ф. Хакимова – Казань
Н.Г. Короткий – Москва	М.А. Хан – Москва
И.М. Корсунская – Москва	А.А. Чебуркин – Москва
А.В. Кудрявцева – Москва	Э.В. Чурюкина – Ростов-на-Дону
Л.В. Лусс – Москва	М.А. Шевцов – Санкт-Петербург, Мюнхен
Т.Г. Маланичева – Казань	М. Шурин – Питтсбург

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.06.2020 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 61 • Number 2 • June 2020

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant Deputy Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*
Masalskiy Sergey S., *Moscow, Russia*

Editorial Board

Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i>
Belovolova Rozaliya A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i>
Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i>	Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>
Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i>
Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i>	Munblit Daniil B., <i>Moscow, London</i>
Chebурkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i>	Ovsiyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i>
Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i>
Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i>	Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i>
Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i>	Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i>
Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i>	Shevtsov Maxim A., <i>St. Petersburg, Munich</i>
Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i>	Shurin Michael, <i>Pittsburgh, USA</i>
Korotky Nikolay G., <i>Moscow, Russia</i>	Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i>
Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i>	Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>
Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i>
Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ АДАИР:
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ – ОБНОВЛЕНИЕ 2019
(КРАТКАЯ ВЕРСИЯ)

ЧАСТЬ 2.

*Ю.С. Смолкин, И.И. Балаболкин, И.А. Горланов, Л.С. Круглова, А.В. Кудрявцева,
Р.Я. Мешкова, Н.Б. Мигачева, Р.Ф. Хакимова, А.А. Чебуркин, Е.А. Куропатникова,
Н.А. Лян, А.В. Максимова, С.С. Масальский, О.Ю. Смолкина*

4

ОБЗОР

ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: АКЦЕНТ НА ДУПИЛУМАБ

Ю.С. Смолкин, С.С. Масальский, О.Ю. Смолкина

27

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, И.В. Баринов

41

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

CONSENSUS DOCUMENT APAIR:
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN – UPDATE 2019
(SHORT VERSION)

PART 2.

*Y.S. Smolkin, I.I. Balabolkin, I.A. Gorlanov, L.S. Kruglova, A.V. Kudryavtseva,
R.Y. Meshkova, H.B. Migacheva, R.F. Khakimova, A.A. Cheburkin, E.A. Kuropatnikova,
N.A. Lyan, A.V. Maksimova, S.S. Masalskiy, O.Y. Smolkina*

4

REVIEW

THE APPLICATION OF THE BIOLOGICAL TREATMENT
IN ATOPIC DERMATITIS: FOCUS ON DUPILUMAB

Y.S. Smolkin, S.S. Masalskiy, O.Y. Smolkina

27

ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL PARALLELS
IN CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN

G.A. Makovetskaya, O.V. Borisova, L.I. Mazur, I.V. Barinov

41

Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия)

Часть 2.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10004

Ю.С. Смолкин^{1,2,11}, И.И. Балаболкин^{1,3}, И.А. Горланов⁴, Л.С. Круглова⁵, А.В. Кудрявцева^{1,6},
Р.Я. Мешкова^{1,7}, Н.Б. Мигачева^{1,8}, Р.Ф. Хакимова^{1,9}, А.А. Чебуркин^{1,10}, Е.А. Куропатникова^{1,11},
Н.А. Лян^{1,6}, А.В. Максимова^{1,11}, С.С. Масальский^{1,11}, О.Ю. Смолкина^{1,11}

¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва;

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва;

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва;

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск;

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов;

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань;

¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва;

¹¹ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва.

Атопический дерматит (АД) является диагнозом с четкими критериями, описанными Hanifin & Rajka. При несоответствии клинической картины или торпидном течении АД необходимо дифференцировать с генетическими синдромами с нарушением эпидермального барьера, метаболическими заболеваниями, инфекциями кожи, псориазом и др. Кожные инфекции при диагностическом поиске должны рассматриваться в первую очередь.

Основой терапии АД являются наружные противовоспалительные препараты, элиминация аллергенов и неаллергических триггеров и уход за кожей. Данной терапии достаточно для большинства пациентов.

Системная терапия дерматита назначается при неэффективности наружных средств: для купирования воспаления стероиды применяются короткими курсами (до 1 недели). При необходимости длительной терапии предлагается рассмотреть возможность использования дупилумаба (анти-IL4) и циклоспорина А.

Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, вице-президент АДАИР

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: smolking@df.ru

For correspondence:

Yury S. Smolkin, doctor of medical sciences, professor of Department of Clinical Immunology and Allergology Academy of postgraduate educational under FSBU FSCC of FMBA, vicepresident APAIR

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Address: 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

E-mail: smolking@df.ru

Антигистаминные могут рассматриваться в качестве препарата для купирования зуда в первые дни заболевания. При достаточном эффекте от наружных противовоспалительных препаратов применение антигистаминов не требуется.

Исключение причинных пищевых аллергенов ведет к быстрой ремиссии заболевания. Основной смесью для вскармливания детей с аллергией на белок коровьего молока признается глубокий гидролизат, в тяжелых случаях необходимо рассмотреть аминокислотные формулы. Неспецифические гипоаллергенные диеты снижают качество жизни больных и не должны применяться на длительный срок.

В период ремиссии важно обеспечить уход за кожей и регулярное применение эмолентов, а также провести комплекс мер по элиминации причинных аллергенов из окружения пациента.

Специфическая иммунотерапия может быть рекомендована пациентам только при доказанной роли аллергена в развитии обострения и при сочетании АД с аллергическим риноконъюнктивитом и астмой.

Вакцинация рекомендована в период полной или частичной ремиссии АД, при отсутствии анафилаксии на компоненты вакцины.

Тяжелые формы АД могут быть поводом для проведения медико-социальной экспертизы у детей и давать право на домашнее обучение.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, руководство, АДАИР.

Для цитирования: Смолкин ЮС, Балаболкин ИИ, Горланов ИА, Круглова ЛС, Кудрявцева АВ, Мешкова РЯ, Мигачева НБ, Хакимова РФ, Чебуркин АА, Куропатникова ЕА, Лян НА, Максимова АВ, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 2. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 61 (2): 4-26, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10004> (In Russ)

Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version)

Part 2.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10004

Y.S. Smolkin^{1,2,11}, I.I. Balabolkin^{1,3}, I.A. Gorlanov⁴, L.S. Kruglova⁵, A.V. Kudryavtseva^{1,6},
R.Y. Meshkova^{1,7}, H.B. Migacheva^{1,8}, R.F. Khakimova^{1,9}, A.A. Cheburkin^{1,10}, E.A. Kuropatnikova^{1,11},
N.A. Lyan^{1,6}, A.V. Maksimova^{1,11}, S.S. Masalskiy^{1,11}, O.Y. Smolkina^{1,11}

¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow;

² Academy postgraduate education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow;

³ National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg;

⁵ Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow;

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk;

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov;

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan;

¹⁰ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

¹¹ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», L.t.d, Moscow.

Atopic dermatitis (AD) is a diagnosis with precise criteria described by Hanifin & Rajka. A differential diagnosis should be considered at the discrepancy of the symptoms or torpid eczema. The list of diseases is genetic syndromes with the impaired epidermal barrier, metabolic diseases, skin infections, psoriasis and others. Skin infections in the diagnostic search should be considered the first time.

The basis of therapy allergic eczema is the elimination of allergenic and non-allergenic triggers, topical steroids and inhibitors calcineurin with uses of emollients in the skincare process. This therapy is sufficient for most patients.

Systemic therapy of dermatitis consists of short courses of steroids (up to 1 week) with the ineffectiveness of external preparation. If long-term therapy is necessary, it is proposed to consider the possibility of prescribing dupilumab and cyclosporin A. Antihistamines can be considered as a drug for stopping itching in the early days of the disease. With a sufficient effect of external anti-inflammatory drugs, the use of antihistamines is not required.

Exclusion of culpable food allergens leads to rapid remission of the disease. Non-specific hypoallergenic diets reduce the quality of life of patients and should not be used for a long time. The main formula for feeding children with allergies to cow's milk protein is extensively hydrolysed formula. The amino acid-based formula is reserved for severe cases.

During the period of remission, it is important to provide skincare and regular use of emollients, as well as a complex to eliminate causative allergens from the patient's environment.

Specific immunotherapy can be recommended for patients with a proven role of the allergen in the development of exacerbation AD and with a combination of eczema with allergic rhinoconjunctivitis and asthma.

Key words: atopic eczema, atopic dermatitis, children, guideline, APAIR.

For citation: Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, Kruglova LS, Kudryavtseva AV, Meshkova RY, Migacheva HB, Khakimova RF, Cheburkin AA, Kuropatnikova EA, Lyan NA, Maksimova AV, Masalskiy SS, Smolkina OY. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version) part 2. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 4-26, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10004> (In Russ)

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

1. При наличии дерматита следует установить наличие зуда на момент осмотра или в анамнезе. Отсутствие зуда — повод рассмотреть другие диагнозы.
2. Кроме зуда, необходимо наличие не менее 2-х главных критериев (см. критерии J. Hanifin & G. Rajka).
3. При установленном диагнозе «атопический дерматит» необходимо выявить аллергенные и неаллергенные триггеры заболевания.
 - Для установления аллергенных триггеров целесообразно использовать данные анамнеза и результаты элиминационно-провокационных пищевых тестов. Данные кожных тестов и определение специфических IgE к аллергенам пищи имеют вспомогательное значение, и они обязательно должны быть подтверждены провокационными тестами.
 - Неаллергенные триггеры выявляются с помощью анамнеза и провокационного тестирования.
 - Химические раздражители подтверждаются с помощью кожных аппликационных тестов.
4. Типичными возбудителями инфекционных осложнений при АД является кокковая флора (в т.ч. *S. aureus*), *Candida*, вирусы герпеса.
5. При подозрении на сопутствующую атопическому дерматиту бактериальную инфекцию кожи и наличии системных проявлений инфекции, а также при неэффективности сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и стероидов необходимо провести микробиологическое исследование с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

ВСТУПЛЕНИЕ

Во второй части обзорной статьи будут рассмотрены вопросы дифференциального диагноза и терапии атопического дерматита у детей.

Диагноз «Атопический дерматит» (АД) является клиническим. Диагностические критерии описаны Hannifin J. & Rajka G. 40 лет назад и стали классическими. Сложность заключается в том, что

при АД наблюдается истинный полиморфизм сыпи— симптомы поражения кожи, свойственные АД, встречаются при ряде кожных болезней, а также метаболических, неопластических и иммунодефицитных состояний.

При первичной постановке диагноза дерматита мы предлагаем использовать упомянутые критерии во всех случаях (табл. 1). Диагноз АД устанавливается при наличии 3-х обязательных (один из которых зуд) и 3-х (и более) дополнительных признаков.

Противоречат диагнозу: локализация в подмышечных впадинах, складках у младенцев, волосяной части головы (характерна для себорейного дерматита); исключительное поражение промежности (кандидоз, ирритантный дерматит).

В случае нетипичной морфологии сыпи или слабом ответе на топические стероиды в первую очередь должно быть рассмотрено сочетание атопического дерматита с инфицированностью *S. aureus*, герпесом и дерматофитными инфекциями. Инфекционные осложнения АД наблюдаются

Таблица 1. **Обязательные и дополнительные признаки атопического дерматита по J. Hanifin & G. Rajka**

Обязательные признаки	Дополнительные признаки
<ul style="list-style-type: none"> • зуд • типичная морфология и локализация: у детей полиморфная сыпь с мокнутием и преимущественным поражением лица и сгибов; у взрослых лихенизация и расчесы на сгибательных поверхностях • хроническое рецидивирующее течение • атопия в анамнезе или отягощенная по атопии наследственность 	<ul style="list-style-type: none"> – ксероз (сухость кожи) – вульгарный ихтиоз – реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами – повышенный уровень сывороточного IgE – начало заболевания в раннем детском возрасте – частые инфекционные поражения в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета – локализация кожного процесса на кистях и стопах – хейлит – экзема сосков – конъюнктивит – складки Денье-Моргана (суборбитальные складки) – кератоконус (коническое выпячивание роговицы) – передние субкапсулярные катаракты – белый дермографизм

В реальной педиатрической практике целесообразно придерживаться алгоритма диагностики дерматита и тщательно оценивать возраст дебюта, локализацию и морфологию сыпи.

Возраст дебюта: АД наиболее часто начинается до года. При возникновении высыпаний ранее 6 недель вероятен себорейный дерматит; при иммунодефицитных состояниях встречается ранний дерматит с упорным течением, нарушением роста, анемией, тромбоцитопенией. При дебюте после 5 лет необходимо исключить инфекционный дерматит, чесотку, контактно-аллергический дерматит.

Типичная локализация: для АД характерна симметричная сыпь с поражением разгибательных областей конечностей у младенцев и складок в старшем возрасте, локализация на щеках и туловище, с расчесыванием и зудом, формированием мок-

почти у 80% детей, что связано с особенностями эпидермального барьера у пациентов.

В случае неэффективности лечения первой линии важно пересмотреть диагноз для того, чтобы быть уверенным в том, что у больного действительно имеет место атопический дерматит, а недостаточная эффективность терапии связана только с высокой степенью тяжести заболевания или с воздействием триггеров. Во всех случаях упорного течения дерматита, резистентного к лечению, при наличии глубокого уплотнения кожи, геморрагического характера высыпания, длительного мокнутия необходима консультация дерматолога для дифференциального диагноза и решения вопроса о биопсии кожи.

Настораживающими признаками, противоречащими диагнозу АД и связанными с необходи-

мостью дополнительных клинических исследований, являются:

- тяжелое и обширное поражение кожи, начавшееся с рождения (генетические синдромы),
- рецидивирующие и тяжело протекающие бактериальные инфекции (абсцессы, лимфадениты, пневмония),
- скелетные нарушения, задержка роста, формирования зубов, волос,
- стойкая эозинофилия крови (абсолютное количество эозинофилов > 1000 клеток/мкл),
- высокий суммарный IgE (> 2000 МЕ/мл).

Основные нозологии, с которыми приходится дифференцировать АД представлены в таблице 2.

ние прорезывания зубов, скелетные нарушения (сколиоз, переломы). Характерен торпидный к терапии эозинофильный дерматит с воспалительными папулами и пустулами с раннего возраста. Инфекционный синдром на коже представлен холодными абсцессами, фолликулитом, сыпью в интертригинозных областях. Из мест поражения выделяются *Streptococcus* и *Haemophilus*, реже грамм-отрицательные бактерии [1, 2, 3].

Аутосомно-рецессивный гипер-IgE-синдром (дефицит DOCK8) — комбинированный иммунодефицит с выраженной вирусной восприимчивостью. Проявляется сыпью, которая обычно более выражена, чем при типичном АД. Заболевание

Таблица 2. *Заболевания для проведения дифференциально-диагностического поиска при сомнении в диагнозе атопического дерматита*

Иммунодефициты	AD гипер-IgE (синдром Джоба), AR гипер-IgE Дефицит PGM3, синдром Wiskott — Aldrich, IPEX синдром, синдром Омена, синдром Di George
Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера	Вульгарный ихтиоз, синдром Нетертона, пилинг-синдром типа В, SAM-синдром
Метаболические заболевания	Наследственные нарушения обмена триптофана, фенилкетонурия, энтеропатический акродерматит
Инфекция и инвазия	Кандидоз гладкой кожи, простой пузырьковый лишай (простой герпес), чесотка
Дерматиты	Контактный интертригинозный дерматит, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, монетовидная экзема
Другие заболевания	Детская почесуха (строфулюс), псориаз, розовый лишай Жибера, красный плоский лишай, лангергансоклеточный гистиоцитоз

НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Существует несколько первичных иммунодефицитных заболеваний, которые могут быть расценены как АД.

Аутосомно-доминантный гипер-IgE (синдром Джоба) — (мутация STAT3, встречаемость 1:1 млн) характеризуется повышением IgE > 2000 МЕ/мл или 10 возрастных норм с эозинофилией крови. В клинической картине синдрома: частые синопульмональные инфекции, стафилококковые абсцессы кожи, суставов. Дети имеют грубые черты лица (широкий нос, подбородок, выпуклый лоб), наруше-

нередко осложняется рецидивирующей вирусной инфекцией (простой герпес, папилломавирусная инфекция, контагиозный моллюск). В обследовании высокий уровень IgE, эозинофилия, часто снижение IgM и лимфопения [2, 3]. Может сочетаться с астмой и пищевой аллергией, но синопульмональные инфекции, поражения скелета и лица встречаются реже. У пациентов повышенный риск развития карциномы кожи. Заболевание существенно не влияет на продолжительность жизни.

Дефицит PGM3 — врожденное нарушение гликозилирования, приводящее к фенотипу гипер-

IgE, с необычными особенностями, включая неврологические и скелетные аномалии, увеличение клеток Th17, отмечается экземоподобная сыпь.

Синдром Вискотта — Олдрича (Мутация WAS) — редкое X-сцепленное рецессивное заболевание с варибельным клиническим фенотипом. Характерная триада признаков: иммунодефицит, тромбоцитопения, экзематозные высыпания на коже. Клиническая картина дерматита с первых месяцев жизни соответствует клинике упорного АД. Дополнительно наблюдаются носовые кровотечения, петехиальная сыпь на теле, склонность к бактериальным инфекциям, импетиго. В более старшем возрасте присоединяются аутоиммунные болезни: гемолитическая анемия, церебральный васкулит, артриты. У подростков в 10–20% встречаются злокачественные опухоли, неходжкинская лимфома. Нередко у пациентов имеются другие IgE-опосредованные аллергические заболевания, такие как крапивница, пищевая аллергия и астма. В лабораторном обследовании тромбоцитопения 20–80 тыс. в мм³, эозинофилия [4, 5, 6].

Синдром Омен — заболевание представляет собой тяжелый комбинированный иммунодефицит с аутосомно-рецессивным наследованием. Симптомы появляются с рождения. Поражение кожи проявляется генерализованной эритродермией с экзематозными высыпаниями. Отмечается лимфаденопатия и диффузная алопеция с отсутствием бровей и ресниц [1].

ВРОЖДЕННЫЕ СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Большая группа заболеваний, требующих дифференциального диагноза с АД (табл. 3).

Вульгарный ихтиоз — гетерозиготные формы часто встречаются в популяции (1/250–1/1000), но не диагностируются. При гомозиготном варианте наблюдается более тяжелое течение. Клинические проявления вульгарного ихтиоза при рождении отсутствуют. Дебют после трех месяцев жизни, до 2 лет обычно отмечают сухость, с пубертатного периода выявляют 3 типичных признака: отрубевидное шелушение (кроме складок), фолликулярный гиперкератоз на разгибателях конечностей, огрубение и повышенную складчатость кожи ладоней и подошв (гиперлинеарность кожи ладоней и подошв). Отмечается четкая сезонность с ухудшением зимой. Частота аллергических заболеваний (ринит, астма, дерматит) при ихтиозе повышена [7].

