

Содержание

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Джозеф Эдвард Мюррей	4
----------------------------	---

ОБЗОР

Первичная профилактика атопического дерматита: станет ли миф реальностью?	
<i>Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганова</i>	8

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии при респираторной аллергии у часто болеющих детей	
<i>Б.А. Молотиллов, Н.Ю. Алексеева, А.И. Козина, Е.М. Костина</i>	22

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

Применение репарантов в комплексной терапии хронических дерматозов	
<i>О.Б. Тамразова</i>	30

ШКОЛА ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Базовые понятия аллергологии (<i>часть 1</i>)	
<i>Е.А. Грищенко</i>	37

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 47 • Number 4 • December 2016

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
Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency 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

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*

Editorial Board

Abelevich Maya M., *N-Novgorod, Russia*
Borisova Olga V., *Samara, Russia*
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*
Geppe Natalia A., *Moscow, Russia*
Grishchenko Elena A., *Moscow, Russia*
Karaulov Aleksander V., *Moscow, Russia*
Khakimova Rezeda F., *Kazan, Russia*
Khan Maya A., *Moscow, Russia*
Khoroshilova Natalya V., *Moscow, Russia*
Kondratenko Irina V., *Moscow, Russia*
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*
Korsunskaya Irina M., *Moscow, Russia*
Luss Ludmila V., *Moscow, Russia*
Malanicheva Tatiana G., *Kazan, Russia*
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*
Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*

Serdobintsev Kirill V., *Moscow, Russia*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*
Syrov Vsevolod V., *Moscow, Russia*
Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*

Contents

HISTORICAL DIGRESSIONS

Joseph Edward Murray	4
----------------------------	---

REVIEW

Primary prevention of atopic dermatitis:
will the myth become a reality?

<i>N.B. Migacheva, T.I. Kaganova</i>	8
--	---

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities to use allergen-specific immunotherapy
of respiratory allergy in «often ill children»

<i>B.A. Molotilov, N.U. Alekseeva, A.I. Kozina, E.M. Kostina</i>	22
--	----

CLINICAL PHARMACOLOGY IN PEDIATRIC ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Reparants use in the treatment of chronic dermatoses

<i>O.B. Tamrazova</i>	30
-----------------------------	----

SCHOOL OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Basic concepts of allergology
(part 1)

<i>E.A. Grishchenko</i>	37
-------------------------------	----

ДЖОЗЕФ ЭДВАРД МЮРРЕЙ JOSEPH EDWARD MURRAY

1 апреля 1919 г. – 26 ноября 2012 г.

Идея заменять части тела, пришедшие в негодность, как детали в механизме, возникла очень давно. В истории медицины можно насчитать тысячи попыток пересадки органов и тканей здорового человека больному, а также использования в этих целях органов трупов и животных. Упоминания об этом можно найти в античной мифологии, христианских легендах, народных сказаниях средневековья, в дошедших до нашего времени медицинских трактатах. Согласно апокрифам, в III веке святые Косма и Дамиан успешно пересадили ногу недавно умершего эфиопа своему пациенту. Еще в 1670 году Масрен пытался пересадить кость собаки человеку.

Началом истории развития трансплантологии можно считать момент первого переливания крови. Первые удачные гемотрансфузии были произведены в 1667 году во Франции и в Великобритании, однако в XVII веке никто не знал про группы крови, поэтому переливания были запрещены ввиду происходивших в дальнейшем летальных последствий. Практика гемотрансфузий была возобновлена лишь в XX веке после открытия Карлом Ландштейнером групп крови системы АВО. В 1923 году российский ученый Еланский выполнил пересадку кожи с учетом группы крови.

Первые опыты в трансплантологии носили экспериментальный характер. В России важную роль сыграли исследования выдающегося хирурга и естествоиспытателя Н.И. Пирогова. Его монография «О пластических операциях вообще, о ринопластике в особенности» (1835) стала настольной книгой для целого поколения трансплантологов и пластических хирургов. В 1668 году в Голландии Джоб ван Менерен выполнил пластику дефекта костей черепа костью, взятой у собаки. В 1822 году выполнен перенос аутоотрансплантата кожи (т.е. и донор, и реципиент являются одним и

тем же человеком: пересадка ткани внутри одного организма), а в 1868 году в Швейцарии выполняется аналогичная операция, но при этом донором становится уже другой человек. В 1906 году врач Эдвард Цирм пересаживает первый в истории целый орган – роговицу, применяя такое радикальное лечение у больных с повреждениями и заболеваниями роговицы. В 1911 году Rehn на съезде немецких хирургов сделал сообщение об ауто- и гомопластике фасций.

В начале XX века разработка метода сосудистого шва французским хирургом Алексисом Каррелем (1902) явилась новой точкой отсчета в хирургии и трансплантологии и обусловило возможность трансплантации органов с сохранением кровоснабжения. Ещё студентом Каррель пришёл к выводу, что причина всех неудач в пересадке органов заключается в неправильном сшивании повреждённых сосудов. Он стал основоположником экспериментальной трансплантации жизненно важных органов и получил Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 1912 году «за признание его работы по сосудистому шву и трансплантации кровеносных сосудов и органов». В период с 1905 по 1906 год провел серию аллогенных трансплантаций органов и конечностей от одного животного другому.

Теоретически пересадка сердца была обоснована раньше, чем других органов. Первую трансплантацию сердца собаке на шею выполнил А. Каррель в 1905 году. Большой вклад в этот раздел внес русский ученый В.П. Демихов, разработавший различные варианты внутригрудной трансплантации



сердца без искусственного кровообращения. В.П. Демихов, начиная с 1946 года, регулярно проводил уникальные операции по пересадке органов собакам. Он также в 1937 году сформулировал принципы создания искусственного сердца. Демихов В.П. по праву считается «отцом мировой трансплантологии».

Настоящий прорыв в области трансплантологии произошел с первой успешной пересадкой сердца человеку, которую осуществил кардиохирург из ЮАР Кристиан Барнард в 1967 году. В России первым трансплантацию сердца провел академик РАН и РАМН В.И. Шумаков в 1987 году. Первая трансплантация сердца от человека к человеку вызвала сенсацию и небывалое оживление активности кардиохирургов. Основными причинами неудач были несовершенная иммуносупрессия, сопровождавшаяся отторжением и инфекционными осложнениями.

Еще в 1896 году Guard предложил термины ауто-, гомо-, ре- и гетеротрансплантация. В настоящее время эти термины изменились, и пересадку собственных тканей называют реплантацией или аутоотрансплантацией, пересадку тканей и органов в пределах одного вида – аллотрансплантацией, а пересадку тканей и органов между разными видами – ксенотрансплантацией.

Это совершенно необходимая классификация, так как при аллогенной трансплантации ткань отторгается в большинстве случаев, а при ксеногенной отторгается всегда. То есть пересадка живой ткани или какого-либо органа от человека к человеку сопровождается реакцией отторжения, и реципиент (человек, которому пересаживаются органы донора) в большинстве случаев погибает. Ну, а ксеногенная трансплантация (например, органов свиньи человеку) и вовсе исключена.

Болонский хирург эпохи Возрождения Гаспар Тальякоцци (Gaspere Tagliacozzi, 1545–1599), который с успехом делал аутоотрансплантации кожи, ещё в 1597 году отмечал в своём труде, что при пересадке человеку фрагмента чужой кожи всегда происходит отторжение.

17 июня 1950 года американский врач Лоулер провёл первую в мире операцию по

пересадке почки безнадежно больной домохозяйке пятидесятилетней немке фрау Рут, жительнице Чикаго. Орган был взят у погибшего от несчастного случая человека. Больная чувствовала себя хорошо и вскоре была выписана из больницы. Спустя несколько месяцев функции пересаженного органа ослабли, а сделанный через год после операции рентгеновский снимок показал, что пересаженная почка погибла... Но операция всё же была успешной – женщина прожила целый год, подаренный ей доктором Лоулером.

Причины отторжения пересаженных тканей пытались разгадать многие учёные. В 1923 году молодой австрийский хирург Эмиль Холман заметил поразительный эффект. Пересаженные лоскуты кожи вызвали временное усиление регенерации (процесса восстановления) собственной кожи. Но потом ткань отторглась. А при повторной трансплантации у больного поднималась температура и на теле выступала сыпь. И Холман вспомнил об открытии русского доктора микробиолога Николая Чистовича, который в 1898 году, работая у Ильи Ильича Мечникова в Пастеровском институте в Париже, впервые доказал, что введение животным под кожу в кровь чужеродных белковых веществ вызывает появление в их крови собственных специфических белков – антител. Эта реакция получила название «иммунизация». А симптомы её проявления, отмеченные Чистовичем, совпадали с результатами наблюдений Холмана. Но на этом исследовании Холмана и остановились. Эстафету подхватил английский врач Питер Медавар, который вместе с коллегами провёл серию экспериментов и 3 октября 1953 года в английском научном журнале «Природа» («Nature») опубликовал небольшую статью. В ней он сообщил об открытом явлении, которое назвал «иммунологической толерантностью». Суть открытия заключалась в разработке метода подавления иммунитета животного при пересадке органов от другого животного того же вида. Эти работы имели настолько большое значение, что в 1960 году Медавара за заслуги перед наукой был пожалован дворянский титул. И в том же году доктор Медавар стал лауреатом Нобелевской премии.

Значение открытия Питера Медавара (справедливости ради заметим, что он был не одинок, независимо от него к такому же открытию пришёл и чех Милан Гашек) заключается в том, что оно позволило изучить механизм отторжения организмом чужеродных тканей и разработать впоследствии препараты для подавления иммунитета реципиента, дав новому органу прижиться.

Лишь к середине XX века ученые раскрыли механизмы иммунных реакций и научились их подавлять, чтобы донорский орган нормально приживался. Несмотря на это, вынужденное подавление иммунного ответа остается важной проблемой трансплантаций: во-первых, после пересадки органа реципиент становится уязвимым для инфекций, во-вторых, используемые для подавления иммунитета стероиды обладают тяжелыми побочными эффектами. В последние годы стали разрабатывать и применять альтернативные методы подавления иммунитета без применения стероидов или уменьшать их дозу – например, этим вопросом занимаются учёные Северо-западного университета (Northwestern University) и Висконсинского университета (University of Wisconsin).

Вся история трансплантологии делится на два периода: до и после открытия циклоспорина. Изначально врачи использовали уже давно известные стероидные гормоны (например, преднизолон). Их эффект был доказан при лечении ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому их назначали и реципиентам. Однако основная точка приложения преднизолона – макрофагальное звено, поэтому и прием стероидов влияет на реакцию замедленного типа, не влияя на немедленный и острый процессы. Циклоспорин – препарат, использующийся для лечения грибковых заболеваний. В 1972 году швейцарский ученый Hartmann Stähelin при скрининговом исследовании больных, получающих препарат, обнаружил у них уменьшение Т-лимфоцитов. Препарат избирательно блокировал активность Т-лимфоцитов, т.е. влиял на острую фазу реакции иммунной системы реципиента. Его применение стало революцией – 95 процентов реципиентов почки, получавших препарат, выживало в течение года.

Первая трансплантация печени в клинических условиях была выполнена Т. Старзлом в 1963 году, первая успешная трансплантация печени человеку – в 1967. Только с началом применения циклоспорина в 1982 году и такролимуса в 1991 были достигнуты реальные успехи.

Трансплантация легких длительное время сдерживалась отсутствием совершенной экспериментальной модели. Техническую возможность трансплантации легкого впервые продемонстрировал В.П. Демихов в 1947 году. С 1963 по 1983 год в общей сложности было выполнено 61 трансплантация легких без особых успехов. Появление циклоспорина А позволило на порядок улучшить результаты, что и способствовало значительному увеличению количества этих операций. Джоелом Купером в 1983 году осуществлены успешные пересадки одного легкого, в 1986 году им же – двух легких.

Одними из самых ранних экспериментальных работ были попытки пересадки почки. Причинами выбора почки в качестве основного органа для пересадки как у животных, так и у человека были ее парность, большой калибр и длина сосудов и мочеточника, а также возможность его выведения на кожу. В 1902 году венский хирург Э. Ульман доложил о первой трансплантации почки и представил козу с пересаженной ей на шею почкой собаки. Демонстрация вызвала большой резонанс в медицинских кругах. Впервые в мире пересадку трупной почки человеку сделал советский хирург Ю.Ю. Вороной в 1933 году. Вопросами трансплантологии Вороной заинтересовался еще в 1920-е годы, когда был аспирантом проф. Черняховского и принимал участие в его экспериментах по пересадке почки.

Под руководством проф. В.Н. Шамова Ю.Ю. Вороной овладел современными методами сложных операций и с 1927 года начал заниматься проблемами трансплантации органов – яичек и почки, для чего освоил технику сосудистого шва, провел экспериментальные операции свободного пересаживания testis (яичек), почки, отрезанной целой ноги собаки.

В 1929 году выполнил работу «К вопросу о роли и значении специфических комплемент-

связывающих антител при свободной пересадке testis». О своих дальнейших исследованиях он сообщил в работе «К вопросу о специфических комплементсвязывающих антителах при свободной трансплантации яичка» (1930). В экспериментальных работах изучал роль ретикулоэндотелиального аппарата и значение «блокады» этого аппарата для повышения шансов при приживлении трансплантата. В 1965 году Б.В. Петровский выполнил первую успешную пересадку почки родственного донора.

В течение следующих двух десятилетий многие пытались провести трансплантацию почки в разных странах. Долгожданный успех пришел в 1954 году, когда в Бостоне Дж. Мюррей и Дж. Мерил выполнили трансплантацию почки от мужчины его однояйцовому близнецу, который прожил после этого более 20 лет.

Близнецами были Ричард и Рональд Херрик (чтобы определить их идентичность, врачи прибегли к помощи полиции, взявшей у них отпечатки пальцев). Ричард, у которого была хроническая почечная недостаточность, без почки Рональда просто бы умер, а с пересаженной почкой он нормально прожил 20 лет. Операции предшествовала широкая дискуссия в обществе, многие были против, поскольку операция считалась опасной для Рональда. Комиссия Бостонских хирургов во главе с Мюрреем действовала самостоятельно, получив согласие семьи Херрик.

Будущий нобелевский лауреат Д. Мюррей родился и рос в Милфорде, Массачусетс, к юго-западу от Бостона. Отец был адвокатом, мать – школьной учительницей. В своей автобиографии, написанной для Нобелевского комитета, Мюррей рассказал, что хотел стать хирургом с самого раннего возраста, вдохновленный семейным врачом, лечившим их семью. В средней школе Мюррей был успешным спортсменом. Он отличался в футболе, хоккее с шайбой, бейсболе. После окончания учебы Мюррей посещал Колледж Святого Креста в Ворчестере и готовился стать бейсболистом. Однако занятия бейсболом выпадали на то же самое время, что и занятия в медицинской лаборатории, и Мюррей был вынуж-

ден оставить спорт. Позднее Джозеф Мюррей поступил в Гарвардскую Медицинскую школу, где изучал химию, физику и биологию.