Синдром Нетертона (Netherton syndrom) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание (1:50 000–1:200 000), при котором наблюдается сочетание ихтиоза со структурными аномалиями волосяного стержня, атопией, гипер-IgE, эозинофилией и задержкой психомоторного развития [8]. Дебют ранний — появление изменений на коже внутриутробно или в первые недели жизни. При рождении (часто недоношенность) может отмечаться генерализованная эритродермия, напоминающая пластинчатый ихтиоз или врожденную ихтиозиформную эритродермию. Фенотип «коллоидного ребенка» обычно не наблюдается. В дальнейшем появляется картина линейного огибающего ихтиоза в виде мигрирующих полициклических и серпигиозных эритематозных бляшек с ободком шелушения по периферии. Характерна специфическая аномалия волосяного стержня, называемая Trichorexis invaginata (по типу «бамбуковой палки»), выявляемая при дерматоскопии. Атопия у пациентов с синдромом Нетертона про-

Таблица 3. Дифференциальный диагноз АД. Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера

Синдром	Ген	Первичный дефект
Вульгарный ихтиоз	FLG	Трансэпидермальная потеря воды и нарушение проницаемости барьера для агентов
С-м Нетертона	SPINK5	Активация сериновых протеаз
Пилинг-синдром. Тип В	CDSN	Снижение межклеточной адгезии
SAM-синдром	DSG1	Снижение межклеточной адгезии

является в виде АД, бронхиальной астмы и тяжелой пищевой аллергии.

Пилинг-синдром — при этом синдроме имеется полная потеря экспрессии корнеодесмозина из-за мутаций в гене CDSN. Отмечается диффузное ихтиозиформное и эритродермическое состояние кожи с ассоциированным тяжелым зудом и атопией.

SAM-синдром. При данном синдроме отмечается снижение межклеточной адгезии, что связано с дефицитом десмоглеина-1. Заболевание проявляется тяжелым дерматитом, множественной аллергией с высоким уровнем IgE и метаболическими нарушениями.

РАЗНОРОДНЫЕ ДЕРМАТИТЫ, СХОДНЫЕ С АД

Кроме генетических синдромов, наиболее часто с атопическим дерматитом приходится дифференцировать группу заболеваний, имеющих сходные проявления с АД и разнородный патогенез (табл. 1). Клональные заболевания, кожную Т-клеточную лимфому и лимфоцитарный вариант гиперэозинофильного синдрома, следует исключить у пациентов с диффузным поражением кожи после 5 лет.

Контактный дерматит характеризуется воспалением кожи, возникающим на месте воздействия различных агентов физической или химической природы. Различают простой и аллергический контактный дерматиты. Общими чертами является возникновение воспаления в месте соприкосновения и строгое его соответствие границам воздействия раздражителя. Время появления высыпания составляет от нескольких минут до 2–3 дней. При кратковременном сильном воздействии возникает эритема, пузыри или некроз кожи. При длительном слабом раздражении развивается застойная эритема, инфильтрация и шелушение.

У детей младшего возраста наиболее часто наблюдаются простые контактные («раздражительные») дерматиты вследствие травматического повреждения кожи при плохом уходе. Простой контактный дерматит («интертриго») возникает в ответ на неиммунологические облигатные раздражители физической, химической и биологической природы.

Аллергический контактный дерматит имеет в основе иммунологическую гиперчувствитель-

ность IV (замедленного) типа и возникает при взаимодействии со специфическим раздражителем, к которому организм оказался сенсибилизированным. В качестве триггера могут выступать полноценные белковые аллергены и гаптены: никель, дихроматы, хлорид кобальта и неомицин, парфюмерные субстанции, резины. Клиническая картина аллергического контактного дерматита сходна с экземой. В очагах поражения на фоне эритемы появляются мелкие папулы и микровезикулы, уплотнения, зудящая папулезная сыпь. При прекращении контакта с этиологически значимым фактором аллергический контактный дерматит начинает постепенно регрессировать (в течение 2–4 недель). У детей грудного возраста контактный дерматит на коже часто локализуется в аногенитальной и периоральной областях — при контакте с агрессивными средами экскрементов или с элементами пищи.

Себорейный дерматит — частый случай дерматита у младенцев. Заболевание появляется раньше, чем АД (иногда 1–2 нед.), и разрешается к 4–6 месяцам. В патогенезе сочетание нарушения секреции сальных желез, обмена холестерина и жирных кислот под влиянием гормонов матери, а также избыточной колонизации на коже грибов *Malassezia furfur*. Излюбленная локализация высыпаний — это участки кожи, богатые сальными железами (волосистая часть головы, заушные области, лоб). Голова покрыта желтыми чешуйками. При легкой форме поражены складки, при прогрессировании заболевания краснота и шелушение распространяются на туловище и конечности, а на видимо здоровой коже появляются отсевы пятнисто-папулезных шелушащихся элементов по периферии основных очагов. В тяжелых случаях очаги сливаются, наблюдается мацерация, трещины, нарушение общего состояния. Хороший лечебный эффект от применения кетоконазола подтверждает диагноз и роль *M. furfur* [9, 10].

Бляшечная экзема (нумулярная, монетовидная, микробная) возникает вследствие повышенной сенсибилизации к антигенам кокковой флоры, что приводит к вторичному гранулематозному воспалению. Очаг поражения представляет собой сочную бляшку ярко-розового или синюшного цвета, четко отграниченную от здоровой кожи. Высыпания могут быть единичными и множественными, обычно несимметричными и располагаться на

любом участке тела. Заболевание сопровождается сильным зудом.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Псориаз — хроническое неинфекционное заболевание кожи, проявляющееся в виде ярко-розовой монотипной папулезной сыпи размерами от просяного зерна до крупной бляшки с рыхловатыми чешуйками серебристого цвета. Высыпания симметричные с локализацией на разгибательных поверхностях конечностей и на туловище, с ровными краями и четкими границами. Для заболевания патогномичен симптом «псориатической триады». На голове чешуйки склеиваются кожным салом в плотные чешуеки желтоватого цвета, которые могут выходить с волосистой части на кожу лба и в заушную область. Для детей грудного возраста характерна интритригинозная форма псориаза с излюбленной локализацией в аногенитальной области, в крупных складках и в области пупка в виде резко очерченных бляшек насыщенного розового цвета с гладкой, «лакированной», местами мацерированной поверхностью и трещинами в глубине.

Строфулюс (детская почесуха, папулезная крапивница) — хроническое рецидивирующее заболевание с характерными отечными папуловезикулезными высыпаниями плотноватой консистенции конической формы ярко-розового цвета, до 10 мм в диаметре, на верхушке которых появляются мелкие пузырьки, сопровождающиеся зудом. Сыпь локализуется симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях рук и ног, реже на туловище и лице. Обычно строфулюс возникает после шестого месяца жизни, но наиболее часто он встречается в 2–4 года. Морфологически сыпь представлена отечными папулами плотноватой консистенции конической формы ярко-розового цвета, до 10 мм в диаметре, на верхушке которых появляется мелкий пузырек. После расчесывания на месте пузырька появляется эрозия, при подсыхании которой образуется плотная серозно-геморрагическая корочка, которая может осложняться присоединением вторичной гнойной инфекции после расчесов.

Розовый лишай Жибера — острое незаразное заболевание из группы эритем. Часто возникает после вирусных инфекций с овального, крупного, четкого очага с шелушением в центре. «Материнская бляшка» располагается в области груди,

живота или бедра. Через несколько дней после появления «материнской бляшки» возникает обильная сыпь в виде ярких сочных, розовато-красных или красных с желтоватым оттенком пятен. Они имеют преимущественно овальные очертания и нечеткие, слегка отечные края, а своим длинником расположены параллельно линиям «расщепления кожи». Наиболее обильно сыпь располагается на боковых поверхностях туловища, спине, плечах и бедрах, редко на шее и лице. Для розового лишая характерно своеобразное «нежное» шелушение, напоминающее смятую папиросную бумагу, что создает впечатление украшения (медальона). По периферии пятен определяется розовый венчик без чешуек. У 25–50% больных высыпания сопровождаются зудом кожи. Течение болезни циклическое с тенденцией к самопроизвольному разрешению через 6–8 недель.

Красный плоский лишай — характеризуется симметричными высыпаниями мелких блестящих, красных с фиолетовым оттенком папул полигональной формы, сопровождающихся зудом разной интенсивности, с центральным пупковидным вдавлением, располагающихся преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, боковых поверхностях туловища, ладонях, подошвах, слизистой оболочке полости рта и половых органов. Эффоресценции нередко сгруппированы в виде колец, гирлянд, полудуг, реже наблюдается линейная и зостериформная конфигурация. В активной прогрессирующей стадии отмечается положительный симптом Кебнера. На поверхности узелков после смазывания маслом можно увидеть сетевидный рисунок в виде опаловой нежной сетки светло-белых поверхностных линий и точек («сетка Уикхема»). Ногти часто с продольной исчерченностью и трещинами. Течение болезни хроническое, острое начало наблюдается редко иногда в виде полиморфной сыпи, сливающейся в крупные очаги вплоть до тотальной эритродермии.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса или «Гистиоцитоз Х» — лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) — включает 3 синдрома: Абта — Леттерера — Сиве, Хенда — Шулера — Крисчена и эозинофильную гранулему. Заболевание редкое (3–5 на 1 млн.), начинается между 1 и 4 годами, реже в период новорожденности. Кожа вовлекается в 50–80% случаев. Клиническая картина ЛКГ напоминает клинику себорейного дерма-

тита с поражением кожи волосистой части головы, заушной области, спины, аксиллярной области и промежности. Высыпания представлены милиарными и лентиккулярными буровато-розовыми папулами, нередко сочетаются с петехиальной сыпью, мелкими эрозиями и плотными геморрагическими корочками, после разрешения которых образуются поверхностные рубчики. Дифференциального диагноза с АД требует синдром Абта — Летгерера — Сиве. Он начинается остро на 1–2 году жизни с отставания в физическом развитии. Заболевание начинается с лихорадки до 38–40 °С, появления на волосистой части головы, груди и в межлопаточной области петехий, лихеноидных папул желто-коричневато-серыми чешуйкокорочками. В дальнейшем в центре папул появляется некроз с последующим образованием штампованных рубчиков, мокнутий и сильного зуда. Сыпь может локализоваться также в нижней части живота и на бедрах. Кровоточащие эрозии и язвы чаще всего появляются на слизистой полости рта и в промежности. Может отмечаться гепатоспленомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов (от фасоли до грецкого ореха). В периферической крови выявляются гипохромная анемия с анизо- и пойкилоцитозом, гипохромией, лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево, моноцитоз, тромбоцитопения, увеличенная СОЭ, снижение показателей времени свертывания крови и длительности кровотечения.

Высыпания, появляющиеся после укусов насекомых, обычно несимметричны, чаще возникают на открытых участках кожного покрова, иногда линейно, и сопровождаются отеком окружающих тканей. Элементы сыпи яркие, плотно эластической консистенции, могут иметь место входа (укуса), с выраженным экссудативным компонентом с зудом. Пузырек на поверхности такого элемента наполнен серозным или даже геморрагическим содержимым, может иметь довольно крупные размеры (до 5–7 мм).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наследственные нарушения обмена триптофана. Патологический процесс у младенцев локализуется на лице (при интактном носогубном треугольнике), на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах. Наблюдаются: гиперемия, отечность, везикулы, мокнутие, корки,

себорея с зудом. У детей старшего возраста отмечаются гиперемия, инфильтрация, папулы, склонные к слиянию, лихенификации, экскориации с локализацией в периорбитальной и перианальной областях, на шее, сгибательных поверхностях конечностей, в области суставов. Сопутствующими являются неврологические расстройства (мозжечковая атаксия, снижение интеллекта и др.), реактивный панкреатит, гепатит, синдром мальабсорбции. В крови — эозинофилия, высокий уровень общего IgE, дисбаланс CD4⁺/CD8⁺. Для диагностики данных состояний необходимы хроматография аминокислот мочи и крови, нагрузочные тесты с триптофаном.

Фенилкетонурия — метаболическое заболевание, характеризующееся судорогами, нарастающей умственной отсталостью, фотофобией, слезотечением, гиперкератозом ладоней и подошв. Кожные поражения возникают в раннем детском возрасте у 50% больных фенилкетонурией и проявляются экземопоподобными высыпаниями, схожими с проявлениями атопического дерматита, которые могут существовать неопределенно долгое время. Высыпания на коже при этом заболевании характеризуются выраженной болезненностью. Со временем патологический процесс на коже постепенно смягчается при условии адекватного лечения.

Энтеропатический акродерматит — заболевание, обусловленное нарушением всасывания цинка в кишечнике. Характеризуется триадой признаков: поражением кожи, диареей и алопецией. Может развиваться в раннем возрасте после перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание на фоне первичного аутосомно-рецессивного синдрома или при вторичном нарушении всасывания цинка. Клинически ребенок вялый, сонливый. На коже наблюдают везикулобуллезные и пустулезные высыпания, которые быстро вскрываются с образованием эрозий и корок. На месте сыпи появляется пластинчатое шелушение, кожа приобретает ярко-розовую или красную окраску и уплотняется, образуя бляшки с четко очерченными границами. Высыпания напоминают картину псориаза. Характерно наслоение вторичной микотической (*C. albicans*) и пиококковой (*S. aureus*) инфекции. Позже присоединяются воспалительные изменения ногтевых фаланг пальцев кистей и стоп, а затем утолщение и деформация ногтевых пластинок. Лабораторно в сыво-

ротке крови снижено содержание цинка и цинк-зависимого фермента щелочной фосфатазы [11, 12, 13, 14, 15].

ИНФЕКЦИЯ И ИНВАЗИИ

Чесотка — паразитарное заболевание, вызываемое клещом *Sarcoptes scabiei hominis*. Патогномоничный симптом — кожный зуд, усиливающийся в ночное время с характерной локализацией (межпальцевые промежутки, пальцы, пупочная область) и своеобразным характером высыпаний (серопапулы с чесоточным ходом до 1 см). Чесоточные ходы обнаруживаются на ладонях и внутреннем своде стоп. Элементы сыпи представлены отечными серопапулами и пузырьками, чем может напоминать картину строфулюса. У младенцев чесоточные элементы разбросаны по всему телу, иногда встречаются на лице и волосистой части головы. У детей, которых купают ежедневно, чесоточные ходы едва заметны, чаще всего их можно видеть только на подошвах, где роговой слой более развит и разрушение ходов задерживается. В тех случаях, когда чесоточные ходы плохо видны, их можно легко обнаружить путем смазывания участков кожи анилиновым красителем, при этом они ярко выделяются на фоне неизменной кожи. Течение болезни часто осложняется присоединением вторичной гнойной инфекции (*S. aureus* или β -гемолитический стрептококк группы А) и появлением пиоаллергидов. У 7–10% пациентов наблюдается постскабиозная лимфоплазия, которая проявляется появлением узелков или даже узлов диаметром 5–20 мм, красноватого или коричневатого цвета. Узелки обычно немногочисленны, чаще локализуются на половом члене, в области мошонки, в подмышечных впадинах [16].

Кандидоз гладкой кожи — чаще начинается с поражения крупных складок промежности, где формируются эритематозно-отечные очаги с везикулами, серопапулами, пустулами, эрозиями с мокнутием. Участки поражения имеют четкие фестончатообразные края, окаймленные подрытым венчиком отслаивающегося эпидермиса. Поверхность эрозий гладкая, блестящая, местами мацерированная с белесоватым налетом. По периферии основных очагов рассеяны в результате аутоинокуляции отдельно расположенные, ограниченные элементы. Выделяют эритематозную и везикулезную формы.

Простой пузырьковый лишай (простой герпес) — вызывается *H. simplex* и характеризуется появлением многочисленных склонных к группировке пузырьков величиной с булавочную головку, расположенных на гиперемированной, отечной коже. Высыпания локализуются на лице, в окружности рта, носовых отверстий, половых органов. Реже — на коже ягодиц, в области крестца, на бедрах, пальцах рук. Из субъективных ощущений преобладают зуд и жжение. Содержимое пузырьков вначале прозрачное, а затем в течение 2–3 дней становится мутным. После пузырьки вскрываются с образованием эрозии, либо их содержимое ссыхается в корки, оставляющие после себя эпителизированную поверхность.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Кожа у детей с АД, особенно при экссудативных проявлениях, колонизирована *S. aureus* в 90–100% случаев. Плотность стафилококка на коже напрямую коррелирует с тяжестью АД. Механические повреждения кожи (вследствие расчесывания) обнажают межклеточный матрикс, служащий «якорем» для бактерий. Нарушенный локальный иммунный ответ в еще большей степени способствует вторичному инфицированию. *S. aureus* может играть роль триггера (суперантигена) в запуске воспалительного каскада [17]. По данным литературы, наиболее часто (78%) течение АД осложняется присоединением стафилококковой инфекции. Примерно у 16% пациентов высевается *Streptococcus pyogenes* и в 14% случаев смешанные культуры.

Вирусные инфекции, осложняющие течение АД, включают простой герпес, вирус Коксаки, папилломы человека и контагиозного моллюска. Данные заболевания имеют яркую клиническую картину, и дифференциальная диагностика не вызывает затруднений.

Уход за кожей детей с атопическим дерматитом — обязательное условие достижения и поддержания ремиссии заболевания. Целями является устранение сухости кожи, восстановление поврежденного липидного состава кожи и исключение воздействия на кожу раздражающих факторов. У пациентов необходимо использовать косметические средства (эмоленты, англ. «emollients and moisturizers»), специально созданные для ухода за

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Ключевые положения:

Органом-мишенью при АД является именно кожа. Лечение должно быть направлено на купирование воспаления в очаге воспаления.

Три основополагающие позиции в лечении атопического дерматита:

- лечебно-косметический уход за кожей,
- наружная противовоспалительная терапия,
- устранение триггеров обострения (аллергенных и неаллергенных).

Все остальные методы являются дополнительными и не могут заменить основные позиции. Зачастую лечение, проводимое по этим трем направлениям эффективно и достаточно, чтобы не прибегать к другим методам. В редких случаях при неэффективности терапии первой линии могут быть использованы дополнительные средства.

кожей больных. Современные препараты должны сочетать гидратацию и смягчающие (липидо-восстанавливающие) свойства, что делает их использование особенно эффективным. Правила лечебного ухода за кожей отличаются в зависимости от фазы болезни [18, 19].

СТРАТЕГИЯ КУПАНИЯ И ОЧИЩЕНИЕ КОЖИ

Отдельное внимание необходимо уделять вопросам очищения кожи при купании, выбирая средства, обладающие минимальной обезжиривающей активностью и нейтральным кислотно-щелочным соотношением. Учитывая повышенную чувствительность кожи больных атопическим дерматитом, необходимо рекомендовать пациентам избегать применения обычного мыла, моющих средств. При поражении кожи волосистой части головы для ухода за волосами больных с атопическим дерматитом при сухой и гиперчувствительной коже головы разработаны специальные лечебные и профилактические шампуни. Уход за волосами включает две фазы: лечебную, которая предусматривает использование лечебного шампуня 2 раза в неделю в течение 1,5–2 мес. и фазу чередования, в ходе которой применяются лечебный и профилактический (поддерживающий) шампуни длительно.