Несмотря на занятость в больнице, жизнь Д. Мюррея была богата и полна: симфонический концертный зал, музей Гарднер, игра в сквош, пение, велосипедные прогулки, танцы. Так на концерте Бостонского симфонического оркестра он познакомился со своей будущей женой – студенткой музыкального факультета.

После окончания Медицинской школы Мюррей отслужил срок в армии, где изучал хирургию в Valley Forge General Hospital в Пенсильвании, когда у него возник интерес к биологии трансплантации тканей и органов. Во время службы в армии было много пациентов с ожогами. У некоторых была большая площадь ожогов, исключая использование аутотрансплантатов. Для таких пациентов брали кожу других лиц. Мюррея заинтересовал процесс медленно развивающегося отторжения трансплантата чужой кожи. Его коллега предположил, что чем ближе генетическое родство между донором и реципиентом, тем медленнее развивается отторжение трансплантата. Эксперименты по пересадке кожи близнецам стали толчком к изучению Мюрреем трансплантации органов.

В 1959 году он выполнил первую успешную пересадку живых тканей в мире, а в 1962 году первую пересадку почки от умершего человека. В течение следующих лет Мюррей стал международным лидером в исследованиях трансплантации, использовании иммуносупрессивных агентов и исследованиях механизмов отторжения пересаженных тканей. Открытие препаратов против отторжения тканей, таких как азатиоприн позволило Мюррею выполнять пересадки от неродственных доноров.

В 1990 году Мюррей, совместно с Эдвардом Доннелом Томасом (Edward Donnall Thomas), получил Нобелевскую премию по медицине и физиологии за "открытия в области трансплантации органов и клеток при лечении болезней". Свою половину награды Мюррей пожертвовал своей альма-матер, Медицинской школе Гарвардского университета.

Мюррей был главным пластическим хирургом в Детской Бостонской больнице в 1972–1985 годах, в 1986 году оставил практику и удалился с поста с почетным званием заслуженного профессора хирургии.

В 2001 году Джозеф Мюррей издал свою автобиографию «Хирургия Души: размышления о любопытной карьере», в которой описал все невероятные истории и приключения научной мысли, связанные с его открытиями. «Моим единственным желанием является возможность прожить на этой планете десять жизней. Если бы это было возможно, несколько жизней я бы посвятил эмбриологии, генетике, физике, астрономии и геологии. Остальные я бы провел в качестве пианиста, жителя лесной глуши, теннисиста или автора National Geographic. Если вы сосчитаете, то увидите, что одна жизнь осталась в

запасе. Это потому, что я не прочь прожить еще одну в качестве хирурга-исследователя», – написал Мюррей в своей нобелевской автобиографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азин А. Владимир Демиков. Очерки жизни. М.: Эра; 2001. -152 с.
2. Кляп С.И. Ю.Ю. Вороной и его роль в становлении трансплантологии почки. http://voronuy.at.ua/index/mladshij_syn_voronogo_g_f/0-27
3. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1990/murray-bio.html

Информация подготовлена
заместителем главного редактора,
канд. мед. наук Н.А. Лян

Первичная профилактика атопического дерматита: станет ли миф реальностью?

Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганова,
Самарский государственный медицинский университет, Самара

Неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита, а также их хроническое течение и отсутствие методов радикального лечения диктуют необходимость поиска новых эффективных профилактических стратегий. В настоящем обзоре обсуждаются результаты современных исследований, которые могут стать основой практических рекомендаций по первичной профилактике атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, первичная профилактика.

Primary prevention of atopic dermatitis: will the myth become a reality?

N.B. Migacheva, T.I. Kaganova
Samara State Medical University, Samara

The steady increase in the prevalence of allergic disease including atopic dermatitis, as well as their chronic course and the absence of curative treatment methods calls the need to find some new effective prevention strategies. This review discusses results of current research, which can be the basis of practical recommendations for the primary prevention of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, primary prevention.

Значительное повсеместное изменение образа жизни населения нашей планеты современные ученые считают одной из важнейших причин безудержного роста распространенности аллергических заболеваний на Земле в течение последних десятилетий [1]. Сегодня на смену пику подъема респираторной аллергии в конце XX века (бронхиальная астма и аллергический ринит) пришла так называемая вторая волна эпидемии – резкий скачок распространенности пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД) [2]. При этом АтД, будучи самой частой манифестацией аллергии у

детей раннего возраста, почти в половине случаев является и дебютом так называемого «аллергического марша» с последующим присоединением симптомов респираторной аллергии [3]. Хроническое течение, многообразие и тяжесть клинических проявлений, значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей, сложности в достижении контроля atopических заболеваний, серьезный экономический ущерб, а также отсутствие радикальных методов лечения заставляют специалистов сконцентрировать внимание на уточнении механизмов формирования аллергической сенсибилизации и создании современных эффективных стратегий первичной профилактики atopии [4].

В течение долгого времени наиболее логичной тактикой для предотвращения развития аллергических заболеваний казалась попытка устранить контакт с возможными аллергенами. Однако, несмотря на десятилетия наблюдений, сопровождавшихся рекомендациями по ограничению введения высокоаллергенных продуктов в рацион беременных и кормящих матерей, грудных детей из групп высокого риска по развитию аллергических заболеваний, их распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать. Анализ результатов нескольких масштабных когортных исследований, проведенных в Европе в течение последних 15 лет (GINI, LISA, COALA), подтвердил отсутствие каких-либо убедительных доказательств эффективности отсроченного введения высокоаллергенных продуктов в рацион детей раннего возраста и уменьшения контакта с бытовыми и эпидермальными аллергенами для профилактики как пищевой сенсибилизации и atopического дерматита, так и респираторной аллергии [5–8]. Более того, накапливаются свидетельства того, что такие элиминационные подходы могут ненароком вносить вклад в увеличение распространенности аллергических заболеваний в популяции [9, 10]. Отсутствие однозначных результатов когортных исследований и многочисленных интервенций привело к серьезным сомне-

ниям в реальной возможности первичной профилактики аллергии как у детей с генетической предрасположенностью, так и в целом в популяции [11–13]. При этом существующие официальные рекомендации по профилактике аллергии до сих пор остаются лишь на позициях исключения пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и использования гидролизированных смесей при невозможности продолжения грудного вскармливания [14]. Тем не менее в последнее время накапливается все больше сведений, которые дают серьезные основания для пересмотра данной точки зрения. Связаны они не только с переоценкой возможностей диетических вмешательств, но и с определением роли дефекта эпидермального барьера в формировании чрескожной сенсибилизации и в развитии хронического аллергического воспаления в коже. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени сведений о реальных перспективах первичной профилактики АтД.

В целом все направления профилактических вмешательств, имеющие сегодня серьезные доказательства своей эффективности, можно разделить на три большие группы:

- Диетические вмешательства.
- Использование бактериальных продуктов (восстановление микробного баланса).
- Использование специальных средств ухода за кожей.

Кроме того, особый интерес представляют исследования возможности современной иммунотерапии (специфической с использованием аллергенов или неспецифической с использованием стимуляторов Th1 или Treg лимфоцитов) для первичной профилактики аллергических заболеваний. Однако к настоящему времени не было опубликовано результатов таких исследований, проведенных в человеческой популяции.

ДИЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Несмотря на многочисленные научные дискуссии о сложных взаимосвязях между АтД, пищевой

Сведения об авторах:

Мигачева Наталья Бегиевна – доцент кафедры педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Каганова Татьяна Ивановна – зав. кафедрой педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, д.м.н., профессор, г. Самара, ул. К. Маркса, 165А, e-mail: iposamara@gmail.com.

сенситизацией и пищевой аллергией, один из последних систематических обзоров подтвердил наличие очевидных доказательств серьезной связи между этими состояниями [15]. Хроническое течение и тяжелые формы АтД связаны прежде всего с пищевой аллергией, в то же время АтД может предшествовать развитию пищевой сенситизации и пищевой аллергии в силу причинно-следственной связи. Именно поэтому питание ребенка, особенно вскармливание в раннем возрасте, является важнейшим фактором, влияющим на риск реализации у него пищевой аллергии и АтД [16].

Грудное молоко, безусловно, является оптимальным продуктом питания для новорожденного и ребенка раннего возраста. С точки зрения профилактики аллергии грудное вскармливание снижает антигенную нагрузку на организм ребенка, но при этом обеспечивает контакт со следовыми количествами пищевых аллергенов, обеспечивающий возможность формирования пищевой толерантности. Этому способствуют и доказанные в экспериментах на животных толерогенные свойства грудного молока [17], опосредованные содержанием в нем факторов роста (TGF- β) и компонентов с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами (иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, цитокины, пролактин, нуклеотиды, олигосахариды, гормоны, антиоксиданты и материнские иммунокомпетентные клетки). Кроме того, грудное вскармливание способствует улучшению созревания слизистой оболочки кишечника новорожденного и нормализации кишечной микрофлоры, что также имеет значение для адекватного формирования иммунного ответа и снижения риска развития иммунопатологических реакций [18]. В то же время результаты множества исследований, проводимых с целью выявления взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания и риском развития аллергических заболеваний, остаются противоречивыми, что связано как с трудностями организации рандомизированных контролируемых исследований по грудному вскармливанию, так и с проблемами интерпретации конечных результатов. Тем не менее, по мнению большинства экспертов в области детского питания, гастроэнтерологии и аллергологии, сохранение грудного вскармливания до 6-месячного возраста является желательным с

точки зрения его положительного влияния как на здоровье матери, так и на здоровье малыша [19].

Несмотря на преимущества грудного вскармливания, сохранение его не всегда возможно, поэтому исследования развития аллергических заболеваний у детей, вскармливаемых различными формулами, имеют важнейшее значение для разработки практических рекомендаций. После того как появились убедительные данные о том, что смеси на основе интактного белка коровьего молока практически удваивают относительный риск развития АтД у детей с семейной предрасположенностью к атопии по сравнению с грудным вскармливанием [20], встал вопрос о возможности использования для первичной профилактики аллергии гидролизированных формул. Многие исследования, действительно, показали, что гидролизаты могут снижать риск развития АтД и респираторной аллергии у детей из группы риска [21, 22]. Однако оказалось, что профилактический эффект различных гидролизированных смесей может отличаться в зависимости от источника белка (сывороточные или казеиновые формулы), а также от технологии и степени гидролиза. Следовательно, клиническая эффективность и безопасность каждой гидролизованной формулы должна быть установлена в отдельном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [23]. В частности, мета-анализ РКИ возможности использования смеси на основе частичного сывороточного гидролизата (НАН ГА) для профилактики аллергии подтвердил, что данный продукт по сравнению со стандартной формулой достоверно снижает риск АтД у детей из группы риска [24]. Результаты недавно опубликованного 15-летнего наблюдения за детьми, получавшими различные варианты вскармливания на первом году жизни (исследование GINI), показали, что у детей, вскармливаемых детскими формулами на основе частично гидролизованного сывороточного белка и высокогидролизованного казеинового белка, достоверно снижена частота развития не только АтД, но и респираторной аллергии по сравнению с детьми, вскармливаемыми стандартной формулой [25]. При этом детская смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка не подтвердила своей профилактической эффективности.

Мета-анализ результатов проведенных к настоящему моменту исследований показывает

также отсутствие убедительных доказательств возможности использования для профилактики пищевой аллергии и АтД аминокислотных, соевых формул, а также детских смесей на основе молока других млекопитающих [26].

Все больший интерес с точки зрения профилактики пищевой аллергии и АтД вызывает вопрос о сроках введения прикормов, особенно так называемых высокоаллергенных продуктов, в рацион ребенка раннего возраста. Поскольку в крупных когортных исследованиях были представлены некоторые доказательства того, что раннее начало введения прикормов (до 3–4 месяцев жизни) может повышать риск развития аллергических заболеваний [27], в большинстве международных и национальных рекомендаций по вскармливанию детей первого года жизни рекомендовалось отсроченное введение прикормов вообще, особенно молочных продуктов, злаков, яиц, рыбы. Однако в настоящее время большинство экспертов рекомендуют вводить твердую пищу детям в возрасте 4–6 месяцев без каких-либо особенных отсрочек для высокоаллергенных продуктов [28]. Снятие этих ограничений связано с нарастающим количеством данных, свидетельствующих как об отсутствии профилактического эффекта отсроченного введения прикормов [10], так и о более высоком риске развития АтД и пищевой аллергии при позднем введении в рацион ребенка молока, яиц, злаков, арахиса [29, 30].

Более того, результаты одного из самых масштабных РКИ, изучавших возможности формирования пищевой толерантности у детей из группы высокого риска (исследование LEAP), показали, что раннее введение в рацион детей с атопическим дерматитом и/или сенсibilизацией к яичному белку арахиса значительно снижает риск развития у них аллергии на арахис [31]. Так, к 5-летнему возрасту аллергия на арахис была подтверждена лишь у 3,2% детей из основной группы (получавших содержащие арахис продукты с 4 до 11 месяцев) по сравнению с 17,2% детей из группы контроля (избегавших употребления содержащих арахис продуктов до 12 месяцев). Выводы, полученные в результате проведенного исследования, уже легли в основу новых рекомендаций Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) по профилактике аллергических заболеваний у детей из группы высокого

риска [32], хотя дизайн исследования не позволяет экстраполировать его результаты на общую популяцию. В этой связи еще более насущной является потребность в проведении дополнительных хорошо спланированных исследований раннего введения в рацион здоровых детей высокоаллергенных пищевых продуктов для разработки более четких и ясных клинических рекомендаций по профилактике аллергических заболеваний, в частности АтД.

Рацион современного человека претерпел значительные изменения в течение последних десятилетий, и многие из изменений в содержании специфических диетических компонентов, таких как ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), фолаты, антиоксиданты, растворимые пищевые волокна, витамин D, связывают с глобальным ростом аллергических заболеваний в обществе [33]. Имеются свидетельства того, что соблюдение беременной определенных традиционных диет (например, характерных для средиземноморских стран) защищает потомство от развития аллергии и может иметь значение для профилактики сенсibilизации и астмы [34]. Становится понятным, что диетические изменения являются важнейшим механизмом, вовлеченным в процесс эпигенетической модификации, поддерживающим рост числа многих современных заболеваний, включая аллергопатологию. Экспериментальные модели демонстрируют, что материнская диета оказывает эпигенетический эффект на развитие иммунных функций ребенка, способных определять аллергический фенотип [35]. Таким образом, диетические вмешательства являются одним из наиболее перспективных направлений для разрабатываемых профилактических стратегий.

Значительное количество пищевых нутриентов уже имеют доказанное влияние на иммунные функции [33]. Наиболее хорошо изучены в этом контексте полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Низкое содержание n -3 ПНЖК – ключевая характеристика современных «западных» диет, богатых обладающими провоспалительными свойствами n -6 ПНЖК. После появления первых данных о более частом развитии случаев свистящего дыхания и астмы у детей с низким содержанием в диете рыбьего жира [36] возник интерес к возможности его использования в

качестве превентивной стратегии для восстановления баланса n-3/n-6 ПНЖК. Однако постнатальные интервенционные исследования по применению рыбьего жира для снижения риска аллергических заболеваний вскоре потерпели неудачу [37]. Несмотря на это сохраняется огромный интерес к защитной роли n-3 ПНЖК у беременных с точки зрения последующего развития аллергических заболеваний у потомства, поскольку результаты множества проведенных исследований являются неоднозначными [38, 39].

Все большее внимание специалистов привлекает использование витамина D для возможной профилактики аллергии в связи с недавними исследованиями в Австралии и США, выявившими ассоциацию между снижением солнечной экспозиции в северных областях и частотой анафилаксии у детей [40]. Одним из возможных механизмов такой взаимосвязи считают повышение восприимчивости ребенка на фоне недостатка витамина D в критические периоды развития к колонизации неблагоприятной кишечной микрофлорой и гастроинтестинальным инфекциям, приводящим к нарушению проницаемости кишечного барьера и излишней экспозиции иммунной системы к пищевым антигенам [41].

Интерес к диетическим вмешательствам поддерживается доказательствами, полученными в экспериментах на животных и *in vitro* моделях, демонстрирующих иммунные эффекты, которые могут поддерживать аллергический фенотип (например, фолаты) [42] или, напротив, оказывать защитный эффект (как антиоксиданты или витамин D) [40, 43]. Безусловно, все эти обнадеживающие результаты требуют дальнейших уточнений и подтверждений в проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях, поскольку уже сейчас понятно, что эффект даже от одинаковых профилактических вмешательств может различаться между индивидуумами и популяциями в зависимости от фенотипических, генотипических и средовых различий [2].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБНОГО БАЛАНСА)

Одним из ведущих направлений в поисках эффективного способа первичной профилактики аллергии вообще и АгД в частности является

определение роли кишечной микрофлоры как важнейшего стимула для нормального развития иммунной системы в раннем возрасте и одного из необходимых факторов для формирования пищевой толерантности. В многочисленных исследованиях продемонстрирован огромный вклад кишечной микробиоты в раннее развитие системного и локального иммунного ответа и его программирование [44].

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему к настоящему времени достаточно хорошо изучены: они способны оказывать влияние на врожденный и адаптивный иммунитет на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток. Микробы пробиотических штаммов, с одной стороны, распознаются дендритными клетками (ДК), регулируя адаптивный иммунный ответ [45], с другой стороны – вызывают активацию поверхностных эпителиальных Toll-like рецепторов (TLR), запуская каскад врожденного иммунитета [46]. Потенциальные эффекты пробиотической иммуномодуляции связывают преимущественно с усилением продукции IgA и ИЛ-10, подавлением образования фактора некроза опухоли (TNF)- α , активации и циркуляции растворимых CD4, а также с активацией TLR4 [47].

С точки зрения формирования аллергической сенсибилизации и развития аллергических заболеваний широко обсуждается роль различных пробиотических штаммов в подавлении Th-2 пути дифференцировки Т-лимфоцитов. Так, в моделях на животных и некоторых клинических исследованиях показана возможность супрессивного действия пробиотиков на продукцию интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13 [48], а также усиление продукции ИЛ-10 и фактора роста опухоли (TGF)- β за счет активации регуляторных клеток (Tregs) [49]. Открытие новых парадигм в развитии аллергических заболеваний дало возможность внести коррективы и в точку зрения на механизм действия пробиотиков: доказана их способность подавлять аллергическое воспаление, индуцированное Th-17 лимфоцитами [50]. Пробиотики подавляют продукцию интерферона гамма, ИЛ-4 и активность Th-17 в популяции CD4(+) Т-клеток селезенки, а также усиливают экспрессию ИЛ-10 и TGF- β в мезентериальных лимфатических узлах [51]. Более того, исследования на модели атопического

дерматита у мышей продемонстрировали подавление Th-17 ответа на фоне использования пробиотиков [52].

Результаты многих исследований показывают, что важнейшую роль в механизме воздействия пробиотиков на Т-клеточную дифференцировку при аллергических заболеваниях играют дендритные клетки (ДК). Предполагается, что пробиотики не только способны ингибировать дифференцировку наивных Т-клеток в Th-2 лимфоциты, но и подавлять дифференцировку зрелых ДК *in vitro* [53]. Именно со способностью усиливать дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону регуляторных клеток (T-reg) и выработку ими ИЛ-10 и TGF β связывают толерогенную активность некоторых пробиотических штаммов в отношении как пищевых антигенов, так и собственной кишечной микробиоты [54].

Поскольку различные пробиотические штаммы по-разному воспринимаются иммунной системой, каскад ответных иммунологических реакций, а, следовательно, и их клиническая эффективность могут отличаться в значительной степени. Так, в большинстве проведенных к настоящему времени исследований способность оказывать стимулирующее влияние на ДК и формирование оральной толерантности доказана лишь в отношении некоторых штаммов лактобактерий (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и бифидобактерий (*B. lactis BB12*, *B. longum*) [55, 56].

Кажется очевидным, что связанное с дисбалансом кишечной микробиоты нарушение иммунной регуляции и усиление проницаемости кишечной стенки должно приводить, в первую очередь, к срыву оральной толерантности и формированию пищевой аллергии. Действительно, имеются экспериментальные доказательства специфической связи бактерий-комменсалов с развитием пищевой аллергии [57, 58]. Однако в исследованиях в человеческой популяции прямых доказательств взаимосвязи между пищевой аллергией и кишечной микрофлорой пока недостаточно. В то же время накоплено большое количество доказательств взаимосвязи кишечного микробиоценоза с другими atopическими заболеваниями. Так, совсем недавно выявлены не только изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*), но и снижение у

них фекального содержания противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [59]. Более того, тяжесть течения АтД обратно коррелирует с микробным разнообразием в кишечнике и количеством бутират-продуцирующих бактерий *Coproccoccus aetactus* (включая некоторые виды *Clostridia*) [60].

В связи с наличием большого количества серьезных научных предпосылок возможность практического использования пробиотиков у беременных, кормящих матерей и/или младенцев для профилактики аллергических заболеваний у детей интенсивно исследовалась в течение последних двух деkad в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Самое большое количество работ в этой области посвящено изучению эффективности использования пробиотиков для профилактики atopического дерматита. Несмотря на большое количество обнадеживающих результатов, полученных в первой deкаде XXI века [61–63], опубликованный в 2007 году Кохрейновский обзор не считал убедительными представленные многочисленными авторами доказательства эффективности включения пробиотиков в рацион младенцев для профилактики atopического дерматита [64]. Однако результаты последующих работ оказались более убедительными. Так, в масштабном Корейском популяционном исследовании было доказано, что пренатальное и постнатальное использование пробиотической смеси оказалось эффективным для предотвращения экземы у детей первого года жизни из группы риска по развитию аллергии [65]. Многие другие исследования также подтвердили эффективность пробиотиков для профилактики АтД, преимущественно в тех случаях, когда исследуемый продукт начинали давать матерям во время беременности и продолжали вводить младенцам после рождения [66, 67]. При этом превентивный эффект пробиотиков оказался значительно выше у детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом и детей, родившихся путем Кесарева сечения [68, 69].

Тем не менее отсутствие однозначных результатов многочисленных исследований вызывает настороженность со стороны научного сообщества. Позиция Американской академии педиатрии относительно возможной роли пробиотиков в профилактике аллергических болезней осторожна и

призывает к сбору дополнительных доказательств прежде, чем давать строгие рекомендации к их рутинному использованию [70]. Недавно специально созданная рабочая группа ЕААСI заявила, что до сих пор нет убедительных доказательств для поддержки идеи использования пробиотиков с целью профилактики пищевой аллергии и анафилаксии [71].

В настоящее время стало очевидным, что противоречия в получаемых результатах могут быть связаны с методологическими различиями в отношении дизайна проводимых исследований, выбора пробиотических штаммов, дозы, времени и продолжительности их использования, а также оценки клинических исходов [72]. Очевидно, разобравшись в этих противоречиях может помочь лишь применение современных методов доказательной медицины – проведение систематического анализа результатов множества разрозненных клинических исследований. Один из наиболее серьезных систематических обзоров в рассматриваемой области, включивший данные исследований с участием более 5000 детей, был опубликован в конце 2015 года [73]. Его основной целью было выяснение эффекта применения пробиотиков на первом году жизни для профилактики аллергии, с особым фокусом на специфических штаммах и микробиологическом качестве доступных исследований. Протокол анализа был разработан совместно с рабочей группой по пробиотикам Итальянского общества неонатологов в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями PRISMA [74]. Были проанализированы детали всех рандомизированных контролируемых исследований, проведенных до 2014 года, включающие популяцию, характеристику вмешательства, штаммовый состав пробиотика, использование плацебо и клинические исходы. Качество исследований было оценено независимо с использованием специальных методов поиска риска ошибок, рекомендованных Cochrane collaboration. Ассоциация между пробиотиками и аллергическими заболеваниями выявлялась с помощью мета-анализа, проведенного специалистами рабочей группы с использованием методов, также рекомендованных Cochrane collaboration (<http://tech.cochrane.org/revman/download>). Для каждого исхода (экзема/атопический дерматит, астма/свистящие хрипы, риноконъюнктивит) проводился отдель-

ный мета-анализ. В результате оказалось, что дети, получавшие пробиотики перинатально, достоверно реже реализовали экзему/атопический дерматит по сравнению с контрольной группой (28,22% по сравнению с 35,67% соответственно). Относительный риск был значительно ниже у детей, получавших пробиотики (ОР 0,78 [95% ДИ 0,69–0,89], $p=0,0003$). Число ЧБНЛ было 13 (количество детей, нуждавшихся в лечении пробиотиками для предотвращения одного случая экземы). Субмета-анализ подтвердил достоверный эффект смесей пробиотических культур в профилактике экземы (ОР 0,54 [95% ДИ 0,43–0,68], $p < 0,00001$), при этом не было выявлено достоверной разницы в исследованиях, использовавших только *Lactobacilli* (ОР 0,90 [95% ДИ 0,77–1,05], $p=0,18$), или только *Bifidobacteria* (ОР 0,89 [95% ДИ 0,73–1,08], $p=0,23$).

Еще одним перспективным направлением в этой области является использование пребиотиков (неперевариваемые олигосахариды) для стимуляции селективного роста и активации благоприятной кишечной микрофлоры. Некоторые исследования у детей из группы риска показали снижение общей частоты аллергических исходов, таких как АтД, бронхообструктивный синдром («свистящее дыхание») и аллергическая крапивница, при применении олигосахаридов в сравнении с плацебо [75]. Результаты других исследований демонстрируют профилактический эффект олигосахаридов в отношении атопического дерматита и у детей из группы низкого риска по атопии [76], что придает еще большую привлекательность идее использования пребиотиков в качестве дополнительного компонента детских смесей, применяемых с целью профилактики аллергии.

Таким образом, накопленные к настоящему времени обширные данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и аллергии являются серьезным основанием предполагать, что модификация микрофлоры кишечника с использованием пробиотиков может стать одним из наиболее перспективных направлений первичной профилактики аллергических заболеваний, в первую очередь АтД. Однако требуется проведение новых экспериментальных и клинических исследований в этой области с целью разработки наиболее эффективных методик и технологий.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ УХОДА ЗА КОЖЕЙ

В последние годы значительно улучшилось понимание патофизиологии АтД, и стало очевидно, что нет единого дефекта, объясняющего все разнообразие ассоциированных с ним клинических симптомов. Одним из ключевых механизмов патогенеза этого хронического заболевания в настоящее время представляется нарушение барьерной функции кожи, что проявляется в виде увеличения трансэпидермальной потери влаги (TEWL) и снижения способности ее связывания кожей больного АтД вследствие измененного уровня меж-/внутриклеточных компонентов в роговом слое [77]. При этом в патогенезе заболевания задействованы как врожденные (генетические) дефекты функционирования рогового слоя, так и результаты воздействия внешних факторов [78].

Так, дефект гена филаггрина – структурного белка кожи, специфически взаимодействующего с промежуточными филаментами, и ключевого фактора, участвующего в процессе дифференцировки клеток эпидермиса, является одним из главных механизмов формирования дисфункции эпидермального барьера и важнейшей патогенетической основой для развития АтД [79]. Доказано, что носительство мутации гена филаггрина, хоть и не является абсолютно необходимым или единственным условием для развития АтД, но четко коррелирует с более высокими показателями TEWL, а высокий уровень TEWL ассоциирован с высоким риском пищевой сенсibilизации и АтД, а также более тяжелым его течением [80, 81]. Более того, результаты некоторых исследований явились основанием для использования показателя TEWL в качестве предикторного фактора, определяющего риск развития АтД у детей из группы риска [82].

Доказано, что дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа может играть важнейшую роль не только в патофизиологии АтД, но и в последующем формировании эпikutанной сенсibilизации и реализации атопического марша [83]. Подтверждение феномена формирования чрескожной сенсibilизации, а также наблюдения за тем, что экзема, как правило, проявляется не с рождения, а развивается в течение первых месяцев жизни, привели

к появлению новой концепции профилактики пищевой аллергии и АтД. Идея заключается в попытке воздействовать на кожный барьер с помощью использования специальных увлажняющих средств ухода за кожей младенцев с самого раннего возраста (до реализации АтД) [84]. При этом, если в необходимости использования эмолентов в качестве базового ухода за кожей пациентов с АтД сегодня никто не сомневается, то их профилактическая эффективность пока еще не получила достаточного подтверждения.

К настоящему времени опубликованы результаты лишь двух подобных серьезных проектов. Первый – мультицентровое международное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в США и Великобритании, изучало эффективность эмолентов, применяемых с первых месяцев жизни, для профилактики развития АтД у 124 новорожденных из группы риска [85]. Родители малышей основной группы были тщательно проинструктированы по использованию специальных увлажняющих средств (ежедневно, на всю поверхность тела), которое начиналось в течение первых 3 недель жизни ребенка и продолжалось до 6 мес. В группе контроля средства ухода за кожей не использовались. В качестве исхода определялась совокупная частота развития АтД в 6 месяцев. Нужно отметить, что лишь 42% подходящих семей согласились на рандомизацию. Статистически значимый протективный эффект был выявлен при ежедневном использовании эмолента: частота развития АД снижалась на 50% (ОР 0,50 [95% ДИ 0,28–0,9], $p=0,017$), при этом не было выявлено разницы между группами в связанных с использованием эмолентов негативных явлениях. К сожалению, поскольку исследование являлось пилотным в данной области, его дизайн не предполагал более продолжительного наблюдения за пациентами, а также изучения у них частоты формирования сенсibilизации.