Принципы очищения кожи:

1. Регулярность. Купание должно быть ежедневным, что не только увлажняет кожу, но и улуч-

шает проникновение в нее противовоспалительных препаратов. Временное исключение из этого правила составляют пациенты с распространенной инфекцией кожи.

2. Кратковременность. Длительность ванны всего 5–10 минут при температуре воды не выше 34 °С, с постепенным приучением ребенка к температуре воды 27–30 °С.
3. Повышение качества воды: добавление в ванну масел эмульгентов, отстаивание в ванне в течение 1–2 часов с последующим добавлением подогретой воды, обмывание кожи после купания очищенной водой.
4. Избегание механических повреждений. Отказ от грубой мочалки, интенсивного растирания кожи полотенцем.
5. Использование влажных компрессов для борьбы с зудом, если купание в ванне вызывает болезненные ощущения.
6. Термальная вода. Орошение в течение дня с целью поддержания должного уровня увлажненности кожи в течение дня.
7. Использование окклюзии (влажная одежда, обертывания). Проводится по строгой рекомендации врача при недостаточном эффекте от эмульгентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭМОЛЕНТОВ

Основой терапии атопического дерматита являются увлажняющие средства, позволяющие эффективно бороться с основными симптомами

дерматита и добиваться длительной ремиссии, являясь важным компонентом поддерживающей терапии и профилактики обострений. Регулярное использование лечебной косметики является существенным компонентом в ускорении наступления ремиссии.

Отсутствие сравнительных клинических испытаний различных эмоленов между собой объясняет выбор средства, основанный на клиническом опыте конкретного специалиста и доступности препарата на рынке [20, 21].

Использование эмоленов возможно только на чистые сухие участки кожи. Нанесение на пораженные участки допустимо только при наличии незначительного обострения в виде гиперемии и противопоказано при вторичном инфицировании, мацерации и мокнущих.

Эмоленты необходимо наносить на кожу непосредственно после купания и в течение суток, чтобы кожа не оставалась сухой «ни одной минуты». Как правило, в первые дни требуется многократное нанесение (5–10 раз) на кожу лечебно-косметических средств. В последующем необходимость в частой обработке уменьшается и составляет не более 3-х раз в сутки (после сна, после купания, перед сном). Обычно детям раннего возраста необходимо не менее 100 г эмолента в неделю, взрослым в несколько раз больше. К общим принципам поддержания кожного барьера относится обеспечение адекватного питьевого режима и влажности воздуха около 60%, при снижении этого показателя, например в отопительный период, частота нанесения эмоленов может быть увеличена.

В зависимости от фазы атопического дерматита применяется следующий алгоритм выбора средств лечебной косметики.

В острую и подострую фазу дерматита при наличии мокнутия кожи показано применение влажно-высыхающих повязок, примочек, орошений термальной водой. Очищение кожи проводится с помощью купания или использования специальных мицелловых растворов. Использование кремов и мазей в экссудативной фазе противопоказано, так как может спровоцировать мокнутие.

В отсутствие эрозий и повреждений кожи возможно купание с использованием кремов с насыщенной текстурой, благоприятное влияние оказывает орошение кожи термальной водой.

В хронической фазе АД основу ухода составляют увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты). В некоторых случаях при выраженной сухости рекомендовано неоднократное в течение дня принятие ванны с последующим обязательным нанесением увлажняющих/смягчающих средств.

НАРУЖНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Основу терапии АД составляют топические глюкокортикостероиды (тГКС), эффективность которых доказана практикой и контролируемые исследованиями. Выбор препарата производится между действующими веществами препаратов и разными лекарственными формами (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь). С 2003 года ингибиторы кальциневрина (пемокролимус, такролимус) дополняют тГКС и могут быть рекомендованы в качестве монотерапии при легких и среднетяжелых формах.

В педиатрии предпочтение должно отдаваться препаратам с доказанной клинической эффективностью и высоким профилем безопасности. В первую очередь для лечения детей рекомендуются препараты, прошедшие контролируемые испытания: метилпреднизолон ацепонат, гидрокортизон бутират, мометазон фуруат, алклометазон дипропионат. Для каждого наружного противовоспалительного средства установлена частота его применения, которой врачу необходимо строго придерживаться. Выбор препарата определяется стадией заболевания и проводившимся ранее лечением, исходя из следующего алгоритма (табл. 4).

Все препараты наружных ГКС должны использоваться согласно инструкции по применению с четким соблюдением сроков и метода нанесения. Превышение рекомендованной частоты использования стероидов приводит к увеличению риска побочных эффектов. Современные препараты могут применяться 1 раз в сутки (метилпреднизолон ацепонат, мометазон фуруат), что повышает приверженность к терапии. Частота нанесения алклометазона, гидрокортизона бутирата, бетаметазона отличается и составляет 1–3 раза в сутки (табл. 5). В связи с этим возможно нанесение тГКС в острый период с большей частотой, а затем

Таблица 4. *Выбор топического стероида (тГКС) или ингибитора кальциневрина (ТИК) для наружной противовоспалительной терапии атопического дерматита*

Стадия АД	Применяемая терапия	Выбор тГКС или ТИК
Острая	Нет (обострение на фоне «чистой» кожи)	тГКС или ТИК, а при отсутствии эффекта в течение 5 дней — системно ГКС
Подострая (обострение появилось на фоне хронического течения АД)	Нет (ребенок не получает в данный момент лечения тГКС или ТИК)	тГКС или ТИК, а при отсутствии эффекта в течение 5 дней — системно ГКС
	на фоне лечения ТИК	тГКС
	на фоне лечения тГКС	тГКС
Хроническая	В данный момент нет терапии тГКС или ТИК	тГКС или ТИК, а при отсутствии эффекта в течение 5 дней — тГКС
	На фоне тГКС	Продолжить тГКС (и рассмотреть другие виды терапии и элиминации триггеров, т.к. в такой ситуации течение дерматита считается тяжелым)
	получал лечение ТИК	тГКС

после купирования сыпи переход на однократное применение.

Выбор лекарственной формы: при выборе лекарственной формы врачу можно руководствоваться общими положениями:

- Мазевые препараты тГКС обладают более мощной противовоспалительной активностью, чем крем с одинаковой концентрацией. Мази за счет большего окклюзионного эффекта задерживают влагу и применяются преимущественно для лечения хронических процессов.
- Крем обычно хорошо переносится и благодаря своему составу, созданному по типу «масло в воде», неглубоко проникает в верхние слои эпи-

дермиса, что позволяет его применять при острых воспалительных процессах.

- Гели и лосьоны хорошо переносятся пациентами, но за счет содержания спирта и преобладания водной основы обладают подсушивающим эффектом, что нежелательно при наличии очень высокой сухости кожи. Использование лосьонов подходит для лечения дерматитов с локализацией на волосистой части головы.

Лекарственные формы основных, применяющихся в педиатрии наружных кортикостероидов представлены в таблице 5, а алгоритм назначения в зависимости от стадии в таблице 6.

Таблица 5. *Лекарственные формы наружных глюкокортикостероидов*

Препарат	Лекарственные формы	Кратность нанесения, раз в сут.
метилпреднизолона ацепонат	эмульсия, крем, мазь, жирная мазь	1
алклометазона дипропионат	крем, мазь	1–3
гидрокортизона бутират	мазь, крем, эмульсия, липокрем	1–3
мометазона фураат	лосьон, крем, мазь	1

Таблица 6. *Выбор лекарственных форм в зависимости от стадии дерматита*

Лекарственная форма	Стадия заболевания	Морфология сыпи
эмульсия, крем	острая	эритема, отек, везикулы, зуд
крем, мазь	подострая	вскрытие везикул, корки, шелушение
мазь, жирная мазь	хроническая	шелушение, лихенификации, дисхромия

Ингибиторы кальциневрина могут использоваться в качестве альтернативы стероидам с учетом их более низкой противовоспалительной активности. Пимекролимус показан с 3 месяцев строго 2 раза в сутки до полного очищения кожи. Такролимус 0,03% мазь применяется при терапии подострых и хронических стадий АД в возрасте 2–16 лет 2 раза в сутки на срок ≤ 3 недель, с переходом на однократное применение. Для детей старше 16 лет используют мазь такролимуса 0,1%, при хорошем эффекте рекомендуется снижать частоту применения препарата или использовать меньшую концентрацию мази.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАРУЖНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основная опасность при применении противовоспалительных препаратов связана с их побочными действиями, связанными с нарушением митоза клеток и синтеза цитокинов. Системное действие может проявляться в подавлении функции надпочечников, задержке роста, гипертензии, с-ме Кушинга. При применении современных препаратов системное всасывание низкое, в практике чаще встречаются местные побочные эффекты (атрофия кожи, акнеморфная сыпь, присоединение инфекции). Несмотря на это, лечение рекомендовано проводить до полного исчезновения симптомов дерматита и наступления полной ремиссии заболевания. Любой очаг кожного воспаления, сохраняющийся после отмены противовоспалительного лечения, является основой рецидива. Максимальная продолжительность непрерывного применения тГКС ограничена инструкцией к препарату и составляет 3–4 недели. При необходимости длительного лечения препарат и схема приема подбираются индивидуально, рассматриваются ингибиторы кальциневрина, которые могут использовать-

ся до полного исчезновения симптомов либо альтернирующие схемы тГКС.

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

На практике АД часто осложняется присоединением инфекции, что делает невозможным использование препаратов из группы блокаторов кальциневрина и требует добавления к терапии противомикробных препаратов. У большинства больных наблюдается смешанная инфекция кожи. Местно применяют антибиотики (АБ) и противогрибковые средства, которые не обладают прямым противовоспалительным действием, но, воздействуя на инфекцию, уменьшают воспаление и способствуют преодолению резистентности к стероидам. Препараты используются самостоятельно или в сочетании с тГКС, что актуально, учитывая быстрое присоединение обоих инфекционных компонентов при АД.

В случае легкого течения инфекции кожи используются наружные препараты. Антисептики (хлоргексидин, анилиновые красители, фукоцидин), местные антибиотики (с активностью в отношении кокковой флоры — неомицин, мупироцин, гентамицин, фузидовая к-та, линкомицин и т.п.) и противогрибковые (клотримазол, натамицин, кетоконазол, тербинафин) используются несколько раз в сутки на очаги поражения. Возможно использование свободных комбинаций или фиксированных кремов «2 в 1» и «3 в 1» (АБ+тГКС+противогрибковый препарат). В случае мокнутия ран в первые дни терапии используют примочки с антисептиками, с переходом далее на более плотные основы (крема и мази). Длительность применения не более 3 недель, но на практике обычно достаточно 1 недели с возможным переходом на противовоспалительные препараты.

При наличии тяжелой пиодермии, при системных проявлениях инфекции или недостаточной

эффективности наружной антибактериальной терапии требуется назначение системных антибиотиков. По возможности необходимо выполнить посев на флору с определением чувствительности и сразу начать эмпирическую терапию с последующей коррекцией по результатам посева. В качестве стартовой терапии назначают антистафилококковые АБ (защищенные пенициллины, цефалоспорины 2-го поколения, макролиды) длительностью 7–14 дней.

При развитии системных грибковых процессов, особенно повторных, необходимо рассмотреть вопрос о возможности иммунодефицитного состояния и назначить препараты флуконазола, нистатина, интраконазола курсом, длительность которого зависит от очага и распространения поражения.

В случае присоединения герпетической экземы (Капоши) проводится терапия ацикловиром системно. С 3 лет используют дозы аналогичные взрослым 200 мг 5 раз в сутки на срок 5–10 дней. Для детей младшего возраста рассматривается возможность назначения off-label (таблетки) 100 мг 5 раз в сутки. При тяжелом течении с 3 месяцев применяется р-р ацикловира для внутривенного введения 5 мг/кг (в сочетании с энцефалитом 10 мг/кг) каждые 8 часов.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТОРПИДНОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Для лечения больных тяжелым, хроническим атопическим дерматитом предусмотрено назначение препаратов системного действия. Показания к системной терапии должны быть строго ограниченными и применяться только при неэффективности местной противовоспалительной терапии, наличии противопоказаний к ее применению и в случае торпидных к тГКС форм заболевания.

Из группы системных стероидов применяется преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут. в течение недели с быстрой отменой с продолжением активного наружного противовоспалительного лечения. В случае необходимости более длительного применения у пациентов младше 12 лет возможно применение циклоспорина А, старше 12 лет необходимо рассмотреть применение дупилумаба.

Циклоспорин А обладает доказанной эффективностью при лечении тяжелых форм атопиче-

ского дерматита, резистентных к обычной терапии. Учитывая высокий риск развития побочных эффектов, данная терапия должна инициироваться только в условиях стационара квалифицированным специалистом. Лечение проводится при строгом наблюдении за функцией почек! Рекомендуемая начальная суточная доза 2,5–5 мг/кг/день, разделенная на два приема. В дальнейшем рекомендуется снижение дозы препарата до 0,5–1,0 мг/кг/день каждые 2 недели после достижения положительного клинического эффекта.

Применение биологической терапии позволяет точно воздействовать на ключевые медиаторы воспаления и добиваться ремиссии в тех случаях, когда традиционная терапия не принесла результата. Использование дупилумаба было одобрено в качестве первой линии терапии АД среднетяжелого и тяжелого течения при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами с 12 лет. Препарат блокирует IL4 и эффективен при всех формах атопического дерматита, независимо от содержания IgE в сыворотке. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, а также его высокую эффективность по сравнению с циклоспорином. Для лечения детей с АД младшего возраста этот препарат не зарегистрирован. Дупилумаб применяется подкожно. Рекомендуемая доза препарата у пациентов в возрасте 12–17 лет: при массе < 60 кг, начальная доза 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой > 60 кг начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели [22, 23].

Другие виды терапии (дополнительная терапия). Фототерапия (УФО) — оказывает иммуносупрессивное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и противомикробное действие, способствует нормализации уровня витамина «Д», что, в свою очередь, может улучшить течение заболевания. В настоящее время у детей не имеет широкого применения, она не показана в острой стадии заболевания.

Микофенолата мофетил (mycophenolate mofetil), метотрексат, азатиоприн, интерфероны (все off-label) — из-за крайне низкой доказательности практически не используются в терапии АД.

Кромоглициевая кислота и кромогликат натрия — эффективность при АД строго не доказана. При приеме внутрь действие данных препаратов ограничивается местным эффектом на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Назначение возможно только в тех случаях, когда у больного отмечается гиперчувствительность ко многим пищевым аллергенам, а исключение из питания ребенка всех «виновных» продуктов затруднительно или невозможно, а также в случае гастроинтестинальных проявлений аллергии.

СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ЗУДОМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Одна из наиболее важных проблем в лечении АД — борьба с кожным зудом. Зуд существенно снижает качество жизни у пациентов, нарушает дневную социальную активность, способность к обучению, нарушает сон. Патогенез зуда не ограничивается только гистамином, а зависит от многих клеток и медиаторов. В связи с этим необходим комплексный подход к терапии. Основные условия для устранения кожного зуда являются:

- исключение аллергенных и неаллергенных триггеров,
- антигистаминные препараты,
- наружное противовоспалительное лечение,
- уход за кожей (ее увлажнение и смягчение),
- коррекция психонейровегетативных нарушений.

На первоначальном этапе для купирования зуда достаточно применения ежедневного ухода за кожей, а также корректного использования топических противовоспалительных средств.

Рекомендуется избегать ношения грубой одежды, перегревания и охлаждения кожи. Должны проводиться основные мероприятия для снижения травматизации кожи, вызываемой расчесыванием. Помогают уменьшить зуд мягкие постельные принадлежности и одежда из хлопчатобумажной ткани, шелка, микрофибры, вискозы. Многие пациенты предпочитают спать в таком белье, так как при обнажении кожи у них возникает (или усиливается) зуд. У детей для уменьшения расчесывания кожи, особенно во время сна, можно использовать перчатки и носки. В случаях тяжелого течения заболевания или при наличии у ребенка сопутствующих психонейровегетативных нарушений зуд может сохраняться длитель-

ное время уже после исчезновения основных признаков воспаления кожи (гиперемии, уплотнения). В этих ситуациях неизбежны повторные обострения дерматита, связанные с запуском «зудорасчесочного цикла», что, естественно, требует специальных, целенаправленных действий по преодолению зуда.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Антигистаминные препараты являются наиболее часто используемыми медикаментами для купирования зуда больных АД, что связано с отсутствием в детском возрасте препаратов центрального действия, направленных на подавление психовегетативного многофакторного зуда при заболеваниях кожи [24]. Они являются стандартной терапией при атопическом дерматите и рекомендуются во многих протоколах клинического лечения особенно при сочетании АД с аллергическим ринитом и пищевой аллергией.

На основании важнейших позиционных документов, антигистамины 1-го поколения имеют целый ряд недостатков по сравнению с антигистаминными препаратами 2-го поколения: седативный эффект даже при однократном приеме; снижение терапевтической активности (свойство, называемое тахифилаксией); антихолинергические эффекты (слабость, усталость, сухость во рту, реже — мышечная дистония, задержка мочеиспускания, запор); редко парадоксальные стимулирующие эффекты антигистаминов 1-го поколения: бессонница, гиперрефлексия, повышенная возбудимость, головная боль, тремор [25]. Использование препаратов 1-го поколения может быть оправдано в первые дни заболевания для борьбы с зудом. При этом неоспоримым преимуществом и важным аспектом для клинической практики является наличие среди антигистаминов 1-го поколения лекарственных форм для парентерального введения (клемастин, хлоропирамин), что делает их незаменимыми в терапии острых аллергических состояний [26]. Тем не менее в терапии АД при необходимости рекомендованы неседативные антигистаминные препараты 2-го поколения. В настоящее время в инструкцииказания к применению «лечение аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпания-

ми», «лечение кожных заболеваний аллергического происхождения» содержат соответственно цетиризин, левоцетиризин и лоратадин, которые могут применяться длительно с минимальными побочными эффектами [27, 28, 29].

УСТРАНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕНОВ И НЕАЛЛЕРГЕННЫХ ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Залогом успешного лечения любого аллергического заболевания является назначение грамотного лечения и устранение контакта с триггерами, провоцирующими обострение [30]. Особое внимание следует уделить борьбе с бытовыми аллергенами домашней пыли, плесневых грибов, эпидермальных аллергенов животных. В настоящее время не существует единого научно обоснованного мнения в отношении эффективности мер, направленных на их устранение из окружения больного [31, 32]. При наличии сенсibilизации к клещам домашней пыли, животным, плесени соответственно необходимо рекомендовать противоклещевые мероприятия, элиминацию животных и противогрибковую обработку с последующей оценкой их эффективности [33]. Большинство мероприятий проводятся во всем доме, однако особенно важно их соблюдение в спальне и детской комнате, то есть там, где ребенок находится большую часть времени. В случае пыльцевой сенсibilизации снизить экспозицию аллергена можно путем герметизации жилья в период паллиации, ограничения прогулок и смены одежды, а в случаях особенно выраженной гиперчувствительности — смены места проживания на период пыления.

ИСКЛЮЧЕНИЕ ПИЩЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

У больных с пищевой гиперчувствительностью исключение (элиминация) пищевых аллергенов с доказанной релевантностью для пациента приводит к быстрому значительному улучшению состояния кожи при atopическом дерматите [34]. Подтверждение сенсibilизации посредством кожных прик-тестов или определения специфических IgE в настоящее время не является достаточным основанием для назначения элиминационной диеты. При наличии положительного лабораторного анализа, но нормальной переносимости продукта, продукт должен оставаться в рационе. Типовое исключение продуктов не учитывает

индивидуальную гиперчувствительность и служит причиной неоправданного обеднения рациона, что негативно сказывается на физическом развитии, а также на психическом состоянии семьи. Любая элиминационная диета должна быть персонифицированной и назначаться только на основании оценки результатов элиминационно-провокационной диеты и/или провокационной пробы. На основании недавно проведенных исследований авторы предполагают, что даже при доказанной пищевой аллергии, целесообразно не исключать продукт полностью, если он переносится, например, в термически обработанном виде, в определенном количестве (например, молоко, яйца), что будет способствовать формированию пищевой толерантности в будущем [35, 36, 37]. При доказанной аллергии целесообразно исключить из питания ребенка все комбинированные продукты, в состав которых входит данный аллергенный белок, включая перекрестно реагирующие продукты. Длительность элиминации в среднем составляет от 6 до 12 месяцев, после чего необходимо повторить клиническое обследование (и провокационную пробу) и сделать попытку повторно ввести продукт [38, 39].

Для детей грудного возраста особенности элиминации пищевых аллергенов представлены в виде ключевых положений в таблицах 7, 8.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПИЩУ

У детей старшего возраста чаще, чем в раннем детстве, могут быть реакции неаллергической пищевой непереносимости (псевдоаллергические реакции). При этом специфические IgE к данным пищевым продуктам не определяются, кожные тесты отрицательные, но с помощью провокационной пищевой пробы выявляется наличие непереносимости, которая, как правило, зависит от количества съеденной пищи. Такие реакции могут вызывать пищевые добавки (сульфиты, консерванты, аспирин, антиоксиданты, нитриты, нитраты и др.). Кроме того, лектины, вещества природного происхождения, содержащиеся в ягодах, фруктах могут вызывать неаллергическое высвобождение медиаторов воспаления [38]. В случае если пища в сыром виде вызывает обострение заболевания или при зависимости обострения АД от количества съеденной пищи, необходимо ввести в питание переносимый объем пищевого продукта или рекомендовать термически обработанные продукты.

Таблица 7. Особенности элиминационной диеты у детей грудного возраста

1. Естественное вскармливание является предпочтительным для детей грудного возраста, страдающих атопическим дерматитом. Вопрос о наличии непереносимости компонентов питания матери, поступающих в грудное молоко, решается с помощью элиминационно-провокационной диеты с «подозреваемыми» продуктами, назначаемой матери.
2. Грудное вскармливание должно сохраняться как можно дольше, желательно не менее чем до 6-месячного возраста, что является доказанным фактором профилактики прогрессирования дерматита [39].
3. До достижения ребенком возраста 1 года не рекомендуется вводить в рацион цельное молоко.
4. Из рациона матери, кормящей грудью, исключаются только те пищевые продукты, к которым выявляется гиперчувствительность у ребенка, установленная на основании фактов обострения дерматита при введении этих продуктов в питание матери.
5. Прикорм детям с атопическим дерматитом, вне зависимости от тяжести заболевания, целесообразно назначать не ранее 4,5-месячного возраста, однако это решение принимается индивидуально.
6. Оптимальным при недостатке грудного молока является использование его заменителей, изготовленных промышленно (формул или смесей).

Таблица 8. Алгоритм выбора смеси для искусственного (смешанного) вскармливания ребенка с атопическим дерматитом

1. При отсутствии у ребенка с атопическим дерматитом аллергии на коровье/козье молоко и риска аллергии (аллергических заболеваний у ближайших родственников) можно использовать обычные смеси на основе цельного белка коровьего или козьего молока.
2. При отягощенном анамнезе по атопии рекомендовано использование смесей на основе частично гидролизованного белка [40].
3. При наличии у ребенка подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока по типу анафилаксии, поливалентной пищевой сенсibilизации, задержке физического развития назначаются формулы на основе аминокислот [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47].

Во всех остальных случаях назначаются формулы на основе высокого гидролиза белка казеина или молочной сыворотки с оценкой эффективности в течение 2–4 недель. И только в случае их неэффективности ребенка переводят на аминокислотную формулу [48, 49, 50].

Следует обратить особое внимание на то, что все высокогидролизованные формулы имеют приблизительно сходные по размеру белковых молекул составы независимо от субстрата гидролиза, и не имеет значения, какую смесь выбрать для назначения ребенку с атопическим дерматитом.

ПСИХОНЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

АД является серьезным хроническим заболеванием, которое может быть эмоционально тяжелым для пациентов и членов их семьи [51]. Снижение качества жизни связано с беспокойством, раздражительностью, враждебностью, нарушением восприятия собственной внешности [52]. Дети реагируют на стресс, фрустрацию или другие неприятные жизненные события усилением зуда и расчесывания. При наличии выраженной симптоматики рекомендуется психологическое консультирование, требуется установить диагноз у специалиста и назначить медикаментозную терапию в рамках действующих рекомендаций. Релаксация или другие психотерапевтические мероприятия могут дать хороший терапевтический эффект, особенно у пациентов с привычным расчесыванием [53, 54, 55, 56].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Комплементарная и альтернативная терапия включает огромное разнообразие методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, «не является частью собственной традиции данной страны или обычной медицины и не полностью интегрирована в преобладающую систему медицинской помощи» (по определению ВОЗ). Наиболее известны фитотерапия, гомеопатия, акупунктура, индийская аюрведа, ароматерапия, витаминотерапия. Используются остеопатия, хиропрактика, гомеопатия, фитотерапия. Методы альтернативной медицины большей частью основаны на самоубеждении, не могут влиять на патогенетические механизмы развития аллергического воспаления. Ключевым аспектом альтернативной медицины является отказ от применения современных препаратов, что может явиться причиной обострения и увеличения продолжительности заболевания [59, 60]. На сегодняшний момент препараты альтернативной медицины не могут быть рекомендованы из-за отсутствия зарегистрированных лекарственных форм, кроме того, требуются дальнейшие рандомизированные исследования и изучение активных компонентов фитопрепаратов (например, китайских трав), которые показали уменьшение симптомов АД по некоторым данным.

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЯ

Атопический дерматит является хроническим, рецидивирующим заболеванием, и его периодические обострения неизбежны. Врач должен предупреждать об этом, делая акцент на возможностях родителей больного: во-первых, снизить частоту обострений, во-вторых, не дать обострению развиться в среднетяжелую и тяжелую форму дерматита. Для решения этих задач следует:

- Обеспечить постоянный уход за кожей больного в фазе ремиссии болезни. Редкое применение эмолентов ведет к пересыханию кожи, ее инфицированию, усилению зуда. Принципиально применение эмолентов до полного увлажнения кожи.
- Максимально исключить аллергенные и неаллергенные триггеры. Подробно комплекс мер изложен в полной версии Согласительного документа [61].
- При первых признаках обострения дерматита немедленно использовать соответствующее наружное противовоспалительное лечение.

Активное противовоспалительное наружное лечение при обострении дерматита должно начинаться немедленно, при появлении даже минимальных симптомов заболевания. В качестве дополнительного метода профилактики обострений АД возможно использование санаторно-курортного лечения и климатической терапии с применением природных лечебных ресурсов в сочетании с физиотерапевтическими и медикаментозными методами [61, 62, 63].

ИММУНОТЕРАПИЯ АЛЛЕРГЕНАМИ (АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИЯ) В ЛЕЧЕНИИ АД

В настоящее время данные по эффективности аллерген-иммунотерапии (АИТ) у пациентов с АД достаточно противоречивы, что в первую очередь связано со сложными механизмами патогенеза заболевания, в котором роль аллергена не является ведущей [64, 65]. Использование АИТ при дерматите ограничено ситуациями сочетания АД и аллергического ринита, астмы и конъюнктивита, где иммунотерапия крайне эффективна. Лечебный эффект при АД возможен в случаях четкой зависимости обострений от контакта с аллергеном. АИТ

не ухудшает состояние кожи пациента, и дерматит не может быть противопоказанием для проведения иммунотерапии.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Экспертиза проводится согласно Приказу Министерства труда и социальной защиты РФ № 585н от 27 августа 2019 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы». Категория «ребенок-инвалид» устанавливается при наличии у ребенка II, III либо IV степени выраженности стойких нарушений функций организма (в диапазоне от 40 до 100%), обусловленных заболеваниями, последствиями травм и дефектами. К тяжелому атопическому дерматиту относится пункт 12.2.2, который определяет критерий установления 40% нарушения функций как «распространенная форма с площадью поражения кожи 50% и более, обострения 3 и более раза в год, склонность к торпидному течению, резистентность к проводимой терапии». Остальные формы АД признаются как 10% нарушения функций кожи. При направлении пациента на экспертизу следует отразить в диагнозе и эпикризе требуемые критерии.

Необходимость в домашнем обучении устанавливается на основании Приказа МЗ РФ № 436н от 30 июня 2016 г., согласно которому право на обучение на дому дается при наличии диагноза «дерматит и экзема тяжелой степени и (или) в условиях длительного применения иммуносу-

прессивной терапии (более 1 месяца) при наличии побочных действий и (или) нежелательных реакций, связанных с применением лекарственного препарата».

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Вакцинация может быть успешно проведена при соблюдении интервала между обострением АД и датой вакцинации. Оптимальным является интервал, равный 1 месяцу после обострения, причем достаточным является достижение периода частичной ремиссии процесса. К противопоказаниям для проведения вакцинации детей с АД относятся анафилактические реакции на предыдущую дозу вакцины или доказанная анафилаксия на компоненты препарата (дрожжи, овальбумин, желатин, гентамицин, латекс, неомицин и др.). Если реакции не являются тяжелыми, вакцинация возможна, в том числе с использованием протокола градуированных доз [61, 66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более подробная информация изложена в Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России — «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)», который на момент издания является актуальным соглашением рабочей группы экспертов. Новые данные могут привести к тому, что не все рекомендации станут приемлемыми для определенных групп пациентов [61].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35(1): 161–183.
2. Zhang L.Y., Tian W., Shu L. et al. Clinical Features, STAT3 Gene Mutations and T_H17 Cell Analysis in Nine Children with Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. *Scand. J. Immunol.* 2013; 78(3): 258–65.
3. Tom W.L. Eichenfield Eczematous disorders. In: Eichenfield L.F., Frieden I.J., Mathes E.F., Zaenglein A.L. *Neonatal and Infant Dermatology*. Third edition. ELSEVIER 2015: 216–232.
4. Kawasaki Y., Toyoda H., Otsuki S. et al. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90(2): 164–168.
5. Tavit B., Erdem A.Y., Azik F. et al. Successful allogeneic hemopoietic stemcell transplantation in a case of Wiskott-Aldrich syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Transplant.* 2013; 17(6):E146–E148.
6. Jesenak M., Plamenova I., Plank L., Banovcin P. Wiskott-Aldrich syndrome caused by a new mutation associated with multifocal dermal juvenile xanthogranulomas. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(5):91–94.

7. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 1155–1166.
8. Fortugno P., Bresciani A., Paolini C. Proteolytic activation cascade of the Netherton syndrome – defective protein, LEKTI, in the epidermis: implications for skin homeostasis *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 2223–2232.
9. Gelmetti C.M., Grimalt R. Infantile Seborrhoeic Dermatitis In: Irvin A.D., Hoeger H.P., Yan A.C. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, third edition, 2011; 35: 1–35.8.
10. Gelmetti C., Frasin A.L. Infantile seborrhoeic dermatitis: a disappearing disease. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2008; 18: 155–156.
11. Karadag A.S., Bilgili S.G., Calka O. Acrodermatitis enteropathica in three siblings *Indian J Dermatol, Venereol Leprol.* 2013; 79 (2): 268–269.
12. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9-month-old infant. *Israel Medical Association J.* 2011; 13(4): 258.
13. Jung A.G., Mathony U.A., Behre B., Кьры S., Schmitt S. et al. Acrodermatitis enteropathica: an uncommon differential diagnosis in childhood – first description of a new sequence variant. *J Deutsch Dermatol Gesellschaft.* 2011; 9(12): 999–1002.
14. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Paediatr Drugs.* 2011; 13(2): 75–86.
15. Larralde M. Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(3): 269–272.
16. Shmidt E., Levitt J. Dermatologic infestations *International Journal of Dermatology.* 2012; 51: 131–141.
17. Nowicka D., Grywalska E. The Role of Immune Defects and Colonization of *Staphylococcus aureus* in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Analytical Cellular Pathology.* 2018; 5: 7 p.
18. Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 657–682.
19. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): 116–132.
20. Ekerström U., Reitamo S., Langeland T. et al. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: A randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95(5): 587–592.
21. Pelc J., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. The structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis – Treatment options. Part two. *Postep. Dermatologii i Alergol.* 2018; 35(2): 123–127.
22. Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis / Ou Z., Chen C., Chen A., [et al.] *International immunopharmacology.* – 2018. – Т. 54. – С. 303–310.
23. Werfel T., Wollenberg A., Pumnea T., Heratizadeh A. Neues in der Systemtherapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt.* 2018; 69(3): 217–224.
24. Berth-Jones J., Graham-Brown R.A.C. Treatment of itching in atopic eczema. *Br Med J.* 1989; 298: 491–492.
25. Kemp J.P. Tolerance induction to antihistamines: Is it a problem? *Ann Allergy.* 1995; 50: 7–11.
26. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. Атопический дерматит: применение антигистаминных препаратов. – М.: «Фармарус Принт», 2002. – 24 с.

27. Ferrer M., Morais-Almeida M., Guizova M., Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(1): 15–34.
28. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., «Фармарус Принт», 1998.
29. Diepgen T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* Aug-2002; 13(4): 278–286.
30. Nassif A., Chan S.C., Storrs F.J. et al. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1402–1407.
31. Bremner S.F., Simpson E.L. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology.* Nov 2015; 26(7), 646–654.
32. Nankervis H., Pynn E.V. et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2015.
33. Sanda T., Yasue T., Oohashi M. et al. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 653–657.
34. Bock S.A., Atkins F.M. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561–567.
35. Young M.C. Elimination Diets in Eczema—A Cautionary Tale. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2016, V.4, Issue 2, P. 237–238.
36. Chang A., Robison R., Cai M., Singh A.M. Natural history of food triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Mar-Apr; 4(2): 229–236.
37. Kim J.S., Nowak-Wegrzyn A., Sicherer S.H., Noone S., Moshier E.L., Sampson H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011; 128(1): 125–131.
38. Sampson H.A. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 34–37.
39. Bergmann M.M., Caubet J.C., Boguniewicz M., Eigenmann P.A. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2013; 1(1): 22–28.
40. Zeiger R.S. Use of elemental formulas: Hydrolysates in allergy prevention. *Ross Conference 107th: Physiologic/Immunologic Responses to Dietary Nutrients: Role of Elemental and Hydrolysate Formulas in Management of the Pediatric Patient.* Ross Products Publishers, Columbus, Ohio, 1998: 108–126.
41. Fiocchi A. et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against CMA (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(suppl 21): 1–125.
42. Meyer R. et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 27, 227–235.
43. Koletzko S. et al. Diagnostic approach and management of CMA in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 221–229.
44. Ludman S. et al. Managing CMA in children. *BMJ.* 2013; 347: 355.- 186.
45. Venter C. et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated CMA in infancy — a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(1): 23.
46. Hill D.J. et al. The efficacy of amino AAF in relieving the symptoms of CMA: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2007 Jun; 37(6): 808–822.

47. Luyt D et al. Standards of Care Committee (SOCC) of the BSACI. BSACI guideline for the diagnosis and management of CMA. *Clin. Exp. Allergy* 2014, 44, 642–672.
48. Meyer R. et al. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 Mar-Apr; 6(2): 383–399.
49. Antunes J. et al. Allergy to eHF. *Allergol Immunopathol.* 2009; 37: 272–274.
50. Liacouras C.A. et al. EoE: a 10-year experience in 381 children. *ClinGastroenterol Hepatol.* 2001; 3(12): 1198–1206.
51. Gil K.M., Sampson H.A. Psychological and social factors of atopic dermatitis. *Allergy* 9S: 84–89.
52. White A., Horne D.J., Varigos G.A. Psychological profile of the atopic eczema patient. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 13–16.
53. Noren P., Melin L. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 359–366.
54. Melin L., Frederiksen T., Noren P. et al. Behavioral treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 467–474.
55. Horne D.J., White A.E., Varigos G.A. A preliminary study of psychological therapy in the management of atopic eczema. *Br J Med Psychol* 1989; 62: 241–248.
56. Haynes S.N., Wilson C.C., Jaffe P.G. et al. Biofeedback treatment of atopic dermatitis: controlled case studies of eight cases. *Biofeedback Self Regul* 1979; 4: 195–209.
57. Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850–878.
58. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71(2): 327–349.
59. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю. Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 1). *Лечащий врач.* 2012, № 6: 59–62.
60. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю. Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 2). *Лечащий врач.* 2012, № 8: 74–77.
61. «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)». Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. — 222 с.
62. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2018 г. № 321н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» ГАРАНТ.РУ: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71879402/#ixzz5Qak8NB83>
63. Погонченкова И.В., Рассулова М.А., Хан М.А., Лян Н.А. и др. Современные технологии медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом//*Доктор.Ру.* 2016. №12 (129). Часть 2. С. 44–47.
64. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Краткая версия. Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2020; 60 (1): 4–25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>
65. Glover M.T., Atherton D.J. A doubleblind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Ex Allergy.* 1992; 22: 440–446.
66. Максимова А.В., Смолкин Ю.С. Аллергические реакции к компонентам вакцин в обосновании тактики профилактической вакцинации чувствительных пациентов: аналитический обзор. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum* 2019; 3: 24–32.

Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10005

Ю.С. Смолкин^{1,2,3}, С.С. Масальский^{1,3}, О.Ю. Смолкина³¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва;² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, г. Москва;³ ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», г. Москва;

Атопический дерматит (АД) существенно снижает качество жизни пациентов. Поражение кожи, зуд и дисфункция сна приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности.

Для терапии тяжелого АД используются системные иммуносупрессоры. В случае отсутствия сопутствующих аллергических заболеваний при любой стадии АД в виде монотерапии или в сочетании с топическими стероидами применение антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов не рекомендовано вследствие их неэффективности.