В похожем исследовании в Японии изучали ежедневное использование специальных средств ухода за кожей в виде эмульсии у 116 новорожденных из группы высокого риска по развитию АтД до 32 недели жизни [86]. Дебют АтД (экзематозные проявления, сохраняющиеся более 4 недель) или экземы (продолжительностью более

2 недель) подтверждался дерматологом, первичным исходом считали совокупную частоту АД и экземы в 32 недели жизни. В качестве вторичных исходов рассматривали аллергическую сенсibilизацию, определяемую на основе сывороточного уровня специфических IgE к белку куриного яйца. Результаты исследования подтвердили, что использование эмоленга на 32% снижает риск реализации АД/экземы по сравнению с контролем ($p = 0,012$). В то же время не было выявлено статистически значимой разницы в формировании пищевой сенсibilизации у детей разных групп, хотя частота сенсibilизации у детей, реализовавших АД/экзему, была достоверно выше.

Таким образом, совокупные результаты первых исследований демонстрируют, что регулярное использование эмоленгов с рождения представляет вполне осуществимый, безопасный и эффективный подход к профилактике АД. В случае подтверждения более масштабными исследованиями, использование эмоленгов – специальных средств ухода за кожей – могло бы стать простым и недорогим методом и снизить не только распространенность АД, но и глобальный груз аллергических заболеваний.

Существующие официальные рекомендации по профилактике аллергии, в том числе АД, до сих пор остаются на позициях исключения пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и использования гидролизированных смесей при невозможности продолжения грудного вскармливания. Хочется надеяться, что большое количество проводимых в настоящее время хорошо спланированных контролируемых исследований даст возможность в ближайшее время предоставить более четкие и понятные рекомендации по применению про- и пребиотиков, специфических пищевых нутриентов, возможно, раннему включению высокоаллергенных продуктов в рацион ребенка для индукции пищевой толерантности, а также использованию специальных средств ухода за кожей у младенцев. Перспективным является также возможное использование комбинированного подхода к таким вмешательствам [87]. Ведь, несмотря на сохраняющиеся неопределенности, профилактика остается наилучшей долговременной стратегией для снижения растущего бремени аллергических заболеваний вообще и АД в частности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Platts-Mills T. *The allergy epidemics: 1870–2010* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. P. 3–13.
2. Prescott S., Allen K.J. *Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic* // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22. P. 155–161.
3. Spergel J.M. *From atopic dermatitis to asthma: the atopic march* // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 105, № 2. P. 99–106.
4. *Аллергия у детей: от теории – к практике : монография / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой.* М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с.
5. *Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study* / B. Filipiak, A. Zutavern, S. Koletzko et al; GINI-Group. // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 151, № 4. P. 352–358.
6. *Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life* / C.M. Chen, S. Sausenthaler, W. Bischof et al; LISA Study Group. // *Clin. Exp. Dermatol.* 2010. Vol. 35, № 3. P. 238–244.
7. *Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA* / A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf et al; LISA Study Group. // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 44–52.
8. *Age at first introduction of cow milk and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study* / B.E. Snijders, C. Thijs, R. van Ree et al. // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, № 1. P. 115–122.
9. Arshad S.A. *Primary prevention of asthma and allergy* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116. P. 3–14.
10. *Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease* / B.A. Tarini, A.E. Carroll, C.M. Sox et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006. Vol. 160. P. 502–507.
11. Prescott S., Nowak-Wegrzyn A. *Strategies to prevent or reduce allergic disease* // *Ann. Nutr. Metab.* 2011. Vol. 59, № 1. P. 28–42.
12. Bremner S.F., Simpson E.L. *Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a*

- systematic review and meta-analysis // Pediatr Allergy Immunol.* 2015. Vol. 26, № 7. P. 646–654.
13. *The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow / L. Badina, E. Barbi, I. Berti et al. // Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18, № 35. P. 5782–5787.
 14. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 590–601.
 15. *Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review / T. Tsakok, T. Marrs, M. Mohsin et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, № 4. P. 1071–1078.
 16. *Beyer K. Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2016. Vol. 85. P. 29–33.
 17. *Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma / V. Verhasselt, V. Milcent, J. Cazareth et al. // Nat. Med.* 2008. Vol. 14. P. 170–175.
 18. *Breast-feeding protects against celiac disease / A. Ivarsson, O. Hernell, H. Stenlund et al. // Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 75. P. 914–921.
 19. *Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Agostini, T. Decsi, M. Fewtrell et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49, № 1. P. 112–125.
 20. *Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M. Gdalevich, D. Mimouni, M. David et al. // J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45, № 4. P. 520–527.
 21. *Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants // Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD003664.
 22. *Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) / A. von Berg, B. Filipiak-Pittroff, U. Kramer et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1442–1447.
 23. *Greer F.R., Sisherer S.H., Burks A.W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas // Pediatrics.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 183–191.
 24. *Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases // Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. P. 423–437.
 25. *Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study / A. von Berg, B. Filipiak-Pittroff, H. Schulz et al., GINIplus study group. // Allergy.* 2016. Vol. 71, № 2. P. 210–219.
 26. *Hendaus M.A., Jomha F.A., Ehlabel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention // Ther. Clin. Risk. Manag.* 2016. Vol. 7, № 12. P. 361–372.
 27. *Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study / A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf et al. // Pediatrics.* 2006. Vol. 117. P. 401–411.
 28. *Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. / C. Agostini, T. Decsi, M. Fewtrell et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 46. P. 99–110.
 29. *Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy / G. Du Toit, Y. Katz, P. Sasieni et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 984–991.
 30. *Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy / Y. Katz, N. Rajuan, M.R. Goldberg et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 77–82.
 31. *Randomized trial of peanut consumption in infants at risk of peanut allergy / G. Du Toit, G. Roberts, P.H. Sayre et al. // N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 803–813.
 32. *Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants / D.M. Fleischer, S. Sisherer, M. Greenhawt et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. P. 258–261.
 33. *West C.E., Videky D., Prescott S.L. Role of diet in the development of immune tolerance in the context of allergic disease // Curr. Opin. Pediatr.* 2010. Vol. 22. P. 635–641.
 34. *Nurmatov U., Devereux G., Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis // J.*

- Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. P. 724. e30-733.e30.
35. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice* / J.W. Hollingsworth, S. Maruoka, K. Boon et al. // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3462–3469.
 36. *Consumption of oily fish and childhood asthma risk* / L. Hodge, C. Salome, J. Peat et al. // *Med. J. Aust.* 1996. Vol. 164. P. 137–140.
 37. Anandan C., Nurmatov U., Sheikh A. Omega 3 and 6 oils primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2009. Vol. 64. P. 840–848.
 38. Martino D., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease // *Allergy*. 2010. Vol. 65. P. 7–15.
 39. *Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial* / S.F. Olsen, M.L. Osterdal, J.D. Salvoig et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 167–175.
 40. *Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States.* / W.J. Sheenan, D. Graham, L. Ma et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. P. 850. e2-852.e2.
 41. Vassalo M.F., Camargo C.A. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 217–222.
 42. *In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice* / J.W. Hollingsworth, S. Maruoka, K. Boon et al. // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3462–3469.
 43. *Inhibition of NF-kappa B and oxidative pathways in human dendritic cells by antioxidative vitamins generates regulatory T cells* / P.H. Tan, P. Sagoo, C. Chan et al. // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. P. 7633–7644.
 44. Sommer F., Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology // *Nut rev Microbiol.* 2013. Vol. 11. P. 227–238.
 45. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood // *Eur. J. Nutr.* 2002. Vol. 41 (Suppl 1) P. 132–137.
 46. *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis* / S. Rakoff-Naboum, J. Paglino, F. Eslami-Varzanch et al. // *Cell*. 2004. Vol. 118. P. 229–241.
 47. Prescott S.L., Bjorksten B. Probiotics for the prevention and treatment of allergic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 255–262.
 48. *Asthma prevention by Lactobacillus rhamnosus in a mouse model is associated with CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells.* / S.O. Jang, H.J. Kim, Y.J. Kim et al. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012. Vol. 4. P. 150–156.
 49. *Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma* / W. Feleszko, J. Jaworska, R.D. Rha et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2007. Vol. 37. P. 498–505.
 50. *Lactobacillus gasseri suppresses Th-17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma* / R.L. Jan, K.C. Yeh, M.H. Hsieh et al. // *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 108. P. 130–139.
 51. *Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders* / H.K. Kwon, C.G. Lee, J.S. So et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. P. 2159–2164.
 52. *Effects of Lactobacillus rhamnosus on asthma with an adoptive transfer of dendritic cells in mice* / H.J. Kim, Y.J. Kim, S.H. Lee et al. // *J. Appl. Microbiol.* 2013, Jun, 3. [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/jam.12268>.
 53. *Lactobacillus and bifidobacteria induce differential interferon- profiles in dendritic cells* / G. Weiss, H.R. Christensen, L.H. Zeuthen et al. // *Cytokine*. 2011. Vol. 56. P. 520–530.
 54. *Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10* / R. Righy, M.A. Kamm, S.C. Knight et al. // *Gut*. 2002. Vol. 50. P. 64–70.
 55. *Selective probiotic bacteria induce IL10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin* / H.H. Smits, A. Engering, K.D. van Der et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. P. 1260–1267.
 56. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to

- infant's and children's health // *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2015. Vol. 60, № 3. P. 194–307.
57. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota / K. Atarashi, Y. Tanoue, K. Oshima et al. // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 232–236.
 58. MA microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis / N. Rivas, O.T. Burton, P. Wise et al. // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 201–212.
 59. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis / H. Song, Y. Yoo, J. Hwang et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 137. P. 852–860.
 60. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri et al. // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 241–244.
 61. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi et al. // *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 1076–1079.
 62. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized placebo-controlled trial / T.R. Abrahamsson, T. Jacobsson, M.F. Bottcher et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. P. 1174–1180.
 63. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis // *Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 116–121.
 64. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4. CD006475.
 65. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double blind, randomized, placebo-controlled trial / J.Y. Kim, J.H. Kwon, S.H. Ahn et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. P. 386–393.
 66. Jenmalm M.C., Duchén K. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory dietary interventions – are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Vol. 43. P. 273–278.
 67. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper / A. Fiocchi, W. Burks, S.L. Bahna et al. // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. P. 148–167.
 68. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort / M. Kuitunen, K. Kukkonen, K. Juntunen-Backman et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 335–341.
 69. Kim N.Y., Ji G.E. Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis // *Korean J. Pediatr.* 2012. Vol. 55. P. 193–201.
 70. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126. P. 1217–1231.
 71. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 590–601.
 72. Probiotics and food allergy / A.M. Castellazzi, C. Valsecchi, S. Caimmi et al. // *Ital. J. Pediatr.* 2013. Vol. 39. P. 47–56.
 73. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis / G. Zuccotti, F. Meneghin, A. Aceti et al. // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 1356–1371.
 74. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff et al. // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. e1000097.
 75. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life / S. Arslanoglu, G.E. Moro, J. Schmitt et al. // *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. P. 1091–1095.
 76. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants / C. Gruber, M. van Stuijvenberg, F. Mosca et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 791–797.
 77. Skin barrier in atopic dermatitis / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa et al. // *Front Biosci.* 2014. Vol. 1, № 19. P. 542–556.
 78. Valdman-Grinshpoun Y., Ben-Amitai D., Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current approaches and future perspectives // *Dermatol. Res. Pract.* 2012. Vol. 2012. P. 923134.

79. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. *Molecular genetics of atopic eczema* // *Chem. Immunol. Allergy*. 2012. Vol. 96. P. 24–29.
80. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S. Kezic, P.M. Kemperman, E.S. Koster et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 2117–2119.
81. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2014. Vol. 134, № 2. P. 345–350.
82. Skin Barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year / M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, J. Hourihane et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. P. 930–935.
83. Kubo A., Nagao K., Amagai M. *Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases* // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 440–447.
84. Lack G. *Epidemiologic risks for food allergy* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1331–1336.
85. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E.L. Simpson, J.R. Chalmers, J.M. Hanifin et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 818–823.
86. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 824–830.
87. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? / H.P. van Bever, S. Nagarajan, L.P. Shek et al. // *Ped. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. P. 6–12. ■

Simpson MR, Rø AD, Grimstad Ø, Johnsen R, Storrø O, Øien T.

Atopic dermatitis prevention in children following maternal probiotic supplementation does not appear to be mediated by breast milk TSLP or TGF- β

[Профилактика атопического дерматита у детей на основе нутритивной поддержки материнским пробиотиком не связана, по-видимому, с TSLP или TGF- β грудного молока]

Clin Transl Allergy. 2016 Jul 22;6:27. doi: 10.1186/s13601-016-0119-6. eCollection 2016.

Исследование пробиотиков в профилактике аллергии у детей Тронхейма (ProPACT), рандомизированное, плацебо-контролируемое, продемонстрировало, что материнская нутритивная поддержка пробиотиками молока снижает частоту атопического дерматита (АД) в младенческом возрасте. Механизмы этого эффекта не полностью понятны, цитокины грудного молока, предположительно, являются возможными опосредованными факторами. В данном исследовании авторы стремились определить, оказывает ли влияние TSLP или TGF- β грудного молока при режиме материнской пробиотической поддержки, а также установить их вклад в профилактический эффект этого режима на АД у потомства.

В исследовании ProPACT (n=259) TSLP и TGF- β изоформы (TGF- β_1 , TGF- β_2 and TGF- β_3) были исследованы с помощью ELISA и многоканального теста, соответственно в образцах грудного молока, собранного на 10-й день и через 3 месяца после родов. Естественные косвенные и непосредственные эффекты материнских про-

биотиков на АД, из-за изменений в грудном молоке цитокинов, были оценены с применением методов причинно-следственных связей.

Пробиотики, как правило, приводят к высоким уровням TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов (p=0,062), но это изменение не способствовало профилактике атопического дерматита согласно анализу причинно-следственных взаимодействий. Нутритивная поддержка пробиотиками не оказывала влияния на TSLP через 3 месяца после родов или на TGF- β s в те же сроки. Таким образом, они вряд ли могут быть медиаторами эффекта материнских пробиотиков на АД у потомства.

Хотя нутритивная поддержка материнским пробиотиком и приводит к повышению концентрации TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов, это, по всей видимости, не является механизмом профилактики АД материнских пробиотиков.

O.P.

*Botteman M, Detzel P.****Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia*****[Экономическая эффективность частично гидролизованной формулы белка молочной сыворотки в первичной профилактике атопического дерматита у городских детей раннего возраста высокого риска в Юго-Восточной Азии]***Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:26-32. doi: 10.1159/000370222. Epub 2015 Apr 24.*

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у детей раннего возраста. Было установлено, что найденные белки в формуле коровьего молока (cow's milk formula, CMF) связаны с повышенным риском АД, особенно у детей раннего возраста с семейной наследственностью АД. Предыдущие исследования показали, что введение докорма с использованием частично гидролизованной формулы при частичном грудном вскармливании может иметь защитный эффект против развития АД.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы сравнить оценки экономических последствий снижения заболеваемости АД путем введения частично гидролизованной формулы сыворотки на основе (PHF-W) вместо стандартной CMF у городских детей первых 17-ти недель жизни высокого риска на Филиппинах, в Малайзии и Сингапуре, находящихся на частичном грудном вскармливании.