Из системных препаратов для терапии тяжелого АД с 12 лет рассматривается также назначение биологической терапии — анти-IL4Rα. Дупилумаб обладает благоприятным профилем эффективности (исследование LIBERTY and ADOL): к 12–16 неделе у детей примерно у 80% пациентов индекс EASI уменьшается вдвое, примерно половина пациентов имеют EASI < 75% от исходных значений. Препарат в рекомендованных дозах — 200 мг каждые 2 недели (≤60 кг; ≤18 лет) или 300 мг каждые 2 недели — способствовал снижению поражения кожи, зуда и достоверно улучшал качество жизни пациентов. Серологические маркеры аллергии (IgE, периостин, хемокин CCL17) снижались на фоне применения дупилумаба.

Проведенные исследования безопасности (CHRONOS) показали отсутствие серьезных побочных эффектов и снижение частоты кожных инфекций и герпетической экземы при применении дупилумаба, но незначительное возрастание частоты нетяжелых респираторных заболеваний и конъюнктивита. Конъюнктивит не был причиной отмены препарата по данным исследований. При сочетании дерматита с бронхиальной астмой дупилумаб способствует улучшению течения обоих заболеваний.

Другие моноклональные антитела (омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, бенрализумаб) не эффективны при АД.

Циклоспорин А (ЦСА) в дозе 2,5–5 мг/кг/сут. обладает сопоставимой эффективностью с дупилумабом в первые недели назначения, а затем результаты ЦСА становятся хуже. Вследствие системных побочных эффектов ЦСА редко назначается более 8 недель. Системные стероиды могут назначаться коротким курсом при сильных обострениях (0,5–1 мг/кг/сут ≈ 1 нед.).

Долговременный профиль «безопасность — эффективность» лучше у дупилумаба, чем у других системных лекарственных средств. Препарат используется при любом фенотипе дерматита, независимо от повышения сывороточного IgE.

Ключевые слова: дупилумаб, биологическая терапия, atopический дерматит, дети, системная терапия.

Для цитирования: Смолкин ЮС, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 61 (2): 27-40, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005> (In Russ)

The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10005

Y.S. Smolkin^{1,2,3}, S.S. Masalskiy^{1,3}, O.Y. Smolkina^{1,3}¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow;

Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ, вице-президент АДАИР

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: smolking@df.ru

For correspondence:

Yury S. Smolkin, doctor of medical sciences, professor of Department of Clinical Immunology and Allergology Academy of postgraduate educational under FSBU FSCC of FMBA, vicepresident APAIR

ORCID ID: 0000-0001-7876-6258

Address: 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

E-mail: smolking@df.ru

² Academy Postgraduate Education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Department of Clinical Immunology and Allergology, Moscow;

³ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», L.t.d, Moscow.

Atopic dermatitis (AD) significantly reduces the quality of life of patients. Skin lesions, itching, and sleep dysfunction lead to impaired social adaptation and work performance.

Systemic immunosuppressants are used for the treatment of severe AD. The use of antihistamines and antileukotrienes in the monotherapy or the combination with topical steroids is not recommended and not effective for treatment AD. This group of medicine drugs applied in the cases of the co-morbidity with allergic rhinitis, food allergy and asthma.

If it is necessary to use systemic drugs for the treatment of severe dermatitis, the appointment of biological therapy (anti-IL4R α) is recommended from the 12 years. Dupilumab has a high-efficiency profile (LIBERTY and ADOL study): by 12–16 weeks in children, about 80% of patients have an EASI index halved, about half of patients report a decrease in EASI < 75% of the initial values. Dupilumab in recommended doses-200 mg (≤ 60 kg; ≤ 18 years) or 300 mg 2 times a month relieves skin lesions, itching and significantly improves the quality of life of patients. Serological markers of allergic inflammation (IgE, periostin, chemokine CCL17) are reduced during treatment.

Clinical studies (CHRONOS) showed no serious side effects and a decrease in the frequency of skin infections and herpetic eczema when using dupilumab, but a slight increase in the frequency of non-severe respiratory diseases and conjunctivitis. Conjunctivitis was not the cause of drug withdrawal according to research data. When co-morbidity dermatitis and asthma, dupilumab reduces the number of exacerbations of both diseases.

Other monoclonal antibodies (omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab) are not effective for therapy allergic eczema.

Cyclosporin at a dose of 2.5–5 mg/kg/day has comparable effectiveness with dupilumab in the 2 weeks of administration. Then cyclosporin's results get worse. Systemic side effects limit the use of cyclosporine for more than 8 weeks. Oral steroids can be prescribed in a short course for severe exacerbations (0.5–1 mg/kg/day, ≈ 1 week). Dupilumab is the drug of choice for systemic treatment of dermatitis in patients ≥ 12 years. The long-term safety-effectiveness profile of dupilumab is better than any other systemic treatment. The drug is used for any phenotype of dermatitis, independently of the increase in serum IgE.

Keywords: dupilumab, biologics, atopic dermatitis, eczema, children, system therapy.

For citation: Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 27-40, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005> (In Russ)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД, атопическая экзема) остается сложной проблемой детской аллергологии. Тяжелый атопический дерматит не является летальным заболеванием и протекает без поражения жизненно важных органов. Дерматит может сочетаться с пищевой анафилаксией или атопической бронхиальной астмой, при которых наблюдаются жизни угрожающие состояния, но это скорее исключение из правил. Бремя атопического дерматита заключается в существенном снижении качества жизни пациентов вследствие поражения кожи, зуда и дисфункции сна, что в итоге приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности.

Атопический дерматит является системным заболеванием, влияющим на формирование и функционирование иммунной системы. Коморбидными заболеваниями для дерматита являются аллергический ринит, бронхиальная астма, пище-

вая аллергия. Современная концепция терапии атопического дерматита основывается на его патогенезе и понимании ключевых цитокинов воспаления. Атопический дерматит — «хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам» [1]. Как видно из определения, АД не является однородным заболеванием у разных пациентов: у части больных преобладают генетические нарушения кожного барьера, у других — иммунная гиперчувствительность.

Нарушение проницаемости кожи является характерным состоянием при АД и связано со спонтанными точечными и наследуемыми генными мутациями в хромосомах, отвечающих за функ-

ционирование эпидермального барьера. Структурные белки (филаггрин, лорикрин, инволюкрин) изменяют свое строение и свойства первично на фоне мутаций и вторично — после воспаления. Количество структурных белков в коже значительно уменьшается, замещаясь фибробластами. Повышенная проницаемость кожи создает условия для колонизации бактериями и грибами, а также для проникновения аллергенов и патологического распознавания их антиген-представляющими клетками. В итоге не только вырабатывается специфический IgE, но и увеличивается синтез IL4, IL5, IL9, IL13 запускающих целый каскад иммунных реакций. Сопутствующая трансэпидермальная потеря воды приводит к «высыханию» эпидермиса, снижению его влажности, вследствие чего образуются сигнальные цитокины повреждения эпителиоцитов (IL25, IL31, TSLP). Постоянно колонизирующая кожу микрофлора может выступать в роли суперантигенов для лимфоцитов, обеспечивающих поликлональную активацию Th2-лимфоцитов без присутствия аллергена и высокие концентрации и цитокинов, продуцируемых этими клетками в коже.

Связь обострений АД с аллергеном редко прослеживается у взрослых пациентов. В детской практике, особенно у детей дошкольного возраста, пищевая аллергия выявляется гораздо чаще, причем при легком течении дерматита — у 30–40% детей, а при тяжелых формах АД до 70% пациентов при обследовании обнаруживают положительные результаты кожного тестирования или специфические IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам. Вопреки устоявшемуся мнению, иммунные нарушения при АД не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и могут протекать с участием нескольких механизмов. В зависимости от возраста и фазы заболевания соотношение цитокинов при АД будет отличаться. Общей чертой пациентов всех возрастных групп является участие в патогенезе заболевания тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), под воздействием которого sensibilizированные дендритные клетки мигрируют в региональный лимфоузел, переключая способствуя дифференцировке Th2-лимфоцитов, определяющих формирование выработки провоспалительных цитокинов [2]. В коже пациентов раннего возраста обнаруживается большее количество IL9, IL31, IL33, отмечается большая частота

активированных Th17-лимфоцитов и высокие концентрации антимикробных пептидов по сравнению со взрослыми [3]. В острой фазе дерматита у взрослых преобладает активация Th2/Th22-лимфоцитов с последующей сменой в хронической стадии на Th1-подобный иммунный ответ [4]. Вероятно, эти особенности патогенеза послужили причиной низкой эффективности биологической терапии при аллергической экземе [5].

ОБЗОР СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Фармакотерапия в аллергологии традиционно была основана на препаратах, воздействующих на рецепторы к гистамину и кортизолу. При аллергических заболеваниях врачу приходится иметь дело с неконтролируемой активацией иммунных клеток и последствиями такой реакции. Пациенты с непрерывно рецидивирующим среднетяжелым и тяжелым кожным поражением, помимо топических глюкокортикостероидов (ГКС), топических ингибиторов кальциневрина и эомолентов, вынуждены применять ГКС системного действия. Впрочем, любой применяемый внутрь препарат обладает системным действием за счет влияния на специфические рецепторы, расположенные на клетке. Строго говоря, большая часть фармакологических средств, применяемых для лечения аллергических болезней, относятся к иммуносупрессорам разной степени активности, подавляющим аллергическое воспаление. Наиболее безопасными препаратами, применяемыми в аллергологии, являются блокаторы H₁-гистаминовых и лейкотриеновых рецепторов, которые связывают соответствующие специфические участки этих рецепторов и предотвращают выброс медиаторов воспаления. За счет таргетного воздействия антигистаминные препараты показывают свою максимальную эффективность в предотвращении дегрануляции тучной клетки (мастоцита), но в значительной степени теряют клиническую эффективность при присоединении клеточных реакций, в которых мастоциты практически не участвуют. В инструкции для многих антигистаминных препаратов прописаны показания для применения их при АД, и врачами они назначаются в качестве «адьювантной» (дополнительной терапии) — к препаратам топического воздействия при любых стадиях процесса. Пациентам с дерматитом, а также с крапив-

нищей часто off-label назначается монтелукаст, однако современная позиция экспертов, основанная на доказательной медицине, четко определяет место блокаторов рецепторов к медиаторам аллергии, в том числе к лейкотриенам, в системной терапии. Антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают крайне слабым системным действием и не могут рассматриваться в качестве эффективной терапии АД.

Кохрейновские мета-анализы показали бесполезность применения этих групп препаратов в отношении уменьшения площади поражения кожи при АД как изолировано, так и в качестве дополнительной терапии [6].

До появления биологических препаратов возможности системной терапии АД ограничивались коротким списком фармакологических средств. Появление дупилумаба (моноклонального антитела к IL4R α) изменило представление о традиционных представлениях о возможности терапии тяжелых форм АД, торпидных к кортикостероидным курсам и терапии ингибиторами кальциневрина.

Неселективная супрессия аллергического воспаления традиционно достигалась с помощью применения системных ГКС и препаратов цитостатического действия, что позволяло получать удовлетворительные результаты при аллергических заболеваниях. ГКС используются в качестве последней линии терапии при бронхиальной астме, полипозном риносинусите, ограниченно — при АД, крапивнице и васкулите. Длительность и схема назначения ГКС отличается при каждой нозологии. Использование системных стероидов требует непрерывной оценки соотношения риска и пользы при их применении из-за неизбежных побочных реакций.

Выбор препарата должен быть обусловлен четким пониманием патогенетического механизма и точки приложения лекарственного средства. Традиционные химиопрепараты действуют на различные этапы дифференцировки клеток-мишеней, а механизмы воздействия являются уникальными для каждой молекулы, в связи с чем эффективность цитостатиков отличается при разных нозологиях, как и частота развития побочных эффектов. В мировой клинической практике наиболее часто упоминается возможность применения при тяжелом АД оральных ГКС, циклоспорина (ЦсА),

азатиоприна, метотрексата, ММФ (мофетилмикофенолат). Последние три препарата в РФ применяются при АД off-label, так как доказательства их эффективности при АД недостаточно убедительные. В 2019 году в стране был зарегистрирован дупилумаб, появление которого позволяет значительно пересмотреть принципы терапии пациентов с тяжелыми формами АД [7]. Мы считаем целесообразным далее рассмотреть возможности системной терапии атопического дерматита препаратами, доступными в РФ (оральные ГКС, циклоспорин, дупилумаб), с точки зрения эффективности и безопасности.

Системные ГКС тормозят клеточное размножение и дифференцировку за счет влияния на специфические рецепторы ядра клетки и обладают множественными системными эффектами [8]. Согласно современным рекомендациям, кортикостероиды назначаются для подавления выраженного обострения АД. Эффективность ГКС при длительном применении сомнительна и побочные эффекты перевешивают пользу от их использования. «Ниша» препарата — короткие курсы на высоте обострения не более 1 недели низкими дозами из расчета 0,5 мг/кг/сут., а также ситуации, когда сложно назначить цитостатики и биологическую терапию, например при беременности или пациенту раннего возраста. ГКС подавляют противoinфекционную защиту, нарушают пролиферацию хрящевой ткани, что особенно важно для детей, так как это приводит к достоверному замедлению роста. У взрослых пациентов среди осложнений, чаще всего наблюдают вторичный диабет, остеопороз и синдром Иценко — Кушинга [8].

Циклоспорин А (ЦсА) — иммуносупрессор, оказывающий избирательное действие на Т-лимфоциты и блокирующий патогенетический путь кальциневрина, последующую активацию Т-лимфоцита и синтез IL2-ростового фактора для большинства иммунных клеток. Циклоспорин эффективен при тяжелом АД, не поддающемся другим видам терапии, но длительность его назначения ограничена высокой возможностью серьезных побочных эффектов препарата. Наиболее грозным явлением при применении циклоспорина является повышение риска лимфом, в практике врач чаще сталкивается с сосудистыми реакциями, проявляющимися эндотелиальной дисфункцией, сужением артериол, вследствие чего повышается

артериальное давление в приносящей артериоле сосудистого клубочка нефрона, кроме того, циклоспорин А токсичен для эпителия канальцев и собирательных трубочек. В результате наблюдается системная артериальная гипертензия, повышение креатинина в сыворотке со снижением скоро-

ния кожи при АД обычно используются бальные шкалы либо визуальные аналоговые шкалы или числовые методики оценки симптомов. Ясно, что в разных центрах они были неодинаковыми, поэтому сравнить индексы SCORAD, EASI, IGA между собой не представляется возможным (табл. 1) [11].

Таблица 1. Основные индексы для оценки поражения кожи

Названия индекса	Краткое описание
SCORAD	Три группы симптомов: распространенность поражения, интенсивность и оценка пациентом своего состояния ¹
EASI	Эритема, инфильтрация, эскориация, лихенификация в 4-х локализациях по трехбалльной шкале ²
IGA	Оценка общей интенсивности дерматита по пятибалльной шкале (от 0 — чистая кожа, до 5 — очень тяжёлый дерматит) ³

¹ <https://dermnetnz.org/topics/scorad/>

² <https://dermnetnz.org/topics/easi-score/>

³ https://www.eczemacouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf

сти клубочковой фильтрации. Нефротоксичность препарата, развивающаяся уже через несколько месяцев применения, является самой большой проблемой при длительном применении. Быстро развиваются и такие явления, как гиперлипидемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, артериальная гипертензия, нарушается аппетит и прочее [9].

В метаанализе, проведенном в 2007 году, еще до появления биологической терапии, циклоспорин (vs плацебо) показал отчетливый дозозависимый эффект в отношении уменьшения показателей тяжести АД: ко второй неделе использования реакция на циклоспорин А отмечалась у 22% больных (95% ДИ 8–36%), получавших низкие дозы (3 мг/кг); а для дозы 4 мг/кг доля ответивших на терапию была около 40% (95% ДИ 29–51%). К концу второго месяца клинического улучшения достигали 55% пациентов, что ранее считалось хорошим показателем [10]. После появления дупилумаба была проведена ревизия и сравнены результаты терапии пациентов с АД, которые получали дупилумаб, циклоспорин, метотрексат и азатиоприн. Результаты метаанализа опубликованы в апреле 2020 года и включали рандомизированные исследования, проведенные в разные годы на релевантной выборке пациентов (n=6360). В клинических исследованиях для оценки тяжести пораже-

По причине использования разных методик оценки исходов лечения результаты были представлены в виде стандартизованных средних отклонений (SMD) от начальных значений. В итоге был установлен рейтинг эффективности препаратов без учета безопасности и возможности длительного применения. Наиболее эффективными лекарственными средствами оказались дупилумаб и циклоспорин А. Пациенты, получавшие дупилумаб, смогли достичь улучшения показателей с высокой достоверностью OR – 0,9 (95% CI: – 1,1 до – 0,8). Циклоспорин А показал более высокие средние значения, но результаты в разных исследованиях были нестабильные: OR – 1,1 (95% CI: – 1,7 до – 0,5). В большинстве рекомендаций указывается на 8-недельный курс приема циклоспорина А, после которого резко нарастает риск осложнений, в то время как дупилумаб может использоваться длительно при сохранении благоприятного профиля безопасности. Метотрексат и азатиоприн показывали низкие цифры эффективности – 0,6 и – 0,4 SMD, соответственно. Принимая во внимание высокую частоту гематологических отклонений при применении цитостатических препаратов, целесообразность использования азатиоприна и метотрексата при дерматите представляется очень сомнительной.

ОСНОВЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Новый класс применяемых системных препаратов при АД представлен группой моноклональных антител, блокирующих ключевые цитокины воспаления (или рецепторы к ним). За счет высокой специфичности достигается селективное действие, а структурная тождественность с иммуноглобулином человека обеспечивает сходный период «полужизни» и относительно низкую частоту реакций на препарат. При раннем блокировании иммунного воспаления предотвращается цитокиновый каскад с активацией сопутствующих клеток в органах-мишенях. При этом, как правило, не происходит влияния на витальные физиологические процессы — кроветворение, метаболизм, деление соматических клеток.

Биологическая терапия основана на гибридной технологии воспроизведения иммуноглобулинов клоном В-лимфоцитов, полученным из миеломной опухоли. Открытие, удостоенное Нобелевской премии 1984 года (Г. Келер и Ф. Мильштейн), кардинальным образом изменило традиционную терапию многих заболеваний. Принципиальные отличия от привычных фармакологических препаратов в фармакодинамике и кинетике обусловлены особенностями строения. С точки зрения структуры моноклональное анти-

тело — это всегда большая белковая молекула, как правило иммуноглобулин класса G, высокоспецифичный к определенному эпитопу. По номенклатуре наименований все моноклональные антитела имеют окончание -зумаб (англ. -zumab). Белковая молекула накладывает ограничения на путь введения препарата — в отличие от химиопрепаратов моноклональные антитела вводятся только парентерально (внутривенно или подкожно). Данные препараты неспособны активно всасываться с поверхности слизистых и не должны подвергаться действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта. Для каждого препарата биологической терапии строго определен свой путь введения в организм, изменение которого приводит к его неэффективности [12]. В медицине применяют три типа моноклональных антител, из которых в аллергологии применяются в настоящее время пять молекул (табл. 2).

Химерные антитела содержат до 35% белка мыши преимущественно в виде константного фрагмента IgG. Эти антитела более аллергенны — на них чаще развивается реакция у пациента, и они относительно быстро подвергаются распаду в организме человека. На мышинные участки антител способны активно вырабатываться блокирующие IgG, что снижает фармакологическую эффективность

Таблица 2. Основные моноклональные антитела для лечения аллергических заболеваний, зарегистрированные в РФ

Название	Тип антитела	Целевой медиатор	Зарегистрированные показания	Потенциальные положительные эффекты	Возраст применения
Омализумаб	Гуманизованное	IgE	Аллергическая астма, крапивница	Аллергический ринит, анафилаксия	С 6 лет — астма С 12 лет — крапивница
Реслизумаб	Гуманизованное	IL5	Эозинофильная астма	Эозинофильные полипы носа, эозинофильный эзофагит	С 18 лет
Бенрализумаб	Гуманизованное	IL5Ra	Эозинофильная астма		С 18 лет
Меполизумаб	Гуманизованное	IL5	Эозинофильная астма, эозинофильный гранулематозный ангиит		С 6 лет — астма С 18 лет — васкулит
Дупилумаб	Рекомбинантное	IL4Ra	Бронхиальная астма (Th2), атопический дерматит	Аллергический ринит, эозинофильные полипы носа, эозинофильный эзофагит	С 12 лет — астма и дерматит

препарата, поэтому рекомендовано одновременное назначение цитостатиков для подавления образования связывающих антител. Вследствие несовпадения Fc-фрагмента с человеческим не происходит активации комплимента и не запускаются механизмы Т-клеточной цитотоксичности. В аллергологии не применяется этот вид моноклональных антител, за исключением экспериментальных работ использования инфликсимаба — блокатора фактора некроза опухоли — альфа (ФНО α) для терапии тяжелых форм атопического дерматита, которые закончились неудачей. Инфликсимаб смог снизить индекс EASI только на 24% от базального уровня, что не может считаться удовлетворительным результатом.

Гуманизированные антитела содержат не менее 90% белка человека, причем обязательно Fc-константный фрагмент, представленный человеческим протеином. Мышиный фрагмент располагается обычно в антиген-распознающем участке и занимает 5–10% от всей молекулы. Препараты взаимодействуют с иммунной системой и способны включаться в Т-клеточные реакции цитотоксичности. Период «полужизни», составляющий около 20 дней, практически соответствует таковому у антител человеческих. Это более стабильные соединения и менее аллергенные молекулы по сравнению с химерными иммуноглобулинами. Гуманизированные антитела не требуют тогда временного назначения иммуносупрессоров. Из применяемых препаратов в аллергологии химерными антителами являются омализумаб (анти-IgE антитела) и анти-IL5 антитела (бенрализумаб, реслизумаб и меполизумаб).

К последнему поколению моноклональных антител относят рекомбинантные молекулы, состоящие на 100% из человеческого белка, по строению максимально приближенные к человеческим антителам. Они могут использоваться длительно без опасения снижения фармакологических свойств и нежелательных реакций при введении. К новому классу препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование рецептора к интерлейкину-4. Кроме современного строения молекулы, антитело важно тем, что связывается с α -субъединицей рецептора к IL4 (IL4R α). Данная субъединица входит в рецепторные комплексы для двух ключевых цитокинов Th2-воспаления — IL4 и IL13, что позволяет

антителу к α -цепи блокировать целый каскад иммунных реакций, вызываемых данными цитокинами.

Роль интерлейкина-4 (IL4) и 13 (IL13) в аллергическом воспалении. IL4 — крупный гликопротеин, массой около 20 кДа, вырабатывается преимущественно Th2-клетками и в меньшей мере — мастоцитами, эозинофилами и базофилами. IL4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, с последующим синтезом IgG и IgE. Совместно с IgE данный интерлейкин способен оказывать активирующее действие на размножение тучных клеток слизистых, поддерживая аллергическое воспаление. Вторично IL4 поддерживает пролиферацию CD8+-лимфоцитов, усиливает цитотоксическую активность макрофагов и синтез воспалительных медиаторов эпителиальными клетками. Антагонистические свойства IL4 проявляет в отношении IL1, IL6, ФНО α и считается одним из основных противовоспалительных цитокинов.

Интерлейкин-13 (IL13), несмотря на свой гораздо меньший размер (в 2 раза меньше, чем IL4), по своему действию схож с IL4, что, по-видимому, связано с похожей структурой молекул этих медиаторов. Рецепторы к IL4 (IL4R) содержат две субъединичные цепи — α и γ , а рецептор к IL13 включает в себя общую часть IL4R α и уникальную часть — IL13R α . Ген, кодирующий IL13, располагается на 5-й хромосоме рядом с генами IL4, IL5, IL9, GM-CSF. За счет этого феномена эффекты IL13 крайне похожи на таковые IL4, но в отличие от «большого брата» действие IL13 направлено не столько на В-лимфоциты, сколько на соматические клетки — фибробласты, миоциты, бокаловидные клетки. Под действием IL13 возникает спазм гладкомышечных клеток, усиливается синтез мокроты в дыхательных путях и процессы фиброобразования в коже, а также ремоделирование стенки бронхиального дерева. После прекращения стимуляционного действия IL4/13 на иммунные клетки отмечается быстрое улучшение состояния пациентов с дерматитом и астмой. Лабораторно выявляется быстрое снижение IgE, периостина и других сывороточных маркеров воспаления. Белок периостин, продуцируемый под действием IL13 фибробластами кожи и легких, ранее рассматривался исключительно как маркер фиброза и активной роли IL4/13 в патогенезе процесса. В собственных

исследованиях и по данным литературы была показана роль растворимого периостина сыворотки как маркера Th2-воспаления при детской астме, показана его корреляция с количеством обострений и тяжестью течения БА в различных возрастных группах [13, 14]. Новые данные говорят об опосредованном влиянии IL4/13 через периостин на рецепторы, отвечающие за зуд кожи при atopическом дерматите. Периостин, синтезирующийся в присутствии IL13, взаимодействует с сенсорными окончаниями нейронов через систему $\alpha\nu\beta 3$ -интегрина, усиливая зуд. Примечательно, что синтез периостина повышается в присутствии кальцитриола и TSLP (тимического стромального лимфопоэтина) [15].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В АЛЛЕРГОЛОГИИ

Основная проблема при использовании биологической терапии — это определение преобладающего эндотипа воспаления у пациента и выбор лекарственного препарата. При отсутствии точки приложения антитела (целевого цитокина или рецептора к нему) терапия обречена на неудачу. Для старта терапии обычно требуется определение фенотипа воспаления у пациента. Омализумаб эффективен при повышении IgE, препараты анти-IL5 рекомендованы при эозинофилии биологических сред пациента. Для назначения дупилумаба не требуется учет перечисленных критериев. Преобладание Th2-лимфоцитов наблюдается в большинстве случаев при дерматите и астме. Уровень IgE и хемокина CCL17/TARC (thymus and activation regulated chemokine) не влияли на эффективность применения дупилумаба при назначении у пациентов с АД [16].

С точки зрения использования препаратов моноклональных антител при АД можно отметить закономерность: тяжелое течение АД часто ассоциировано с Th2-иммунным ответом и IgE-типом гиперчувствительности. Поэтому логично, что исторически первым моноклональным антителом, применяемым в аллергологии, стал омализумаб — анти-IgE препарат. В настоящее время омализумаб показан при неконтролируемой аллергической бронхиальной астме и хронической крапивнице. При этих двух состояниях в подавляющем большинстве случаев патологический процесс сопровождается повышением IgE

или активацией Fc RII-рецепторов. Омализумаб эффективен при долговременном применении для терапии аллергической астмы по данным метаанализов, проведенных у детей и взрослых [17, 18]. При сезонном аллергическом рините применение омализумаба вполне эффективно и может рассматриваться off-label, но ограничено стоимостью препарата [19]. Учитывая возрастающую проблему пищевой аллергии и рисков анафилаксии при проведении аллерген-иммунотерапии (АИТ), существуют экспериментальные работы в попытке использования омализумаба при проведении АИТ с целью предотвращения немедленных аллергических реакций [20]. Несмотря на частое обнаружение в сыворотке значимого повышения IgE при тяжелых формах дерматита, блокирование этих антител омализумабом не смогло помочь пациентам. В метаанализе (2016 г.) при объединении данных, полученных в результате описаний нескольких небольших исследований, проведенных у детей и взрослых, не были получены доказательства эффективности омализумаба при АД [21].

Кроме омализумаба, для терапии аллергических болезней (в том числе БА) в РФ зарегистрированы препараты анти-IL5: реслизумаб, бенрализумаб, меполизумаб, которые показывают высокую эффективность в уменьшении приступов БА. При снижении системной эозинофилии в ходе применения препаратов анти-IL5 было отмечено, что сопутствующий полипозный риносинусит подвергался обратному развитию, облегчалось носовое дыхание, уменьшалась anosmia [22]. Компания GSK инициировала исследование меполизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с АД и сопутствующей эозинофилией более 300 в мкл (исследование № NCT03055195). В 2020 году оно было прекращено из-за отсутствия клинической эффективности препарата. Для реслизумаба исследований эффективности при АД нет. Бенрализумаб находится во II фазе исследования (NCT03563066), и данные о клинической эффективности по сравнению с плацебо не представлены. Эпизодические сообщения об эффективности анти-IL5 терапии у пациентов при применении off-label в реальной клинической картине с заболеваниями кожи пока не обобщены, поэтому возможность применения данного вида терапии не рассматривается.

ДУПИЛУМАБ

С появлением дупилумаба (анти-IL4R α) были получены первые достоверные результаты эффективности в уменьшении поверхности поражения кожи, зуда и повышении качества жизни у пациентов с АД. Препарат зарегистрирован в РФ для терапии БА и АД начиная с 12 лет. Перед началом применения любого метода терапии необходимо оценить ряд позиций: эффективность по сравнению с плацебо и преимущество над существующим методом терапии, безопасность при применении, влияние на качество жизни и отдаленные исходы при использовании препарата.

Эффективность дупилумаба была подтверждена рядом крупных международных исследований, проводившихся на взрослой и позже на педиатрической популяциях. Получены убедительные данные о клинических, лабораторных и морфологических эффектах при назначении биологической терапии анти-IL4. При применении у пациентов с АД дупилумаб эффективно связывает рецептор IL4R α , что приводит к системным патогенетическим эффектам. Этот феномен позволяет добиваться улучшения симптомов комплекса коморбидных аллергических болезней (БА, АР, полипозный риносинусит), которые могут сочетаться с АД [5, 23].

Патофизиологические эффекты у пациентов с тяжелым течением АД оценивались после использования препарата в течение шестнадцати недель. Отмечено уменьшение маркеров Th2-воспаления: снижались сывороточные уровни суммарного и специфического IgE, периостина и циркулирующих хемокинов CCL17, CCL18. К концу исследования для пациентов с АД в качестве дополнительного эффекта было показано уменьшение толщины пораженной кожи, а также уменьшение экспрессии генов, ответственных за синтез IL13, IL31, CCL17, CCL18, CCL26. В местах воспаления уменьшалась эпидермальная гиперплазия за счет снижения синтеза кератина (keratin-16 и MKi67), при компенсаторном повышении генов, связанных с липидным метаболизмом и поддержанием кожного барьера (filaggrin [FLG], loricrin [LOR], claudins и ELOVL3). К концу четвертого месяца применения дупилумаба удалось зафиксировать структурное уменьшение толщины кожи в биоптатах пациентов [24].

Обобщая результаты пяти рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности дупилумаба у взрослых (n=2801), было сделано несколько важных выводов. В частности, эффективность дупилумаба в отношении снижения зуда, уменьшения кожных высыпаний и улучшения качества жизни значительно превосходило плацебо. После двенадцати недель применения у пациентов, получающих дупилумаб, более чем в 3 раза чаще отмечалось 75% снижение индекса EASI – 3,3 (95% ДИ: 2,9 до 3,6), а индекс IgA улучшался более значимо: RR=3,7 (95% ДИ: 3,3 до 4,2). Важно, что цифры, отражающие динамику изменения индексов, были сравнимы во всех РКИ на взрослой популяции.

Подробнее рассмотрим показатели эффективности препарата в педиатрической практике.

Исследование LIBERTY AD ADOL было проведено на популяции пациентов с АД 12–17 лет, у которых АД неадекватно контролировался топическими стероидами или развивались побочные эффекты при их применении (n=251). В РКИ оценивались эффективность и безопасность применения дупилумаба по сравнению с плацебо и в разных курсовых дозировках – 300 мг 1 раз в неделю и 300 мг 1 раз в 2 недели (для пациентов весом <60 кг – 200 мг 1 раз в 2 недели).

В качестве конечных точек в LIBERTY AD ADOL была выбрана динамика улучшения индексов от исходных показателей: уменьшение индекса поражения кожи EASI \geq 50%; снижение более трех (\geq 30%) пунктов по шкале зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); изменение более чем на шесть пунктов по шкале качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index). Первичных конечных точек достигли большинство пациентов, получавших дупилумаб, независимо от применяемой схемы. В исследовании был продемонстрирован дозозависимый эффект при введении дупилумаба, поскольку при увеличении кратности применения, доля пациентов с клиническим улучшением была достоверно выше. К концу исследования (к 4-му месяцу) при использовании схемы 200 или 300 мг каждые 2 недели 80,5% пациентов достигли конечных точек улучшения, заявленных в исследовании. При применении 300 мг 1 раз в 4 недели, немногим более половины пациентов (63,1%) показали

значимое улучшение по всем показателям. В группе плацебо на фоне применения топической терапии улучшение было зафиксировано у 23,5% пациентов [25].

Более ранние исследования SOLO-1 и SOLO-2 показали, что дальнейшее увеличение дозы препарата не имеет смысла — результаты при еженедельном введении препарата и в режиме 1 раз в 2 недели практически были тождественны. При более частом применении наблюдалось незначительное преимущество по скорости достижения отдельных показателей, но к концу наблюдения (к 16-й неделе) исходы достоверно не отличались. При использовании любой из выше рассмотренных схем терапии уменьшение индекса поражения кожи EASI было очень выраженным. Например, в SOLO-1 рекомендованную дозу дупилумаба (300 мг 1 раз в 2 недели) получали 224 пациента с неконтролируемым течением АД. К 16-й неделе у 69% снизились показатели EASI $\geq 50\%$ от исходного уровня; EASI $\geq 75\%$ отмечалось у 51% пациентов, и EASI $\geq 90\%$ достигли 36% больных (!). Необходимо отметить высокую эффективность препарата — третья часть неконтролируемых больных достигают практически полного очищения кожных покровов через четыре месяца терапии без применения цитостатиков и системных ГКС, учитывая, что серьезные побочные эффекты от применяемой терапии были сравнимы с плацебо. Показатели улучшения качества жизни при использовании специализированных опросников для пациентов с АД показывали сходную быструю динамику

улучшения. Позволим себе напомнить, что исследование проведено на когорте торпидных к терапии пациентов, которые попадали под критерии необходимости назначения оральных ГКС, циклоспорина А и фототерапии. Исследование крайне интересно, поскольку опубликована скорость достижения результатов. Оценивалась эффективность уменьшения поражения кожи и зуда (EASI и цифровая рейтинговая шкала зуда P-NRS). Результаты свидетельствуют, что пациенты получают эффективное лечение начиная с первых недель применения. В РКИ «SOLO» облегчение зуда отмечалось в первые дни терапии, далее в течение первых 4-х недель от начала введения препарата (на 2–3 дозе) достигалось примерно 50% снижение от базальных показателей индексов поражения кожи, и наконец, к 10-й неделе наблюдалось плато в эффективности. Зуд, максимально влияющий на качество жизни, уменьшался с первых недель терапии. В реальной клинической практике уже к концу первого месяца можно оценить динамику и выявить отвечающих на терапию пациентов, с 10–12-й недели терапии достигается максимальный эффект применения дупилумаба [26].

Данные РКИ (LIBERTY AD ADOL, SOLO-1, 2) продемонстрировали крайне важный результат для практической деятельности — появилась возможность дозировать препарат в зависимости от исходной клинической картины и массы тела пациента. Установлено, что у детей для достижения контроля БА достаточно 200 мг каждые 2 недели, но при сочетании БА с АД и/или при

Таблица 3. *Схема применения препарата дупилумаб, зарегистрированная в Российской Федерации*

Заболевание	Популяция	
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед. ¹
	Дети 12–18 лет АД (масса < 60 кг ²),	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
Бронхиальная астма	Взрослые и дети (≥ 12 лет)	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед. ³

¹ При тяжелом дерматите возможно еженедельное введение.

² При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения.

³ В случае сочетания астмы и тяжелого дерматита или стероидозависимой астмы используется схема для дерматита (однократно 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед.).

тяжелой гормонозависимой БА доза дупилумаба может быть увеличена до 300 мг 1 раз в 2 недели. В случае торпидного течения у пациентов старше 18 лет возможно использовать схему еженедельного введения дупилумаба в дозе 300 мг (табл. 3).

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Вопросы нежелательных явлений при применении новых препаратов крайне важны особенно в педиатрической практике. Побочные эффекты при использовании биологической терапии сложно предсказуемы, поэтому важны долговременные наблюдения не только эффективности, но и безопасности препаратов. Для дупилумаба не было зафиксировано серьезных побочных реакций при использовании в первоначальных исследованиях I–II фазы, в исследованиях III фазы также не были отмечены серьезные побочные явления за исключением повышенной частоты кератоконъюнктивита и респираторных инфекций по сравнению с плацебо.

Исследование CHRONOS продолжалось 52 недели и позволило оценить степень отклонения набора лабораторных показателей и клиническую безопасность использования дупилумаба. Серьезные побочные реакции при использовании дупилумаба встречались даже реже, чем в группе плацебо. Частота побочных реакций легкой и средней степени тяжести, к которым относили инфекции верхних дыхательных путей, конъюнктивит и местные реакции в месте введения, в группе дупилумаба была незначительно выше: в течение 52-х недель наблюдения в паре «дупилумаб — плацебо» конъюнктивит встречался с частотой 8,2% vs 2,5%; реакции в месте инъекции — 8% vs 2,5%; инфекции верхних дыхательных путей — 15,55% vs 9,2% пациентов. Однако частота обострений дерматита, кожных инфекций (включая тяжелую герпетическую экзему) при использовании дупилумаба была достоверно ниже, чем в группе плацебо (4,5% vs 5,7%) [27]. Интересно, что при исследовании безопасности и эффективности дупилумаба у больных с БА частота развития конъюнктивита была сопоставима в обеих группах.

Эпидемия COVID-19 заставила по-другому посмотреть на частоту развития ОРВИ и серьезность этих последствий. Вопросы безопасности и частота осложнений, связанных с перенесенным

коронавирусом, будут актуальны в течение значительного времени.