В каждой стране математическая модель имитировала распространенность АД и экономическую нагрузку от рождения до 6-ти летнего возраста с использованием PHF-W по сравнению с CMF в целевой популяции, с использованием данных из немецкого исследования German

Infant Nutritional Intervention («Лечебное питание детей Германии»). Модели интегрировали литературу, текущие затраты и рыночные данные, и экспертные мнения клиницистов. Моделируемые исходы включали снижение риска АД, время, проведенное после установления диагноза АД, бессимптомные дни АД, продолжительность жизни с поправкой на ее качество (quality-adjusted life years, QALYs), а также затраты (прямые и косвенные). Результаты снижались на 3% в год. Затраты были выражены в долларах США

Кормление детей с высоким риском формулой PHF-W вместо CMF приводило к оценкам абсолютного 14% (95% ДИ 1-24) снижения риска АД, снижение на 0,69 года (95% ДИ 0,25-1,13) времени, проведенного после установления диагноза АД на каждого ребенка, сокращения на 16–38 дней АД, а также улучшение на 0,02–0,04 QALYs, в зависимости от страны. Шестилетнее исследование по сокращению расходов на кормление младенцев с высоким риском с использованием формулы PHF-W по сравнению с CMF с оценкой за каждого ребенка выявило расходы в 739 долларов США в Сингапуре, 372 в Малайзии, а также 237 на Филиппинах.

O.P.

*Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO et al.****Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months pre-dates and predicts atopic dermatitis at 1 year*****[Дисфункция барьера кожи, измеряемая трансэпидермальной потерей воды на 2-й день и через 2 месяца после рождения, является предиктором атопического дерматита в течение 1-го года жизни]***J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):930-5.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013. Epub 2015 Jan 22.*

Мутации с потерей функции белка кожного барьера филаггрина (FLG) является одним из основных рисков для атопического дерматита (АД). Патогенетическая последовательность

нарушений барьерной функции кожи до или во время раннего развития АД до конца не изучена. Более детальное понимание этих событий требует разработки более четкой картины патогенезе

заболевания. Надежный, неинвазивный тест для выявления детей с высоким риском развития АД будет иметь важное значение при планировании исследований раннего вмешательства и/или профилактики.

Целью исследования было выяснить, является ли неинвазивное измерение барьерной функции кожи на 2-й день после рождения и через 2 месяца предиктором развития АД в течение 1-го года жизни и, кроме того, определить, предшествует ли увеличение трансэпидермальной потери воды (TEWL) развитию клиники АД.

В общей сложности 1903 ребенка были включены в исследование Cork Babies After Score: оценка продолжительного воздействия с использованием результатов исследования неврологических и пищевых функций в группах новорожденных с июля 2009 года по октябрь 2011 года. Измерения TEWL проводили у новорожденных на 2-й день и через 2 и 6 месяцев. Наличие АД было установлено на 6-м и 12-м месяцах жизни, а также тяжесть заболевания оценивали с помощью SCORING на 6-м месяце жизни с использованием как клинического инструмента выявления АД SCORING, так и показателя степени тяжести по Ноттингемской системе на 12-м месяце жизни. В общей сложности генотипирование на наличие мутаций FLG проведено у 1300 детей.

На 6-м месяце 18,7% детей имели АД, на 12-м месяце – 15,53%. В логистической регрессионной модели верхняя квартиль измерений TEWL на 2-й день гораздо более предсказуема, чем для АД на 12-м месяце (область под рабочей характеристической кривой, 0,81; $p < 0,05$). Самая низкая квартиль TEWL на 2-й день была защищена по сравнению с АД на 12-м месяце. Верхняя квартиль TEWL на 2-м месяце была также более предсказуема, чем для АД на 12-м месяце (область под рабочей характеристической кривой, 0,84; $p < 0,05$). В обоих возрастах этот эффект не зависел от наличия атопии у родителей, статуса FLG или сообщений о наличии зудящей сыпи на сгибательных поверхностях на 2-м месяце. Корреляции возросли, когда атопический статус родителей и статус мутации FLG ребенка добавили в линейную регрессионную модель.

Недостаточность функции эпидермального барьера у новорожденных и детей на 2-м месяце жизни предшествовали клинике АД. В дополнение к важному механистическому пониманию патогенеза заболевания, данные результаты подразумевают оптимальную своевременную согласованность действий, направленных на предотвращение атопического дерматита.

O.P.

Возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии при респираторной аллергии у часто болеющих детей

Б.А. Молотилов, Н.Ю. Алексеева, А.И. Козина, Е.М. Костина
ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Россия, Пенза

Проведение аллергенспецифической иммунотерапии часто болеющим детям с аллергическими заболеваниями является актуальной современной проблемой. Нами обследовано 52 ребенка с аллергическими заболеваниями (аллергический ринит – 11 пациентов, бронхиальная астма – 33, сезонный аллергический ринит – 8), протекающими на фоне частых рецидивирующих инфекций. Детям проведена комплексная иммунотерапия, включая применение иммуностимулирующих препаратов с учетом выявленных изменений в иммунных параметрах. Эффективность лечения составила 76,9%, что сопровождалось улучшением клинического течения болезни и нормализацией параметров гуморального, Т-клеточного звеньев иммунной системы и цитокиновой иммунорегуляции.

Ключевые слова: часто болеющие дети, иммунная недостаточность, аллергенспецифическая иммунотерапия, аллергические заболевания.

Possibilities to use allergen-specific immunotherapy of respiratory allergy in «often ill children»
Molotilov B.A., Alekseeva N.U., Kozina A.I., Kostina E.M.
Penza Institute of Advanced Medical Studies, Penza, Russia

Aim of the study: to investigate the efficacy of specific sublingual immunotherapy in combination with immunomodulators in «often ill children» with allergic diseases. We examined 52 children (allergic rhinitis – 11 patients, bronchial asthma – 33 and seasonal allergic rhinitis – 8) with recurrent infection and studies effect of specific sublingual immunotherapy. Before specific immunotherapy we have studied immune disorders in «often ill children» and used for them immunocorrecting therapy. In 76,9% patients specific immunotherapy was efficacy.

Key words: specific immunotherapy, «often ill children», allergic diseases, immune disorders

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) сегодня является единственным наиболее эффективным методом лечения больных с аллергическими заболеваниями. Известно, что в отличие от других методов лечения АСИТ воздействует на все патогенетические механизмы аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после его завершения [1, 2]. В последние годы, благодаря внедрению новых форм аллергенов Sevapharma (Чешская Республика), Stallergenes (Франция) и аллергоиды Lofarma (Италия), возможности АСИТ значительно расширились. Многие из этих аллергенов делают возможным проведение АСИТ сублингвальным методом, что особенно важно в детской практике.

Целью нашего исследования было изучение иммунного статуса у ЧБД и оценка эффективности сублингвальной АСИТ в сочетании с иммунотропными препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО «Пензенского института усовершенствования врачей» Минздрава России (ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России) за период 2010–2014 гг. Дизайн исследования: клиническое, открытое, проспективное, когортное. Критерии включения: ЧБД с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит). Критерии исключения: первичные иммунодефициты, тяжелое течение основного и/или сопутствующего заболевания, прием высоких доз ингаляционных или пероральных стероидов. Под наблюдением находилось 52 пациента в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст составил $9,03 \pm 0,41$ года), страдающих аллергическими заболеваниями. Среди детей у 11 (21,1%) выявлен аллергический круглогодичный ринит, у 33 (63,5%) – атопическая бронхиальная астма легкого и среднетяжелого персистирующего течения и у восьми (15,4%) – поллиноз. У 2/3 детей с бронхиальной астмой отмечен сопутствующий аллергический ринит. Всем детям с бронхиальной астмой проводилась базисная противовоспалительная терапия согласно Международному консенсусу по диагностике и терапии бронхиальной астмы (GINA, 2010). Пациенты получали: антилейкотриеновые препараты (АЛТП) (n=13, 39,45%), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких и средних дозах (n=15, 45,5%) и пяти детям (15,1%) была назначена комбинированная терапия АЛТП и ИГКС. Сложность проведения АСИТ этим детям заключалась в том, что они 4-5 раз в году и более страдали различными инфекциями, из которых ведущее место занимали острые респираторные вирусные инфекции (n=41, 78,8%). У 4 детей отмечена рецидивирующая герпетическая инфекция. Несомненно, наличие рецидивирующей

Сведения об авторах:

Молотилев Борис Александрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза, ул. Стасова 8А, e-mail: givv@siga.ru.

Алексеева Наталия Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Козина Алла Ильдаровна – к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Костина Елена Михайловна – д.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

инфекционной сопутствующей патологии требовало применения антибактериальных и противовирусных препаратов. Перечисленные клинические факторы утяжеляли течение аллергического заболевания и клинически отражали наличие вторичной иммунологической недостаточности.

Мы полагаем, что для успешного проведения АСИТ при аллергических заболеваниях у часто болеющих детей необходима тщательная подготовка их к проведению специфической иммунотерапии. Важнейшим этапом этой подготовки является оценка иммунного статуса у них и применение различных иммунокорректоров с целью устранения нарушений в иммунной системе ребенка.

Иммунологические исследования были выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (зав. ЦНИЛ – д-р биол. наук, доцент Н.И. Баранова). Обследование детей проводили до начала комплексной терапии и через 6 месяцев после завершения иммунокоррекции и основного курса сублингвальной АСИТ. Оценивали показатели местного и общего иммунитета. Состояние местного иммунитета при проведении АСИТ сублингвальным методом, на наш взгляд, имеет важное значение, так как позволяет судить, с одной стороны, о патогенетических механизмах проводимого лечения и, с другой стороны, о характере возможных местных реакций на препарат при наличии у детей нарушений со стороны местного иммунитета. В рамках местного иммунитета мы изучали содержание следующих иммунологических показателей в слюне: sIgA-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами фирмы «Вектор-Бест», спонтанную (спонт.) и индуцированную (индуц.) продукцию IFN- γ методом ИФА с использованием тест-системы ООО «ЦИТОКИН» (г. Санкт-Петербург).

При оценке общего иммунитета проводили изучение нейтрофильного звена фагоцитоза, которое включало оценку кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов в НСТ-тесте по методике В.Н. Park и соавт. (1968) в модификации М.В. Виксмана и А.Н. Маянского [3]. При оценке В-системы иммунитета определяли концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini, содержание общего IgE определяли методом ИФА

коммерческими наборами фирмы «Алкор Био» (г. Москва). Также оценивали уровень специфических IgE-антител к различным видам аллергенов методом ИФА с помощью наборов ООО НПО «Иммунотэкс» (г. Ставрополь). Иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). На поверхности лимфоцитов выявлялись следующие дифференцировочные маркеры: CD4-дифференцировочный антиген Т-хелперов, CD8-дифференцировочный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов. Функциональную активность клеток определяли в реакции бластной трансформации (РБТЛ) по методу N.K. Ling et al. [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA-6,0» с использованием методов непараметрической статистики [5]. Сравнение количественных признаков в независимых группах проводили по методу Манна-Уитни, в зависимых – по Вилкоксоу, корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Результаты представлены в виде средней арифметической и ошибки средней ($M \pm m$), медианой (Me) и квартилями LQ 25-75%. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного иммунологического обследования были выявлены нарушения в различных звеньях системы иммунитета у всех пациентов. У 45 (86,5%) от общего числа обследованных больных отмечены сочетанные изменения в параметрах местного, гуморального, Т-клеточного звеньев иммунной системы и цитокиновой иммунорегуляции. У 2/3 наблюдаемых пациентов изменения касались способности Т-клеток к спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ . Нам представляется, что именно этот характер изменений позволяет предполагать, что вирусная инфекция со стороны верхних дыхательных путей занимала ведущее место и имела рецидивирующее течение среди всех инфекций у ЧБД.

Несомненный интерес представляло изучение местного иммунитета у детей и, в первую очередь, определение sIgA в слюне (таблица 1). Уровень sIgA в слюне оказался сниженным у 41 (78,8%)

детей и составил – $167,76 \pm 19,25$ мг/л (Ме – 126,00) в сравнении со значениями у здоровых детей ($p < 0,05$), что также характерно для вирусной инфекции, учитывая, что этому классу иммуноглобулинов принадлежит важнейшая роль в противовирусной защите.

При анализе данных, полученных при сравнении иммунологических параметров Т-клеточного звена иммунитета у ЧБД в сравнении со здоровыми, была выявлена следующая тенденция: снижение количества CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) и показателей НСТ-теста ($p < 0,05$).

Таблица 1. Иммунные параметры у ЧБД до и после комплексной иммунотерапии и здоровых

Показатель	До лечения, М±m, Ме [LQ 25–75%]	После лечения, М±m, Ме [LQ 25–75%]	Контроль-здоровые М±m, Ме [LQ 25–75%]	P ₁	P ₂
IgA, г/л	$1,02 \pm 0,06$ 0,98 [0,75;1,20]	$1,27 \pm 0,05$ 1,34 [0,98;1,50]	$1,81 \pm 0,08$ 1,90 [1,50;2,10]	0,0000	0,0000
IgM, г/л	$1,51 \pm 0,09$ 1,75 [1,25;2,10]	$1,69 \pm 0,08$ 1,70 [1,40;2,10]	$1,68 \pm 0,11$ 1,80 [1,10;2,10]	0,9808	0,9188
IgG, г/л	$9,32 \pm 0,32$ 8,60 [7,50;10,75]	$12,23 \pm 0,40$ 11,00 [10,30;13,50]	$10,28 \pm 0,25$ 10,20 [9,80;10,70]	0,0105	0,0000
sIgA, мг/мл	$167,76 \pm 19,25$ 126,00 [100,00;176,00]	$249,24 \pm 14,43$ 220,00 [189,00;299,00]	$174,63 \pm 12,82$ 160,00 [139,00;207,50]	0,0281	0,0000
INF-γ спонт., пг/мл	$22,69 \pm 7,32$ 7,50 [0,00;17,90]	$23,51 \pm 7,76$ 7,45 [0,00;18,00]	$10,79 \pm 1,22$ 8,40 [6,71;16,30]	0,4012	0,1088
INF-γ индуц., пг/мл	$456,84 \pm 35,58$ 434,00 [336,90;576,00]	$911,64 \pm 30,06$ 903,80 [889,00;986,00]	$355,12 \pm 32,96$ 342,50 [256,60;467,70]	0,1083	0,0000
CD4, %	$43,74 \pm 0,98$ 39,00 [37,00;47,00]	$43,18 \pm 0,85$ 43,00 [41,00;46,00]	$45,33 \pm 0,20$ 45,40 [44,70;45,80]	0,1099	0,1438
CD8, %	$21,05 \pm 0,62$ 20,00 [19,00;21,00]	$24,61 \pm 0,45$ 24,00 [23,00;27,00]	$26,57 \pm 0,34$ 27,00 [25,20;27,60]	0,0000	0,0001
РБТЛ, %	$65,29 \pm 2,70$ 67,00 [51,00;76,00]	$75,42 \pm 1,65$ 76,50 [68,00;85,00]	$63,26 \pm 0,74$ 63,40 [60,40;65,00]	0,2969	0,0000
НСТ-тест, %	$5,67 \pm 0,57$ 6,00 [4,00;8,00]	$8,77 \pm 0,50$ 9,00 [8,00;10,00]	$8,19 \pm 0,19$ 8,20 [7,60;8,90]	0,0007	0,0042
Общий IgE, МЕ/мл	$441,26 \pm 42,05$ 350,00 [250,00;544,00]	$206,46 \pm 14,06$ 199,50 [128,00;284,50]	$44,80 \pm 5,00$ 37,00 [26,10;48,00]	0,0000	0,0000

Примечание.