В апреле 2020 года опубликована работа, описывающая серию случаев в провинции Италии Ломбардии, в эпидемическом очаге COVID-19 около города Бергамо. Серия случаев включала в себя наблюдение за 30 пациентами со средним возрастом $35,5 \pm 11,9$ года (от 19 до 54 лет), страдающих тяжелым АД. Все они получали дупилумаб в течение эпидемии. Ни один из пациентов не был инфицирован и не имел серьезных заболеваний за время наблюдения [28].

Лабораторный контроль гемограммы при использовании дупилумаба не зафиксировал значимых гематологических сдвигов. Наблюдалась незначительная тенденция к нейтропении и незначительному росту эозинофилов, что не сопровождалось значимыми побочными эффектами. В группе терапии умеренно снижались тромбоциты без изменений свертываемости крови, что позволило констатировать высокую безопасность препарата и сделать вывод об отсутствии необходимости лабораторного контроля состояния крови при применении дупилумаба [29].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время при выборе системной терапии не существует альтернатив для дупилумаба по соотношению эффективность — безопасность применения. Побочные эффекты при использовании циклоспорина несопоставимы с биологической терапией. Риски развития нефротоксичности, гепатотоксичности и возникновения лимфом при терапии циклоспорином сложно сравнивать с повышением риска нетяжелых респираторных заболеваний и конъюнктивита. В непрямом сравнении циклоспорина А и дупилумаба, проведенного в 2019 году, дупилумаб (данные CHRONOS) показал преимущество над циклоспорином в отношении объективных признаков АД. В качестве первичной точки было выбрано снижение EASI на 75% от исходных значений: к 12–16-й неделе поставленной цели достигли 75% пациентов на терапии дупилумабом по сравнению с 52% получавших циклоспорин А. К 24–30-й неделе в группе циклоспорина А наблюдалось ухудшение состояния — только 40% пациентов сохранили 75% улучшения индекса EASI.

В группе дупилумаба 74% пациентов имели стабильное состояние (улучшение EASI >75%) [30]. Данные анализа подтвердили преимущество дупилумаба над циклоспорином А при длительном использовании для системной терапии АД.

По результатам обзора доступной литературы можно отметить, что клинические исследования по изучению эффективности моноклональных антител против ключевых цитокинов при АД продолжаются.

В литературе можно встретить упоминание о возможности применения следующих препаратов.

Ритуксимаб — моноклональное антитело, блокирующее Th2-ответ путем связывания с рецептором CD20, располагающемся на В-клетке. После блокирования рецептора прекращается пролиферация В-лимфоцита, запускается механизм апоптоза клетки. Препарат зарегистрирован для терапии лимфомы. Сообщается о единичных случаях применения ритуксимаба при АД в виде монотерапии и в сочетании с омализумабом. Эффективность применения препарата была 76%, но группа состояла только из шести пациентов [7, 31].

Инфликсимаб блокирует ФНО α , и предполагается его положительное действие при хроническом течении воспаления и девиации иммунного ответа в сторону выработки Th1. Антитело зарегистрировано для терапии ревматоидного артрита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, анкилозирующего спондилоартрита и псориаза. Применение при АД ограничено спорадическими сообщениями: исследование было проведено на девяти пациентах, двое из которых показали долговременный эффект, индекс EASI снизился на 24% [32].

Анти-IL31 (IL31RA) (немолизумаб) обнаружил при применении у пациентов только снижение зуда, без уменьшения площади поражения кожного процесса. Препарат может рассматриваться как «симптоматическая» терапия АД. Максимальная эффективность на высоких дозах препарата выражалась в снижении исходного индекса EASI немногим более 40% [33].

Гомологичные препараты, блокирующие второй ключевой цитокин IL13, являющийся схожим по действию с IL4, пока не нашли своего практического применения. Тралокинумаб (анти-IL13)

не смог существенно улучшить состояние пациентов с АД. Лебрикизумаб (анти-IL13) при ежемесячном введении в исследовании, продолжающемся 16 недель, показал свое преимущество перед плацебо в отношении объективных индексов оценки SCORAD и EASI. Препарат быстро купировал симптомы и снижал объективные оценки EASI от 40 до 70% в зависимости от применяемой дозы. Отношения рисков снижения индекса EASI по сравнению с плацебо составило 1,3 (95% ДИ: 1,04 до 1,7) [34].

Изучение новых возможных показаний для применения дупилумаба обусловлены воздействием на ключевое патогенетическое звено Th2-воспаления (IL4, IL13) в организме. Помимо АД в показаниях для препарата зарегистрирована БА. Эффективное улучшение симптомов, снижение количества обострений и улучшение легочной функции убедительно показано в многоцентровых РКИ в популяции пациентов с проявлениями среднетяжелой и тяжелой астмы [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление биологической терапии значительно расширяет возможности врача и позволяет существенно улучшить прогноз АД у пациентов, ранее считавшихся торпидными к какой-либо терапии. В перспективе необходимы дальнейшие исследования дупилумаба в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста, где экзема часто сочетается с пищевой аллергией и доля АД гораздо выше, чем в других возрастных группах. Остаются неясными вопросы сочетания биологической терапии и аллерген-иммунотерапии, перспективы профилактического действия моноклональных антител на развитие аллергических болезней. Новые терапевтические цели требуют новых препаратов для терапии. Биологическая терапия по своему прорывному действию сравнима с антибиотикотерапией и вакцинацией. Несомненно, что перспективы биологической терапии в аллергологии огромные и не исчерпываются только контролем симптомов заболевания. Дупилумаб является успешным представителем своего класса препаратов, обладающим благоприятным профилем эффективности безопасности, благодаря чему способен занять важную нишу в терапии аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A. et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version). Part 1. *Allergol Immunol Pediatr.* 2020; 60 (1): 4–25. doi:10.24411/2500-1175-2020-10001
2. Furue M., Chiba T., Tsuji G. et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017; 66 (3): 398–403. doi:10.1016/J.ALIT.2016.12.002
3. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M. et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4). doi:10.1016/j.jaci.2015.10.049
4. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17 (4): 309–315. doi:10.1097/ACI.0000000000000376
5. Eyerich S., Metz M., Bossios A., Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019; (June 2019): 546–560. doi:10.1111/all.14027
6. Matteredne U., Вүһmer M.M., Weisshaar E., Jupiter A., Carter B., Apfelbacher C.J. Oral H1 antihistamines as ‘add-on’ therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online January 22, 2019. doi:10.1002/14651858.CD012167.pub2
7. Snast I., Reiter O., Hodak E., Friedland R., Mimouni D., Leshem Y.A. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19 (2): 145–165. doi:10.1007/s40257-017-0324-7
8. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018; 32: 657–682. doi:10.1111/jdv.14891
9. Смирнов А.В., Трофименко И.И. Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломеруллопатий. *Нефрология.* 2010; 14 (4): 92–102.
10. Schmitt J., Schmitt N., Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema ? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;0(0):070206173308005-??? doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x
11. Камашева Г.Р., Хакимова Р.Ф., Валиуллина С.А. Методы оценки степени тяжести атопического дерматита у детей раннего возраста. *Журнал “Земский врач.”* 2010; 4: 32–34.
12. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M. et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016; 315 (5): 469–479. doi:10.1001/jama.2015.19330
13. Масальский С.С., Калмыкова А.А., Уханова О.П., Климов Л.Я., Разгуляева А.В. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме. *Российский аллергологический журнал.* 2014; 6: 5–7.
14. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П., Смолкин Ю.С., Маркарова И.В., Такушинова Ф.М. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 4 (55): 37–48. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006
15. Mishra S.K., Wheeler J.J., Ji R.-R., Ko M.-C. Correspondence TO. Periostin Activation of Integrin Receptors on Sensory Neurons Induces Allergic Itch. Published online 2020. doi:10.1016/j.celrep.2020.03.036
16. Hamilton J.D., Chen Z., Beck L.A. et al. 1066 Biomarkers CCL17/TARC and total IgE do not predict clinical response to dupilumab in atopic dermatitis (AD): A post hoc analysis of pooled phase 3 data (SOLO 1 & 2). *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (5): S181. doi:10.1016/j.jid.2018.03.1079
17. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(1). doi:10.1002/14651858.CD003559.pub4
18. Eyerich S., Metz M., Bossios A., Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. 2020; (June 2019): 546–560. doi:10.1111/all.14027

19. Ukhanova O.P., Dzhabarova A.A., Sivun I.V., Burindina E.I. Perspectives of Genetically Engineered Therapy in Severe Seasonal Allergic Rhinitis. *Bull Contemp Clin Med.* 2018; 11 (2): 36–40. doi:10.20969/vskm.2018.11(2).36-40
20. Uysal P., Eller E., Mortz C.G., Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: Dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (3). doi:10.1016/j.jaci.2013.10.015
21. Wang H.H., Li Y.C., Huang Y.C. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (6): 1719–1722.e1. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.038
22. Prussin C., Mathur S., Roufosse F. Targeting the interleukin-5 Pathway for Treatment of eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Article.* 2018; 5: 1. doi:10.3389/fmed.2018.00049
23. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S. et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (1): 171–177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051
24. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B. et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 155–172. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.022
25. Paller A.S., Bansal A., Simpson E.L. et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21 (1): 119–131. doi:10.1007/s40257-019-00478-y
26. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E. et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (24): 2335–2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
27. Gooderham M.J., Hong H.C. ho, Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (3): S28–S36. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.022
28. Carugno A., Raponi F., Locatelli A.G. et al. No evidence of increased risk for COVID-19 infection in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area - Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* Published online April 27, 2020;jdv.16552. doi:10.1111/jdv.16552
29. Wollenberg A., Beck L.A., Blauvelt A. et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* Published online 2019: 1120–1135. doi:10.1111/bjd.18434
30. Ariens L.F.M., Gadkari A., Van Os-Medendorp H. et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: Indirect comparison using the Eczema Area and severity index. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99 (10): 851–857. doi:10.2340/00015555-3219
31. Sónchez-Ramyn S., Eguíluz-Gracia I., Rodríguez-Mazariego M.E. et al. Sequential combined therapy with Omalizumab and Rituximab: A new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23 (3): 190–196.
32. Jacobi A., Antoni C., Manger B., Schuler G., Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52 (3, Pt. 1): 522–526. doi:10.1016/j.jaad.2004.11.022
33. Kabashima K., Furue M., Hanifin J.M. et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142 (4): 1121–1130.e7. doi:10.1016/j.jaci.2018.03.018
34. Guttman-Yassky E., Blauvelt A., Eichenfield L.F. et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020; 156 (4). doi:10.1001/jamadermatol.2020.0079
35. Pavord I., Ford L., Corren J. et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients regardless of prior exacerbation history in the phase 3 liberty asthma quest study. *Thorax.* 2018; 73 (Suppl 4): A121–A122. doi:10.1136/thorax-2018-212555.202

Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10006

Г.А. Маковецкая, О.В. Борисова, Л.И. Мазур, И.В. Баринов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) остается важной проблемой в детском возрасте. Нами изучены пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5 стадий на этапах консервативного лечения, диализной терапии и трансплантации почки (n=72). Определена основная причина развития ХПН у детей — САКУТ-синдром. Показаны основные клинико-anamnestические особенности при различных стадиях ХБП. Проведены клинико-иммунологические корреляции, при ХПН выявлено гипоиmmунное состояние как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

Ключевые слова: ХПН, ХБП, клеточный и гуморальный иммунитет, дети.

Для цитирования: Маковецкая ГА, Борисова ОВ, Мазур ЛИ, Баринов ИВ. Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 61 (2): 41-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10006> (In Russ)

Clinical-immunological parallels in chronic renal Failure in children

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10006

G.A. Makovetskaya, O.V. Borisova, L.I. Mazur, I.V. Barinov

Samara state medical University, Ministry of health of the Russian Federation, Samara, Russia

Chronic renal failure (CRF) remains an important problem in childhood. We have studied patients with chronic kidney disease (CKD) at the 3–5 stages at the stages of conservative treatment, dialysis therapy and kidney transplantation (n=72). The main reason for development is defined CRF in children — CAKUT-syndrome. The main clinical-anamnesic features at different stages of CKD are shown. Clinical-immunological correlations were carried out, hypoiimmune state of both cellular and humoral links of immunity was detected in CRF.

Keywords: CRF, CKD, cellular and humoral immunity, children.

For citation: Makovetskaya GA, Borisova OV, Mazur LI, Barinov IV. Clinical-immunological parallels in chronic renal failure in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 41-48, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10006> (In Russ)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Заболеваемость органов мочеполовой системы как у взрослых, так и у детей остается на достаточно высоком уровне (по состоянию на 01.01.2019 г. составляет 11788,8 на 100 000 населе-

ния) и занимает в детской практике девятое место в структуре заболеваемости [1].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является неизбежным исходом хронической болезни почек (ХБП). При ее развитии в исходе

Для корреспонденции:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID: 0000-0003-1430-6708

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия

E-mail: olgaborisova74@mail.ru

For correspondence:

Olga V. Borisova, doctor of medical sciences, professor of the Department of Childhood Infections of Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID: 0000-0003-1430-6708

Address: 89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russia

E-mail: olgaborisova74@mail.ru

ХБП происходит необратимая постепенная потеря основных почечных функций, обусловленная развитием склероза почечной ткани вследствие различных почечных заболеваний [2]. Независимо от первичной нозологии, в почках происходят адаптивные, клеточные и молекулярные изменения, которые ведут к нефро-склерозу [3, 4].

В настоящее время вопросы хронизации заболеваний любой природы все более связывают как с генетической предрасположенностью, так и с особенностями иммунного ответа, которые также генетически детерминированы. Важную роль в патогенезе ХБП играют нарушения регуляции Т-клеточного звена иммунитета [5, 6].

Данные, касающиеся исследований субпопуляций Т-лимфоцитов неоднозначны: ряд авторов сообщает о снижении Т-хелперов/индукторов (CD4) при прогрессировании ХБП и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8) [6, 7]. Однако имеются работы, указывающие на повышение CD4 при ХПН [8]. Комбинация ослабленного иммунного ответа в сочетании с постоянной иммунной стимуляцией может играть роль в системном воспалении. Таким образом, роль клеточного и гуморального звеньев иммунитета в прогрессировании ХБП и формировании ХПН недостаточно ясна, что и послужило основой проведенного исследования.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2008–2018 гг. нами изучены дети с ХБП 3–5 стадий (n=72). Основную группу исследования составили пациенты с ХБП 3–4 стадий, пролеченные консервативными методами (I группа, n=28). В группу сравнения включили детей с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), потребовавшей заместительных методов терапии или пересадки почки (II группа, n=44). II группа была разделена на две подгруппы в зависимости от использованных методов лечения: IIА — дети на диализном этапе наблюдения (n=23), IIБ — пациенты, которым была пересажена почка (n=21).

Половозрастная характеристика пациентов была следующей: мальчиков — 40 (55,6%), девочек — 32 (44,4%), $p > 0,5$. Средний возраст детей I группы составил 9 лет 8 мес, II группы — 8 лет 1 мес ($p > 0,5$).

Критериями включения больных в клиническое наблюдение были: информированное согласие родителей больного ребенка на участие в наблюдении; наличие клинически и лабораторно подтвержденной ХБП 3–4 стадии (снижение СКФ > 60 мл/мин/1,72 м²) и использование консервативной терапии (I группа) или снижение СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² и применение заместительных методов терапии (IIА) или пересадки почки (IIБ); регулярное наблюдение нефрологом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование и лечение детей проведено по стандарту оказания медицинской помощи больным ХПН, утвержденному в приказе Министерства здравоохранения и социального развития № 447 от 8 июля 2005 года. Мы использовали: клинические методы; лабораторные (общеклинические и биохимические) исследования. При исследовании иммунного статуса использовали метод непрямой иммунофлуоресценции при помощи моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD4/CD8 («Сорбент»). Иммуноферментным методом определяли концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США).

Для характеристики выборки использовали медиану (Me) и квартили (Q1, Q3). При оценке непараметрических показателей при сравнении трех независимых групп по одному признаку использовали критерий χ^2 , непараметрический дисперсионный анализ ANOVA (Kruskal-Wallis); при сравнении двух групп — U-критерий Манна — Уитни.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией K/DOQI [9]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — основной показатель для определения стадии ХБП. Учитывали также иные клинико-лабораторные признаки ХБП в виде анемии, артериальной гипертензии, гипопроteinемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной причиной развития ХБП 3–5 ст. были врожденные и наследственные заболевания мочевой системы, составившие 72,2%: САКУТ-

синдром (гипо- и дисплазия почек, обструктивные уропатии, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия); поликистоз почек, сложный генетический синдром (всего 52 ребенка). У 16 наблюдаемых был хронический тубулоинтерстициальный нефрит после перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС), острого повреждения почек (22,8%). В 4 случаях отмечен хронический мезангиопролиферативный гломерулонефрит (5,6%).

Более чем у половины пациентов с САКУТ-синдромом и ХБП была ранняя диагностика вследствие пренатального и раннего неонатального скрининга. ХПН диагностировали у данных пациентов в раннем и дошкольном возрасте. У 7 детей признаки ХПН выявлены сразу после рождения в первые недели и месяцы жизни. Развитие

ХБП после перенесенного ГУС диагностировали уже в первые годы наблюдения после перенесенного синдрома, достаточно рано. Сам синдром развивался в возрасте от 5 месяцев и до 3-х лет.

Основные клинико-anamnestические данные у детей исследуемых групп с ХБП представлены в таблице 1.

У детей с тХПН средний возраст развития почечной недостаточности после дебюта заболевания составил 3,7 (3,1; 4,6) года во ПА группе и 3,5 (2,7; 3,8) года – во ПБ группе, в 1,3 раза быстрее, чем у пациентов с ХБП 3–4 ст. ($p=0,04$). При этом чем младше возраст дебюта почечной патологии, тем выше скорость прогрессирования ХБП. Так, у детей с ХБП, сформировавшейся в первые 6 месяцев жизни, средний возраст прогрессирования до тХПН составил 1,2 [0,4; 1,9] года, $p<0,05$.

Таблица 1. Клинико-anamnestические проявления ХБП 3–5 ст. у детей

Анамnestические и клинические данные	Группы обследованных детей			χ^2 , p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения ПА (n=23)	Группа сравнения ПБ (n=21)	
Анамnestические данные				
Возраст развития ХПН, годы	4,6 [3,7; 6,3]	3,7 [3,1; 4,6]	3,5 [2,7; 3,8]	6,2 0,04*
Хроническая гипоксия плода	9 (32,1%)	11 (47,8%)	11 (52,4%)	14,8 0,00*
Недоношенность	5 (17,8%)	5 (21,7%)	4 (19,0%)	3,8 0,07
Заболевание почек у матери и/или ближайших родственников	8 (28,6%)	10 (43,5%)	14 (66,7%)	34,5 0,00*
Клинические данные				
Задержка роста	3 (10,7%)	10 (43,5%)	8 (38,0%)	9,5 0,01*
Снижение массы тела	4 (14,3%)	9 (39,1%)	1 (4,8%)	20,8 0,00*
Артериальная гипертензия	17 (60,7%)	20 (87,0%)	4 (19,0%)	43,5 0,00*
Анемия	28 (100,0%)	23 (100,0%)	1 (4,8%)	82,2 0,00*

df 2, * достоверность при $p<0,05$

Значимым фактором прогрессирования ХБП явилась хроническая гипоксия плода. Мы отметили заболевание почек у матери ребенка и ближайших родственников в 43,5% при формировании тХПН при заместительной почечной терапии

(ЗПТ) и в 66,7% — в случае пересадки почек ($p=0,00$), что еще раз подтверждает наследственный характер заболевания при некоторых нозологиях.

Наиболее заметным и распространенным осложнением ХБП у детей является нарушение

Таблица 2. Основные иммунологические изменения при ХБП 3–5 ст. у детей

Показатели	Группы обследованных детей			H, p
	Основная группа I (n=28)	Группа сравнения ПА (n=23)	Группа сравнения ПБ (n=21)	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2 [4,5; 8,3]	8,7 [5,7; 11,0]	5,6 [4,1; 7,8]	H=3,4 p=0,08
Лимфоциты, %	28,5 [24,5; 32,7]	30,7 [26,1; 33,0]	27,6 [24,4; 30,2]	H=6,3 p=0,04*
Лимфоциты, $10^9/л$	1,3 [1,2; 1,5]	1,5 [1,3; 1,6]	1,2 [1,0; 1,3]	H=0,78 p=0,624
CD3, %	52,5 [49,5; 55,9]	57,5 [52,8; 61,2]	50,4 [48,2; 53,0]	H=5,8 p=0,04*
CD3, $10^9/л$	0,61 [0,5; 0,8]	0,72 [0,6; 0,9]	0,78 [0,5; 0,9]	H=4,1 p=0,06
CD4, %	28,8 [23,3; 34,6]	33,5 [30,3; 35,6]	30,3 [29,5; 33,4]	H=7,5 p=0,02*
CD4, $10^9/л$	0,44 [0,5; 0,8]	0,62 [0,5; 0,8]	0,58 [0,5; 0,8]	H=6,0 p=0,04*
CD8, %	18,5 [15,6; 21,5]	20,5 [18,5; 23,3]	18,1 [17,2; 20,3]	H=4,2 p=0,06
CD8, $10^9/л$	0,27 [0,1; 0,3]	0,40 [0,3; 0,4]	0,32 [0,3; 0,4]	H=1,5 p=0,322
CD16, %	17,5 [15,5; 18,9]	20,5 [18,5; 21,6]	20,2 [18,7; 20,9]	H=0,59 p=0,883
CD16, $10^9/л$	0,32 [0,3; 0,5]	0,44 [0,4; 0,5]	0,39 [0,3; 0,4]	H=1,7 p=0,252
CD4/ CD 8	1,6 [1,4; 1,7]	1,8 [1,7; 1,8]	1,7 [1,7; 1,8]	H=1,06 p=0,114
IgG, г/л	6,2 [6,0; 6,4]	9,1 [9,0; 9,4]	8,5 [8,4; 8,7]	H=6,8 p=0,03*
IgA, г/л	1,1 [1,0; 1,1]	1,6 [1,5; 1,6]	1,3 [1,2; 1,4]	H=1,1 p=0,441
IgM, г/л	1,3 [1,3; 1,4]	1,4 [1,3; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]	H=0,09 p=1,04

ANOVA Kruskal-Wallis, df 2, * достоверность при $p<0,05$

роста. Задержка роста отмечена в 43,5% случаев у больных с тХПН на ЗПТ на фоне врожденной и длительно протекающей приобретенной патологии почек, развившейся в раннем детстве. У пациентов с пересадкой почек, выполненной старше 10-летнего возраста, задержка роста сохранялась (8 детей, 38,0%).

Артериальное давление было повышенным у 87,0% пациентов с тХПН и ЗПТ, у больных с ХБП 3–4 ст. в 1,4 раза реже ($p < 0,001$) по данным суточного мониторинга АД. В группе детей, перенесших трансплантацию почки, артериальная гипертензия сохранялась у 4 пациентов (19,0%), все они получали циклоспорин после пересадки почки.

В 100% случаев у всех детей с ХБП 3–5 стадий была выявлена анемия (I, II группы), во II группе данное осложнение было только у одного пациента (4,8%). Анемия является самым распространенным осложнением ХБП у детей [10]. Анемия вызывает множество неблагоприятных клинических последствий, включая низкое качество жизни, сниженную нейрокогнитивную способность, работоспособность и прогрессирование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертрофия левого желудочка.

Анализируя развитие клинических проявлений ХПН, начиная от ХБП 3 ст. на фоне САКУТ-синдрома, можно отметить преимущественно

латентное течение заболевания, у части пациентов выявлено быстро прогрессирующее течение, с обязательным присутствием анемии. Наличие анемии у больных с ХБП увеличивает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения иммунного статуса. На додиализной стадии нередко отмечена крайне низкая эффективность лечения анемии. Более чем у половины больных – анемии тяжелой степени. Мы применяли терапию с помощью эритропоэтина, при этом стремились держать уровень гематокрита в пределах 33–36% и концентрацию гемоглобина 110 г/л.

Мы изучили некоторые показатели Т-клеточного и гуморального иммунитета у исследуемых пациентов (таблица 2).

У детей с ХПН определяются множественные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. До проведения пересадки почки определяются особенности иммунологической реактивности с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (CD3-, CD4-, CD8-лимфоциты), более выраженные при ХБП 3–4 ст. до проведения заместительной почечной терапии. Уровень CD3-клеток (абсолютное и относительное их содержание) был достоверно снижен при ХБП 3–5 ст., тогда как уровни CD4- и CD8-лимфоцитов только на додиализной стадии. Показатели CD16-клеток не были достоверно

Рисунок 1. Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХБП (на додиализном и диализном этапах)

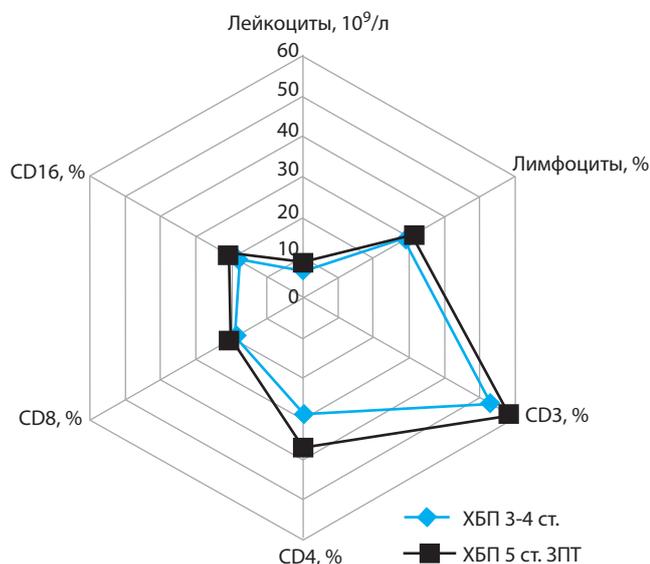
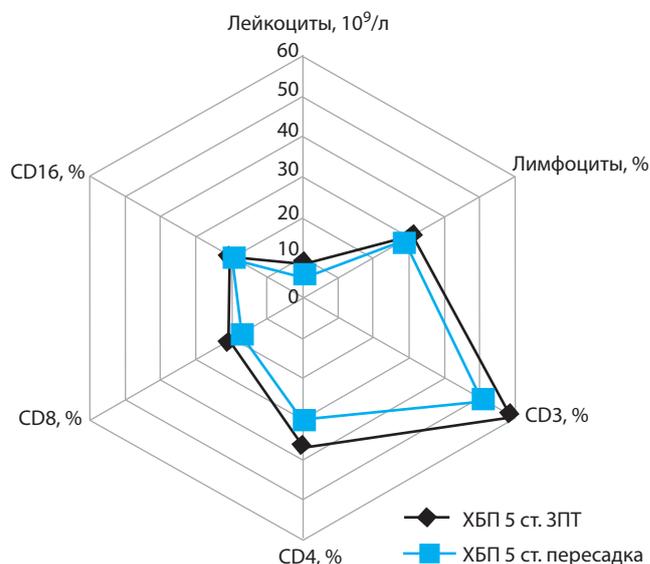


Рисунок 2. Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХБП (на диализном этапе и после трансплантации почки)



изменены и колебались в пределах референтных значений (абсолютное и относительное содержание клеток).

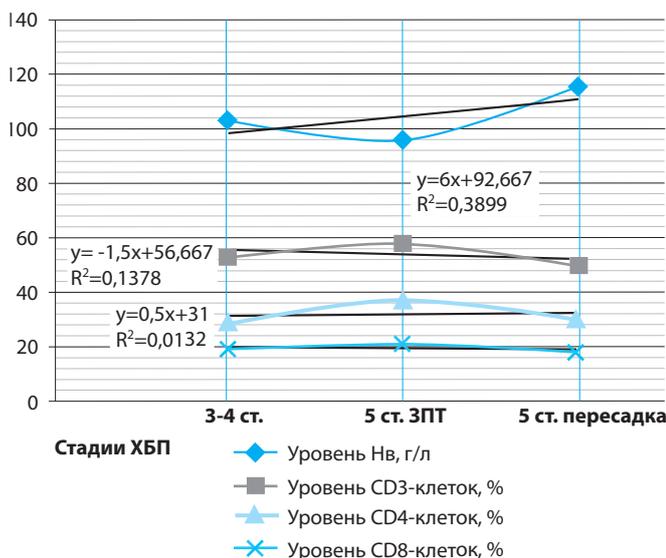
Нарушенный иммунорегуляторный индекс показывает изменение сбалансированности клеточного иммунитета.

Кроме этого, отмечается снижение синтеза IgG и IgA. Эти данные свидетельствуют о иммунокомплексной патологии, возникновении гипоиммунного состояния, которое, безусловно, усугубляется с учетом длительности хронического заболевания и использования иммуносупрессивной терапии. Интеркуррентные заболевания также могут воздействовать на иммунную систему ребенка с ХПН.

Показатели клеточного звена иммунитета представлены на рис. 1, 2.

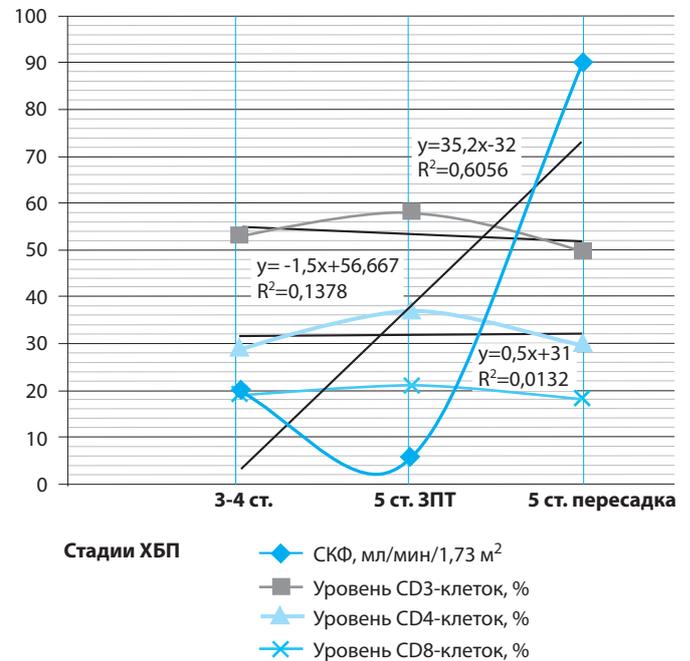
Мы провели корреляции между некоторыми основными клинико-лабораторными (анемия) и функциональными показателями (СКФ), характеризующими ХПН и уровнем CD-лимфоцитов (рис. 3, 4).

Рисунок 3. Динамика изменения показателей CD-лимфоцитов в зависимости от уровня гемоглобина при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)



При этом статистически значимую корреляционную связь средней силы мы обнаружили между уровнем гемоглобина и CD 3- клетками ($r=0,52, p<0,05$), а также между CD4-лимфоцитами ($r=0,36, p<0,05$).

Рисунок 4. Динамика изменения показателей CD-лимфоцитов в зависимости от уровня СКФ при ХБП 3–5 ст. (уравнения линейной регрессии)



Статистически значимая корреляционная связь получена между уровнем СКФ и CD3-клетками ($r=0,71, p<0,05$) и CD4-лимфоцитами ($r=0,43, p<0,05$).

Серьезной медицинской проблемой у наблюдаемых детей вследствие иммуносупрессии являются частые инфекционные заболевания. Частота вирусных инфекций колеблется у детей от 2 до 5 в год. Безусловно, необходима специфическая профилактика два раза в год, в том числе детям проводят вакцинацию от гриппа – инактивированной вакциной без полиоксидония. Вторичные бактериальные инфекции в основном осложняют респираторно-вирусные инфекции и протекают в виде отитов, фарингитов.

У пациентов с пересадкой почки мы учитываем то обстоятельство, что на фоне мощной иммуносупрессии нельзя применять интерфероны и препараты, способствующие выработке интерферонов. Возможно применение иммуноглобулинов и при необходимости по показаниям противовирусных и противогерпетических препаратов.

После трансплантации почки сохраняется иммуносупрессия, что объясняется воздействием

препаратов, препятствующих отторжению трансплантата.

Дети получают комбинированное лечение, включающее преднизолон (метипред), микофеноловую кислоту (майфортик), циклоспорин А (сандиммун) или такролимус (програф). Наблюдение за пациентами и коррекция иммуносупрессивной терапии — одна из главных задач нефролога.

Приводим клинический пример. Девушке в настоящее время 28 лет. Проблемы со здоровьем начались с 7 лет, когда незаметно развилась анемия, рефрактерная к лечению. После обследования в клинических условиях была выявлена терминальная ХПН вследствие гипо- и кистозной дисплазии почек. По жизненным показаниям была переведена на хронический гемодиализ, затем был подключен перитонеальный диализ в связи с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями. На диализной терапии девочка пробыла 9,5 года. На переезд в Москву для проведения аллотрансплантации почки родители не соглашались. С открытием в г. Самара центра трансплантации почек девочка была взята в лист ожидания. 16 июня 2007 года ей выполнена трансплантация трупной почки. Получает иммуносупрессивную терапию (сандиммун, майфортик, метипред), противоязвенный препарат — омез (появлялась лекарственная язва). Кальций и витамин D₃ не принимает из-за склонности к гиперкальциемии. Идеально соблюдает диету.

Гомеостатические параметры держатся практически в пределах допустимых значений. Так, колебания креатинина в сыворотке крови составляют 77–79 мкмоль/л, мочевины — 9–11 ммоль/л, калия — 4–4,5 ммоль/л, натрия — 144–147 ммоль/л. Гемоглобин — 110 г/л. В общем анализе мочи плотность мочи до 1,012. Артериальное давление максимально повышается до 120/80 мм рт. ст.

С момента трансплантации прошло более 12 лет, показатели клеточного иммунитета понижены незначительно с учетом получаемой иммуносупрессивной терапии: CD3 — 55,8%, CD4 — 29,9%, CD8-лимфоциты — 21,5%, CD4/CD8 — 1,39.

Девушка всегда была позитивно настроена, открыта для общения. После трансплантации почки она закончила медицинский колледж и поступила в медицинский университет. По этому

случаю хочется сделать небольшие комментарии. Она с удовольствием встречается с пациентами, которым предстоит пересадка почки, беседует с ними. Посещает уронефрологический центр.

Известно, что дети уже на диализной терапии в отличие от здоровых людей имеют более высокую личностную и реактивную тревожность. Встреча и беседы с такой пациенткой действует на психику ребенка как консультация профессионального психолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы «помолодел» контингент детей с тХПН вследствие рождения и выхаживания детей с почечной недостаточностью, развившейся на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы; оказания адекватной помощи, в том числе и заместительной почечной терапии. Дети с тХПН не умирают, но и не становятся здоровыми детьми, нуждаясь в трансплантации почек. Таким пациентам необходимо дополнительное лабораторное, иммунологическое и инструментальное исследование. Основной причиной развития ХБП 3–5 ст. в Самарской области остаются врожденные и наследственные заболевания мочевой системы, составившие 72,2%. В нашем регионе осуществляется ранняя диагностика врожденной патологии вследствие пренатального и раннего неонатального скрининга.

У детей раннего возраста отмечается быстрое прогрессирование заболевания и формирование тХПН в среднем через 3,5 года после дебюта. Значимыми факторами прогрессирования явились ранний дебют почечного заболевания, перенесенная гипоксия плода и наличие заболеваний почек у ближайших родственников. Среди клинических проявлений ХПН преобладали задержка роста, артериальная гипертензия и анемия (в 100% случаев). Мы определили изменения иммунологической реактивности с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (CD3-, CD4-, CD8-лимфоциты), более выраженные при ХБП 3–4 ст., а также гуморального звена иммунитета (снижение уровня IgG и IgA).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с ХПН имеется иммунокомплексная патология, гипоиммунное состояние как клеточного, так и гуморального звеньев

иммунитета более выраженное на додиализной стадии болезни. У пациентов с пересадкой почки изменения в иммунной системе обусловлены не длительным хроническим заболеванием, а приме-

нением иммуносупрессивной терапии. Показана корреляция высокой и умеренной силы между показателями CD3-, CD4-лимфоцитов и уровнем гемоглобина, а также уровнем СКФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровоохранение в России. 2019: Статистический сборник / Росстат. М.: 2019. 170 с.
2. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. (Suppl.)*. 2013. №3. P. 41–150.
3. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, О.А. Седашкина, Д.В. Печкуров // *Практическая медицина*. 2015. №7 (92). С.72–76.
4. Раннее выявление прогрессирования хронической болезни почек: стандартные и модифицированные методы диагностики / Борисова О.В., Терехин С.С., Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Баринов И.В. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91, № 6. С. 50–54.
5. Базовые понятия аллергологии (часть 2) / Грищенко Е.А. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. №1 (48). С. 36–48.
6. Иммунологические нарушения у пациентов с хронической болезнью почек. Перспективы иммунозаместительной терапии / С.И. Сокуренок, А.Н. Федосеев, Т.В. Борисова // *Клиническая практика*. 2014. № 3. С. 83–88.
7. Other Blood and Immune Disorders in Chronic Kidney Disease /Walter H.Hцrl // *Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition)*. 2020. P. 959–968. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-05876-6.00080-0> (дата обращения 05.03.2020).
8. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly / Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., et al // *Kidney Int*. 2005. 67: 1216–1233.
9. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002. Т. 2 Suppl. 1. P. 1–246.
10. Chronic kidney disease in children / Francesca Becherucci, Rosa Maria Roperto, Marco Materassi, and Paola Romagnani // *Clin Kidney J*. 2016. № 9 (4). P. 583–591.