P₁ – статистически значимые различия показателей у ЧБД и здоровых;

P₂ – статистически значимые различия показателей до и после лечения.

Кроме того, был проанализирован уровень общего IgE и специфических IgE-антител к этиотропным аллергенам. Уровень общего IgE был повышен в 10 раз и составил $441,26 \pm 42,05$ Ме/мл по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$). Специфические IgE-антитела к бытовым и пыльцевым аллергенам высокого и умеренного уровня были выявлены у всех пациентов и значимо коррелировали с результатами кожного тестирования с аллергенами ($r = 0,657$, $p < 0,05$). Данные результаты служили подтверждением сенсибилизации и критерием выбора аллергена для сублингвальной АСИТ у наблюдаемых детей.

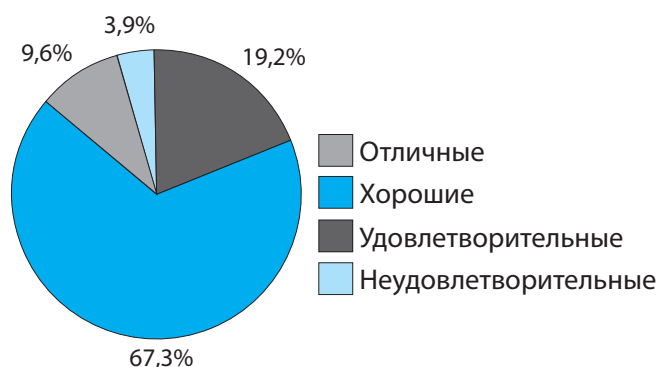
Всем детям с нарушенным иммунным статусом до начала проведения АСИТ назначали иммунокорректирующую терапию. При проведении иммунотерапии руководствовались принципами, изложенными в статье Р.И. Сепиашвили [6] и учебно-методическом пособии И.В. Нестеровой [7]. Так, 23 детям с нарушением продукции γ -ИФН проводили лечение препаратом имунорикс (пидотимод) (регистрационный номер ЛСР-005105/07 от 24.12.2007) по схеме: 1 флакон (400 мг) 1 раз в день в течение 1 мес. Для восстановления нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и естественных киллеров 11 детей получали ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) (регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011) по схеме: 1 мг 1 раз в день – 10 дней, два курса с интервалом 10 дней. Детям (10 человек) с селективным дефицитом IgA назначали комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) (регистрационный номер ЛСР-002313/10 от 22.03.2010) по схеме: 1 флакон (300 мг) 1 раз в день до еды – 10 дней. А для иммунопрофилактики и иммунотерапии бактериальных инфекций восьми детям проводилась вакцинопрофилактика топическим иммуномодулятором – Бронхо-Ваксом 3,5 мг (лизаты бактерий) (регистрационный номер ПНО-11539/01 от 24.11.2006) по 1 капсуле 1 раз в день – 10 дней, три курса с интервалом в 20 дней.

Для проведения АСИТ нами были использованы вышеуказанные аллергены, из которых аллергенами компании Sevarpharma пролечено 6, аллергенами компании Stallergenes – 40 и аллергоидами компании Lofarma – 6 детей. Лечение начинали в период ремиссии инфекционного процесса, в фазу контроля бронхиальной астмы и проводили строго по схемам, изложенным в инструкции на препа-

рат. Разумеется, в период проведения АСИТ, в зависимости от состояния больного и переносимости препарата приходилось корректировать вводимую дозу и интервалы приема препарата. Показанием для отбора детей на лечение служила клиническая картина болезни и наличие положительного IgE-обусловленного механизма (учитывали высокий и умеренный уровни специфических IgE-антител в сыворотке крови). При обострении инфекционного процесса лечение аллергенами прекращали и вновь начинали через 10–14 дней после выздоровления с дозы, которую больной получил до начала обострения или ее уменьшали на 2–3 порядка. Поддерживающая иммунотерапия проводилась в течение 1–2 лет. Клиническую эффективность АСИТ оценивали по балльной шкале: 1 балл – неудовлетворительный результат, 2 балла – удовлетворительный, 3 балла – хороший, 4 балла – отличный.

В процессе проведения АСИТ у семи (13,2%) детей были отмечены местные побочные реакции в виде зуда, жжения и покалывания в ротовой полости. Как правило, они возникали на первые дозы вводимого аллергена, не отражались на общем самочувствии больного и не требовали отмены АСИТ. Только у двух (3,8%) детей наблюдалось обострение бронхиальной астмы, которое сопровождалось незначительным ухудшением общего состояния и появлением легких приступов затрудненного дыхания, что потребовало дополнительного использования бронхолитиков и прекращения АСИТ сроком на 2 недели. Затем лечение было продолжено с той же дозы. В целях профилактики подобных реакций или при наличии их мы с успехом использовали антигистаминные препараты, на фоне которых проводили лечение аллергенами. Как указано выше, эти реакции наблюдались в первые дни проводимого лечения в начальной фазе набора дозы, что можно объяснить высокой чувствительностью организма ребенка к данному аллергену, а, возможно, и повышенной индивидуальной дозой. Разумеется, характер нарушений иммунной защиты ребенка также следует учитывать при возникновении вышеуказанных реакций. В целом можно сказать, что переносимость пероральной АСИТ у детей была хорошей. Тяжелых системных реакций при проведении сублингвальной АСИТ отмечено не было.

Рисунок 1. Эффективность комплексной иммунотерапии у ЧБД

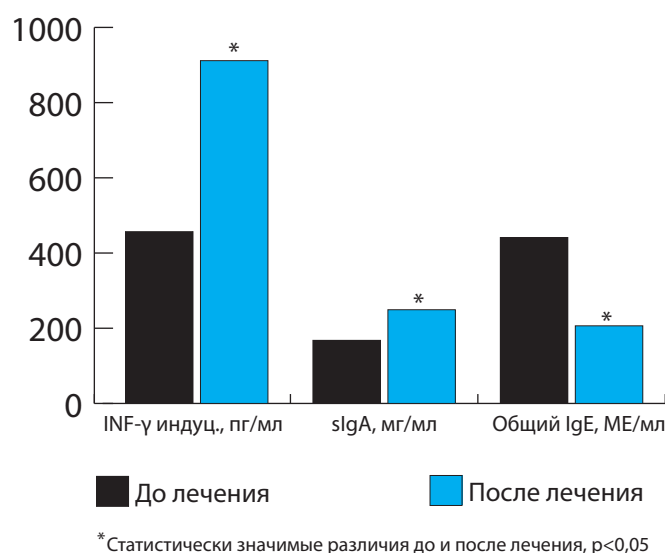


Оценивая клиническую эффективность, проведенного лечения следует подчеркнуть, что суммарный положительный результат по всем аллергенам после завершения АСИТ составил 76,9% с учетом хороших и отличных результатов (рисунок 1). Неудовлетворительные результаты наблюдались у двух пациентов (3,9%), к ним отнесены дети, у которых не удалось завершить полный курс лечения в связи с частыми обострениями инфекционного процесса, и они выбыли из исследования.

Клинически у пациентов с положительными результатами АСИТ наблюдалось уменьшение выраженности симптомов аллергического заболевания, частоты рецидивов сопутствующей инфекционной патологии, повышение контроля бронхиальной астмы. 13 пациентам с БА после проведенного комбинированного лечения были отменены ИГКС, у семи была в 2 раза снижена доза стероидов. Наряду с клиническими данными, важным критерием эффективности АСИТ является динамика показателей иммунного статуса после проведенного лечения (таблица). Отмечена положительная динамика уровня IgA, IgG, значений CD8⁺ - лимфоцитов, РБТЛ и НСТ-теста ($p < 0,05$). Анализируя показатели клеточного иммунитета у детей до и после проведенного лечения, особо следует отметить значительное повышение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, что сопровождалось усилением Т-клеток к индуцированной продукции IFN- γ (рисунок 2), значения которого увеличились с $456,84 \pm 35,58$ пг/мл (Me-434,00) до $911,64 \pm 30,06$ пг/мл (Me-903,80) после лечения ($p < 0,05$). Как известно, IFN- γ препятствует образованию IgE-антител и тем самым снижает воспалительный процесс, связанный с накоплением в организме аллергических

антител. Об этом также свидетельствует снижение уровня специфических IgE-антител к используемым аллергенам.

Весьма важно подчеркнуть, что проведение сублингвальной АСИТ в комплексе с иммунотропными препаратами у детей способствовало значительному повышению sIgA в 1,5 раза (рисунок 2). Значения sIgA после лечения составили $249,24 \pm 14,43$ мг/л (Me-220,00) в сравнении с $167,76 \pm 19,25$ мг/л (Me-126,00) до лечения ($p < 0,05$). Безусловно, эти показатели позволяют судить о важности механизмов местного иммунитета в процессе сублингвальной АСИТ и его роли в защите ребенка от частых инфекций со стороны верхних дыхательных путей. Кроме того, мы наблюдали снижение уровня общего IgE в 2,5 раза (рисунок 2) после проведения комплексной иммунотерапии ($p < 0,05$).

Рисунок 2. Динамика IFN- γ , sIgA и общего IgE после комплексной иммунотерапии у ЧБД

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сублингвальная АСИТ является эффективным методом лечения и у часто болеющих детей с аллергической патологией. Однако всем этим детям перед началом аллерген-специфической иммунотерапии необходимо проводить оценку иммунного статуса и коррекцию выявленных нарушений с использованием различных иммуномодуляторов. Проведенное исследование открывает новые перспективы применения комплексной иммунотерапии у часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология: федеральные клинические рекомендации. М., Фармрус Принт Медиа, 2014. 124 с.
2. Воронцов И.М., Коровкина Е.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов // Педиатрия. 2015. Т. 94, №4. С. 158–162.
3. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань, 1979. 14 с.
4. Ling N.R., Spicer E., James K. et al. The activation of Human peripheral Lymphocytes by Products of *Staphylococci* // Brit. J. Haemat. 1965. № 1. P. 421–431.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / под ред. В.П.Леонова. М., Гэотар-Медиа, 2009. 166 с.
6. Сетиашвили Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16, № 2. С. 189–194.
7. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих детей: учебно-метод. пособие для аллергологов и иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. USA\UK EDITION APPLETON, LONDON, MOSCOW, 2012. 28 с.

Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M.

Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases

[Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии при аллергии к клещам домашней пыли при моносенсибилизации и полисенсибилизации у детей с респираторными аллергическими заболеваниями]

Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Oct;4(10):796-801. doi: 10.1002/alr.21397.

Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии одним аллергеном у лиц с полисенсибилизацией является предметом дискуссий. Данное исследование проведено с целью изучения эффективности сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) при аллергии к клещам домашней пыли при моносенсибилизации и полисенсибилизации у детей.

В общей сложности 112 детей в возрасте от 4 до 13 лет с респираторными аллергическими заболеваниями, вызванными клещами домашней пыли, были распределены в группу с моносенсибилизацией (n=56) и в группу с полисенсибилизацией (n=56). Обе группы получали стандартное медикаментозное лечение и СЛИТ экстрактом *Dermatophagoides farina* (American HDM) в течение 52 недель. Симптомы, прием лекарств, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и наличие нежелательных эффектов оценивались раз в месяц. Кожный прик-тест проводился до и после лечения. После лечения дети из группы с полисенсибилизацией, полностью закончившие исследование, были проанализированы как под-

группа 1 (n=20) и подгруппа 2 (n=15) согласно числу сопутствующих аллергенов.

41 ребенок из группы моносенсибилизации и 35 – из группы полисенсибилизации полностью закончили исследование. Общие клинические параметры значительно улучшились после лечения без существенной разницы между группами с моносенсибилизацией и полисенсибилизацией в течение всего периода ($p > 0,05$). Сравнение внутри группы с моносенсибилизацией, подгруппами 1 и 2 показало, что не было значительной разницы в выраженности симптомов и ВАШ при каждом запланированном контрольном посещении. Также не было разницы в показателе объема принимаемых лекарств в группе с моносенсибилизацией, подгруппах 1 и 2 через 24 недели ($p > 0,05$). Не было сообщений о нежелательных явлениях.

Не обнаружено существенной разницы в клинических эффектах СЛИТ экстрактом клеща домашней пыли в группах с моносенсибилизацией и полисенсибилизацией у детей с респираторными аллергическими заболеваниями.

O.P.

Yukselen A

*Allergen-specific immunotherapy in pediatric allergic asthma***[Аллерген-специфическая иммунотерапия детской аллергической астмы]***Asia Pac Allergy. 2016 Jul;6(3):139-48. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.3.139.*

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным терапевтическим методом, который может изменить иммунологический ответ на аллергены и таким образом изменить естественное развитие аллергических болезней. Имеются некоторые важные критерии, которые способствуют значительной эффективности АСИТ, такие как экстракт аллергена, используемый для лечения, дозы и протокол, подбор пациента в дополнение к тяжести и контролю астмы. Начинать АСИТ при аллергической астме следует при неустойчивом течении, средней тяжести с сопутствующими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический ринит, и в случаях наличия нежелательных побочных эффектов на лекарства. Должны быть приняты во внимание два важных эффекта АСИТ: стероидсберегающий эффект и пред-

отвращение развития прогрессирования бронхиальной астмы при принятии решения проведения АСИТ у детей с астмой. Неконтролируемая астма остается значительным фактором риска для развития нежелательных явлений при проведении АСИТ, поэтому необходим контроль за астмой до и в процессе назначения АСИТ. Данные относительно эффективности подкожной (ПКИТ) и сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) для лечения детской астмы показали, что ПКИТ уменьшает симптомы астмы и количество принимаемых лекарств, в то время как СЛИТ улучшает симптомы астмы. В то время как эффективность ПКИТ была выявлена и при сезонной, и при круглогодичной аллергии, данные для СЛИТ менее убедительны при круглогодичных симптомах астмы.

O.P.

Işık S, Çağlar A, Eroğlu-Filibeli B et al.

*Knowledge, perspectives and attitudes about allergen-specific immunotherapy for respiratory allergic disease among paediatricians in Turkey***[Имеющиеся данные, перспективы и принципиальные подходы к аллерген-специфической иммунотерапии аллергических респираторных заболеваний у детей Турции]***Allergol Immunopathol (Madr). 2016 Nov 23. pii: S0301-0546(16)30110-0. doi: 10.1016/j.aller.2016.07.004.*

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным эффективным лечением аллергических респираторных заболеваний, у которого есть потенциал, чтобы изменить естественное течение болезни. В данном исследовании авторы стремились оценить знания педиатров, перспективы и подходы к АСИТ аллергических респираторных заболеваний.

Исследование проводилось с сентября 2014 по январь 2015 года. Соцопрос по 25 вопросам, оценивающим знания педиатров, восприятие и отношение их к АСИТ, проводилось группой экспертов среди педиатров больниц в Измир, Турция. Полученные данные были обработаны с помощью программы SPSS для Windows v.16. Проведены описательная статистика, хи-квадрат-анализ; $p < 0,05$ был рассмотрен как значительный.

Были проанализированы полностью законченные опросы 180 педиатров в возрасте $37 \pm 8,2$ лет, 56 из них – мужчины. Большинство респондентов ($n=46$) работали педиатрами менее 5 лет. 93,9% педиатров полагали, что АСИТ была эффективна в лечении аллергических респираторных заболеваний. Знания особенностей, целей, эффектов и возможностей АСИТ были удовлетворительными.

АСИТ является хорошо известным и признанным методом среди педиатров. Лучшее взаимопонимание между педиатрами и специалистами по детской аллергологии может способствовать большему использованию этого метода лечения у детей с аллергическими респираторными заболеваниями.

O.P.

Применение репарантов в комплексной терапии хронических дерматозов

О.Б. Тамразова

ГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

Статья посвящена проблеме восстановления кожных покровов при хронических аллергодерматозах. Эрозии, трещины, эксфолиации формируются при хронических дерматозах на фоне зуда и при лихенификации кожи. Длительно существующие повреждения кожи утяжеляют течение кожных заболеваний и способствуют развитию вторичной инфекции. Процессы регенерации повреждений кожи являются актуальной задачей при различных аллергодерматозах. Препараты лечебной косметики Дermalibour+ являются репарантами, оказывающими выраженное заживляющее, противовоспалительное и антисептическое действие при повреждениях кожи различного генеза.

Ключевые слова: репарация, аллергодерматозы, эксфолиации, трещины, заживляющие средства, Дermalibour+.

Reparants use in the treatment of chronic dermatoses

O.B. Tamrazova

People's Friendship University of Russia

The article concerns with the problem of the skin healing in chronic allergodermatosis. Erosion, fissures, excoriations formed in chronic dermatoses in the background of itching and skin lichenification. Long-existing damage to the skin heavier for skin diseases and contribute to the development of secondary infection. The processes of regeneration of skin lesions is an urgent task for various allergodermatosis. Medical cosmetics Dermalibour + are reparants. They have a pronounced healing, anti-inflammatory and antiseptic effect in the skin lesions of various origins.

Key words: repair, allergodermatoses, excoriation, fissures, healing, Dermalibour +.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство хронических дерматозов протекает с видимыми повреждениями кожных покровов, которые значительно утяжеляют течение заболевания. На фоне инфильтрации кожных покровов и снижения эластичности при аллергодерматозах нередко возникают трещины, травматические эрозии и эксфолиации. Нарушенный кожный барьер приводит к присоединению вторичной инфекции и утяжелению дерматоза. Комплексная терапия кожных заболеваний должна включать в себя

наружное применение средств, улучшающих регенерацию и способствующих восстановлению кожных покровов.

В практике врача-дерматолога аллергодерматозы встречаются наиболее часто и, по некоторым оценкам, составляют от 30 до 40% всех обращений. Характеризуются клиническим полиморфизмом, стадийным течением и сопутствующими заболеваниями [1]. Аллергодерматозы (или зудящие дерматозы) – это гетерогенная группа заболеваний кожи, ведущим или единственным механизмом развития которых являются аллергические реакции различного типа, а высыпания сопровождаются зудом. В подавляющем большинстве случаев аллергодерматозы сопровождаются длительным волнообразным течением, склонны к рецидивам. Выделение данной группы во многом является условным, так как развитие аллергических реакций и зуд могут наблюдаться практически при всех длительно протекающих дерматозах. Традиционно к аллергодерматозам относят атопический дерматит, аллергический дерматит, экземы, токсикодермии, крапивницу. Учитывая особенности патогенеза, к данной категории можно отнести: себорейный дерматит, простой дерматит, паразитарные заболевания, осложненные вторичной инфекцией и протекающие с явлениями экзематизации, и многие другие дерматозы.

Актуальность. На сегодняшний день аллергические заболевания являются одной из актуаль-

ных проблем современной медицины. Распространенность аллергических заболеваний значительно увеличилась за последние 40 лет, особенно в развитых индустриальных странах [2]. Частота встречаемости различных аллергических заболеваний в общей популяции, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время занимает третье место [3]. Социально значимым аллергодерматозом является атопический дерматит. На примере роста числа случаев этого заболевания можно проследить динамику всех аллергических кожных заболеваний [4]. Так, в России за период 2005–2009 гг. общая заболеваемость атопическим дерматитом у детей в возрасте от 0 до 14 лет, по данным государственного статистического наблюдения, выросла на 10% [5, 6].

Большинство исследователей связывают резко возросшее число случаев аллергических заболеваний, в том числе и аллергодерматозов, с негативным влиянием внешних факторов и, наоборот, отрицают возможность существенных изменений в геноме популяции, которые невозможны за такой короткий временной срок. Основными теориями, объясняющими всплеск аллергических заболеваний в течение последних лет, являются:

- Гигиеническая теория, которая отмечает негативное воздействие на развитие организма излишней «чистоты» в раннем детском возрасте, которая нарушает биоциноз сапрофитной микрофлоры на коже, слизистых и в кишечнике ребенка. Эта гипотеза была впервые предложена Строоном в 1989 году и послужила началом изучения значимости экологического воздействия микробных соединений (вирусных и бактериальных ассоциаций) на реакции врожденного и адаптивного иммунитета [7, 8]. Еще 40 лет назад Gerrard отметил, что аллергические заболевания являются «платой человечества за свободу от вирусных, бактериальных и глистных заболеваний» [9].
- Диетическая теория, которая объясняет рост заболеваемости аллергодерматозами резким увеличением в продуктах «активных» пищевых добавок (красителей, консервантов, усилителей

вкуса и т.д.), витаминов, соединений натрия и других химических соединений, которые непредсказуемым образом влияют на пищеварение, кишечную флору и обменные процессы в организме человека [10].

- Теория загрязнения воздуха объясняет всплеск аллергических заболеваний глобальной урбанизацией, бурным развитием промышленного производства и интенсивным автомобильным движением, которые приводят к выбросу в атмосферу озона, оксидов серы (SO_2) и азота (NO , NO_2) [11].

Клиническая картина аллергодерматозов на начальных этапах заболевания разнообразна, но при подостром и хроническом течении имеет ряд клинико-морфологических сходных черт. При длительном течении аллергических дерматитов, экземы (истинной, профессиональной и микробной), атопического дерматита и др. отмечается расширение первоначального очага поражения, наблюдается эволюция морфологических элементов, высыпания приобретают полиморфный вид. Для экзематозных поражений кожи характерен истинный и ложный полиморфизм. По мере стихания воспалительных явлений заболевание переходит в подострую и хроническую стадии, которые характеризуются застойной гиперемией, отсутствием мокнутия, появлением на коже неостровоспалительных лихеноидных и пруригинозных папул, инфильтраций и лихенификаций кожи, наличием серозно-гнойных корочек, мелкопластинчатым шелушением, дисхромией (гипо- или гиперпигментацией). Субъективно пациентов с аллергодерматозами беспокоит зуд, причем степень его выраженности бывает различной. Нередко наблюдается биопсирующий зуд – сильный зуд, при котором расчесывание приводит к сильным повреждениям кожи. Данное состояние часто встречается при дерматозах, сопровождающихся наличием пруригинозных и лихеноидных папул (явлениями лихенификации), у пациентов с высоким уровнем в сыворотке крови IgE, при стресс-реактивных дерматозах, а также в детском и подростковом возрасте (что зачастую бывает связано с невозможностью в детском возрасте

Сведения об авторе:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, г. Москва, ул. Косинская, д. 3, e-mail: anait_tamrazova@mail.ru.

контролировать ощущение зуда и проявления навязчивостей).

Характерными клиническими признаками длительного течения аллергодерматозов являются травматические эрозии, эксфолиации и трещины. Эксфолиация – дефект кожи, возникший вследствие механического повреждения кожи (расчесы, царапины). Наблюдается при разнообразных зудящих дерматозах (рисунки 1 и 2). Травматическая эрозия нередко отмечается при длительном течении аллергодерматозов на кистях и стопах, протекающих с появлением буллезных высыпаний (например, дисгидротической экземы, рисунок 3), крупнопластинчатом шелушении (например, при дисгидрозе или акральном дерматите), а также при насильственном удалении корок. Трещина представляет собой линейный дефект кожи, образованный вследствие ее разрыва при длительной воспалительной инфильтрации, сухости и утрате эластичности (рисунок 4). Трещины возникают на лихенифицированных участках кожного покрова в местах естественных складок (углы рта, перианальная область, межпальцевые складки кистей и стоп), а также в области суставов (лучезапястного сустава, локтевого сгиба, например, при atopическом дерматите, хронических экземах), рисунок 5. Трещины также могут наблюдаться при ангионевротическом отеке слизистых оболочек красной каймы губ, половых органов (рисунок 6). Особенность формирования трещин заключается в образовании линейного дефекта, расположенного перпендикулярно вектору растяжения кожи.

Наличие трещин и эксфолиаций утяжеляет течение аллергодерматозов, так как:

- они являются «входными воротами» для вторичной инфекции, способствуют импетигнизации и развитию сенсibilизации к микобактериальным антигенам;
- при глубоком повреждении (дермальных слоев) возможно развитие кровотечения (часто наблюдается при глубоких трещинах), а дальнейшее заживление сопровождается образованием рубцов. Наличие рубцов в очагах хронических аллергодерматозов не только образует косметические дефекты, но и способствует дальнейшему снижению эластичности тканей и формированию трещин.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНОГО ПОКРОВА

Регенерация – важнейшее универсальное свойство всей живой материи (универсальный закон самообновления животного и растительного мира), которое заключается в восстановлении целостности структурных элементов клеток и тканей взамен утраченных [12].

Выделяют физиологическую и репаративную регенерации. При физиологической регенерации замещение (обновление) клеточных и тканевых элементов происходит постепенно без особых морфологических и функциональных изменений. Покровный эпителий относится к тканям, обладающим высоким биологическим потенциалом самовосстановления. Физиологическая регенерация многослойного плоского ороговевающего эпителия кожи (эпидермиса) происходит за счет размножения кератиноцитов мальпигиева слоя. Цикл обновления клеток эпидермиса составляет 28 дней. Репаративная (возместительная) регенерация представляет собой восстановление структурных элементов после их патологической гибели [12].

В зависимости от глубины повреждения кожных покровов при репаративной регенерации может наблюдаться полное или неполное восстановление поврежденных тканей. Полное восстановление (или реституция) характеризуется полным соответствием «молодой» ткани поврежденным структурам. Примером полной регенерации является заживление раны первичным натяжением. Наблюдается при поверхностных небольших кожных дефектах (неглубоких эксфолиациях, эрозиях, трещинах). При неполном восстановлении взамен утраченных структур наблюдается разрастание соединительной ткани. Заживление глубоких кожных дефектов (при повреждении дермальных структур) происходит по вторичному натяжению с образованием плотной рубцовой ткани.

Регенеративный процесс можно разделить на 4 этапа, перетекающих один в другой [13, 14]:

1. Сразу после повреждения кожных покровов включаются механизмы поддержания гомеостаза за счет активизации факторов свертывания крови и формирования фибринового сгустка, который временно восстанавливает целостность кожного покрова и ограничивает проникновение микроорганизмов. В первые часы после повреждения отмечается сокращение миофиб-

Рисунок 1. Множественные экскориаии на голенях при подострой форме аллергического дерматита

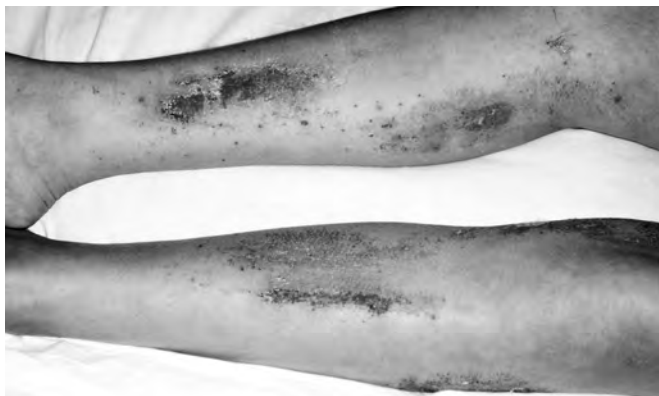


Рисунок 2. Атопический дерматит в стадии обострения. Множественные экскориаии на кистях



Рисунок 3. Дисгидротическая экзема кистей. Посттравматические эрозии



Рисунок 4. Поверхностные трещины на кистях на фоне ирритантного дерматита



Рисунок 5. Глубокие трещины на ладонях у пациента с хронической экземой кистей



Рисунок 6. Ангионевротический отек губ. Трещины (радиальные разрывы) в углах рта



робластов и коллагеновых волокон, что приводит к сужению краев раны.

2. Воспалительный ответ ограничивает участок некроза, меняет pH в сторону ацидоза и оказывает антибактериальное действие.
3. После образования струпа наступает фаза пролиферации, во время которой происходит усиленное образование коллагена 3 типа и фибронектина, которые заполняют рану. На каркасе

белков происходит реэпителизация, начинающаяся с «подтягивания» неповрежденных краевых эпидермальных клеток, и покрытие кожного дефекта. После закрытия дефекта кератиноциты теряют способность к передвижению и начинают усиленно делиться.

4. Стадия ремоделирования (созревания) может длиться для больших ран, заживающих вторичным натяжением, месяцами, годами. Под воз-

действием матриксных металлопротеиназ (ММП) коллаген 3 типа постепенно замещается коллагеном 1 типа. Активность ММП регулируется тканевыми ингибиторами ММП (TIMPs) и другими факторами ремоделирования. Этот процесс наиболее быстро протекает в первые шесть недель после травмы кожного покрова. Для нормального заживления раны необходим контролируемый баланс между процессами распада и синтеза коллагена [15].

На течение регенерационных процессов в организме во многом влияет возраст пациента: у молодых здоровых людей репаративные процессы протекают значительно быстрее, чем у пожилых [16]. Значительно снижается скорость заживления кожных покровов при наличии воспалительных явлений (аллергические реакции, наличие пиодермий, грибковой инфекции и т.д.), нарушении микроциркуляции, а также после длительного применения кортикостероидных средств, угнетающих регенерационные процессы в коже.

РЕГЕНЕРАЦИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ

При хронических аллергодерматозах нередко наблюдаются глубокие повреждения, развивающиеся при явлениях лихенификации и значительном снижении эластичности кожных покровов, при которых отмечается неполное заживление с формированием рубчиков и рубцовой атрофии. При хронических заболеваниях кожи процесс регенерации значительно замедляют аллергическое воспаление, инфекционные факторы бактериального и микотического генеза, генетически обусловленные нарушения в строении эпидермального барьера [17, 18], повышенная восприимчивость кожи и периферической нервной системы к пиритогенным субстанциям, негативное влияние факторов окружающей среды, стресс и т.д. Наиболее сильные повреждения кожи наблюдаются при «зудящих» дерматозах (таких как атопический и аллергический дерматит, экземы, чесотка и др.), а также при заболеваниях кожи, сопровождающихся снижением эластичности кожных покровов, когда трещины формируются в местах сгибов и повышенного натяжения кожи. Так, патогномичным признаком атопического дерматита является хронический хейлит, который характеризуется аллергическим воспалением и сухостью красной каймы

Рисунок 7. Атопический хейлит. Множественные радиальные трещины в углах рта



губ, инфильтрацией, наличием шелушения. При атопическом дерматите наиболее типично и значительно поражение углов рта. Инфильтрация и сухость могут привести к образованию трещин, которые вызывают болевые ощущения при открывании рта. Возможно присоединение вторичной инфекции. Вне обострения атопического дерматита в углах рта отмечается повышенная складчатость, напоминающая веер, которая представляет собой многочисленные радиально расположенные белесые рубчики (рисунок 7).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНЫМ НАПРАВЛЕНИЕМ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

Для стимуляции нормального заживления прежде всего следует устранить повреждающий фактор, т.е. исключить контакт с аллергеном или другим раздражающим фактором (например, провести лечение чесотки), назначить десенсибилизирующую и противовоспалительную терапию. Обработка раны должна включать в себя очищение кожного дефекта от нежизнеспособных тканей: при необходимости проводят «туалет» раны антисептиками, назначают ферментативные препараты (трипсин, химотрипсин), которые относятся к категории ферментов протеаз и оказывают протеолитическое действие, расщепляя фибринозные образования, очаги некроза и растворяя вязкий белковый экссудат раны [19].

Так как важным условием для заживления раневого дефекта является снижение воспаления и предотвращение инфицирования, в терапии повреждений кожи при хронических дерматозах

применяют комбинированные кортикостероидные средства, в состав которых добавлены антибактериальные и противомикотические компоненты. Длительность применения данных препаратов не должна превышать 7–14 дней, так как при неконтролируемом использовании стероидных средств (особенно содержащих в своем составе галогены) в кожных покровах могут нарушиться процессы регенерации, развиваться атрофические процессы, усиливаться ломкость сосудов.

В комплексной терапии хронических дерматозов большую роль играют репаранты – наружные средства, стимулирующие регенерацию и ускоряющие восстановительные процессы в организме. В основе фармакологической регуляции процесса регенерации лежит стимуляция белкового синтеза, активация защитных механизмов, противовоспалительное и антисептическое действие. Следует отметить, что процессы биосинтеза в ходе как физиологической, так и репаративной регенерации нуждаются, с одной стороны, в субстратном обеспечении «строительным материалом», т.е. незаменимыми аминокислотами и жирными кислотами, микроэлементами, витаминами, а с другой стороны, – в дополнительных источниках энергии. Для стимуляции заживления могут быть использованы различные группы лекарственных препаратов: витамины, влияющие на пластический обмен (фолиевая и пантотеновая кислоты), микроэлементы, хумиктанты (гиалуроновая кислота, глицерин и др.), биогенные стимуляторы растительного и животного происхождения (алоэ, масла облепихи, пихты и шиповника, апилак, прополис, актовегин, солкосерил, румалон и т.д.) и др. Наличие дополнительного антибактериального и противовоспалительного действия у репарантов очень важно, особенно при терапии длительно существующих повреждений кожи. Антимикотические и антибактериальные свойства репарантов предотвращают развитие инфицирования травмированных участков кожи. Противовоспалительное и иммунокорректирующее действие заживляющих средств уменьшает воспалительные реакции (например, при аллергодерматозах), которые значительно тормозят процессы регенерации.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕПАРАНТЫ

В серию средств Дермалибур+ входят современные препараты, специально разработанные

лабораторией A-DERMA для быстрого восстановления и заживления поврежденных кожных покровов разнообразного генеза. Линейка репарантов Дермалибур+ включает в себя заживляющий крем, стик и очищающий гель. Препараты быстро успокаивают поврежденную кожу, предотвращают риск вторичной инфекции и ускоряют процесс заживления и восстановления кожи.

Активным действующим компонентом линии Дермалибур+ являются растительные экстракты, оказывающие уникальное восстановительное действие на кожные структуры. Для производства лечебной косметики A-DERMA используются только молодые побеги овса Реальба, которые содержат максимальные концентрации активных веществ. Сапонины и флавоноиды, экстрагированные из ростков, оказывают противовоспалительное, иммунорегулирующее и регенерирующее действие, увлажняют и смягчают, насыщают кожу антиоксидантами, микроэлементами и основными жирными кислотами. Благодаря входящим в него растительным экстрактам, крем Дермалибур+ оказывает тройное действие:

1. Увеличивает пролиферацию кератиноцитов базального слоя и повышает синтез коллагена IV, восстанавливая повреждения эпидермиса и дермы.
2. Регулирует воспалительный ответ клеток кожи, снижая высвобождение простагландинов PG6 KF1.
3. Нормализует иммунный ответ, с одной стороны ингибируя высвобождение цитокинов (IL2, IL4, IL5, IL13), а с другой – регулирует активность дендритных клеток, вызывая подавление пролиферации Т-лимфоцитов.

Активные ингредиенты, выделенные из ростков овса Реальба, снимают зуд и воспаление, уменьшают покраснение и раздражение кожи у пациентов с хроническими аллергодерматозами.

Также в состав средств Дермалибур+ входят сульфат меди, сульфат цинка и оксид цинка, которые оказывают выраженное антибактериальное действие, предотвращают развитие на раневой поверхности патогенной бактериальной и грибковой флоры. Предполагается, что соединения цинка, помимо антисептического, оказывают на поврежденные кожные покровы выраженное противовоспалительное и эпителизирующее действие [20–22].

Кислотность заживляющих средств приближена к естественным показателям и составляет 5,5. Кислая среда также снижает риск развития инфекции на поврежденной коже, повышает активность репаративных процессов и гидратации кожных покровов. Крем Дермалибур+ идеально подходит для пациентов с хрупкой кожей, страдающих атопическим дерматитом и другими хроническими аллергодерматозами. Данный репаративный препарат нежно восстанавливает кожный барьер, успокаивает и снимает раздражение.

Заживляющий стик Дермалибур+ (8 г) обладает всеми качествами крема в небольшой форме, удобной для ношения с собой. Очищающий гель Дермалибур+ – единственное антибактериальное средство с мягкой очищающей основой для ежедневного применения у пациентов с раздраженной и поврежденной кожей.

Лечебная косметика А-ДЕРМА включает в себя минимальное количество ингредиентов, не содержит эфирных масел, красителей и парабенов, что делает ее гипоаллергенной и безопасной для применения у детей даже грудного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая возрастающий в последние десятилетия рост числа случаев аллергических заболеваний кожи, среди которых все чаще отмечаются тяжелые рецидивирующие формы, осложненные вторичной инфекцией и приводящие к значительным повреждениям кожного покрова (эрозивно-язвенным высыпаниям, экскориациям и трещинам), в комплексной терапии аллергодерматозов необходимо применять средства, улучшающие регенерацию и способствующие восстановлению кожных покровов. Средства лечебной косметики, входящие в серию Дермалибур+, разработанную лабораторией А-ДЕРМА, являются универсальными препаратами для быстрого заживления повреждений кожи различного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликова М.А. Новое в лечении аллергодерматозов у детей // *Лечащий врач*. 2002. № 9. С. 62–63.
2. Allergic disorders of the respiratory system and skin as a public health problem / B. Kanceljak-Macan, J. Macan, D. Plavec et al. // *Lijec Vjesn*. 2003. Vol. 125, № 3–4. P. 81–87.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // *Иммунология*. 1997. № 5. С. 4–7.
4. Prevalence of atopic dermatitis in infants during the first six months of life: authors' observations / B. Kamer, R. Pasowska, E. Dyka et al. // *Postepy Dermatol. Alergol*. 2013. Vol. 30, № 5. P. 277–81.
5. Дети в России. 2009: стат. сб. / ЮНИСЕФ, Росстат. М.: ИИЦ «Статистика России», 2009. С. 121.
6. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации / А.А. Кубанова, И.Н. Лесная, А.А. Кубанов и др. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 5. С. 4–21.
7. Strachan D.P. Allergy and family size: a riddle worth solving // *Clin. Exp. Allergy*. 1997. Vol. 27. P. 235–236.
8. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with a farming environment and rural lifestyle / S.Y. Lee, J.W. Kwon, J.H. Seo et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2012. Vol. 158. P. 168–174.
9. Serum IgE levels in white and Mütis communities in Saskatchewan / Gerrard J.W., Geddes C.A., Reggin P.L. et al. // *Ann. Allergy*. 1976. Vol. 37. P. 91–100.
10. Nutrition and allergic disease / S. Tricon, S. Willers, H.A. Smit et al. // *Clin. Exp. Allergy Rev*. 2006. № 6. P. 117–188.
11. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases // *Korean J. Intern. Med*. 2011. Vol. 26. P. 262–273.
12. Стручков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / 5-е изд., стер. М.: Лумтерра, 2010. С. 102–104.
13. Schultz G., Ladwig G., Wysocki A. Mechanism of wound healing / *Wound Care. Tutorial Medical Series*. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1993. S. 34–50.
14. Nguyen D.T., Orgill D.P., Murphy G.F. (2009). Chapter 4: The Pathophysiologic Basis for Wound Healing and Cutaneous Regeneration. *Biomaterials for Treating Skin Loss*. CRC Press (US) & Woodhead Publishing (UK/Europe), Boca Raton/Cambridge. P. 25–57.
15. In situ reparation of defects on the skin layer of reverse osmosis cellulose ester membranes for per-

- poration purposes / B. Cai, Q.T. Nguyen, J.M. Valleton et al. // *Journal of Membrane Science*. 2003. Vol. 216, № 1–2. P. 165–175.
16. Martin P. Wound Healing-aiming for perfect skin regeneration // *Science*. 1997. Vol. 276. P. 75–81.
17. Проблема атопичной кожи и пути ее решения / Л.С. Круглова, О.В. Жукова, Е.С. Понич и др. // *Клинич. дерматология и венерология*. 2014. Т. 12, № 2. С. 72–78.
18. Возрастная эволютивная динамика атопического дерматита // О.Б. Тамразова, М.А. Гуреева, Т.А. Кузнецова и др. // *Педиатрия*. 2016. № 1. С. 153–159.
19. Тамразова О.Б. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей // *Врач*. 2011. № 1. С. 65–68.
20. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 6. С. 100–116.
21. A random- ized trial of two occlusive dressings in the treatment of leg ulcers / F. Brandrup, T. Menne, M. Agren et al. // *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*. 1990. Vol. 70. P. 231–235.
22. Agren M. Studies on zinc in wound healing // *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*. 1990. Vol. 154. P. 1–36. ■

Базовые понятия аллергологии (часть 1)

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

В статье приведена информация, отражающая ключевые понятия аллергологии, молекулярной аллергологии, характеризующая основные семейства белков, группы аллергенов и аллергенные молекулы, представленная в опубликованных Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) документах «Global Atlas of Allergy» и «Molecular Allergology Users Guide». **Ключевые слова:** аллерген, молекула аллергена, семейство белков, механизмы аллергенности, перекрестная реактивность.

Basic concepts of allergology

Е.А. Grishchenko

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

This article provides information that reflect key concepts of allergology, molecular allergology, describing the basic protein families, groups of allergens and allergen molecules presented in the published European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) documents «Global Atlas of Allergy» and «Molecular Allergology Users Guide».

Key words: allergen, allergen molecule, protein family, mechanisms of allergenicity, cross-reactivity.

Пациенты с I типом аллергических реакций вырабатывают IgE-антитела лишь против неко-

торых, а не всех белков окружающей среды и пищевых белков, воздействию которых подвергаются. Фактически, большинство аллергенов относится к весьма ограниченному числу семейств белков. Поэтому крайне важно понимать, что же такое аллерген.

Обязательным условием для обозначения молекулы в качестве аллергена является ее способность связывать специфические IgE-антитела. Однако не каждый белок, соответствующий данному требованию, способен инициировать продукцию специфических IgE-антител иммунной системой, т.е. выступать в качестве первичного сенсибилизатора. Ярким примером аллергенов, которые не отличаются данной способностью, являются фрукты, орехи и овощи, обладающие перекрестной реактивностью с мажорным аллер-

Сведения об авторе:

Грищенко Елена Андреевна – врач аллерголог-иммунолог Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии, Москва, e-mail: lenysionok@mail.ru.

геном пыльцы березы Bet v 1. Их аллергенность зависит от структурного и функционального сходства с «родительской» молекулой Bet v 1, являющейся первичным сенсibilизатором. Учитывая вышесказанное, важнейший вопрос заключается в том, что же определяет способность белка выступать в качестве первичного сенсibilизатора.

Развитие сенсibilизации связано с комплексом различных взаимодействующих факторов: индивидуальными особенностями (наследствен-

ная предрасположенность к аллергии), возрастом экспозиции (в раннем возрасте иммунная система более восприимчива не только к развитию сенсibilизации, но и к индукции толерантности), дозой аллергена, условиями воздействия (ко-факторы, которые могут выступать в качестве проаллергенных или противоаллергенных адъювантов, – поллютанты, микробы, паразиты, характер питания, образ жизни) и эндогенными проаллергенными свойствами белка [1].

ГЛОССАРИЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ [2]

Термин	Определение
Антиген	Любое вещество, которое может стимулировать продукцию антител в организме и специфически взаимодействовать с ними.
Аффинность	Сила ассоциации (притяжения, связи) между определенным антигенным участком и определенным антителом к данному участку.
Изоаллергенные белки (аллергены)	Изоаллергенные белки являются идентичными белками, за исключением незначительных различий в их первичной аминокислотной последовательности или замещающих группах боковых цепей.
Иммуноглобулин E (IgE)	Иммуноглобулин с молекулярной массой около 190000, который обычно существует в форме мономера и составляет примерно 0,0005% от общего содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Примечание: IgE высокоаффинно связывается с рецепторами FcεR1, в основном экспрессируемыми на тучных клетках и базофилах, низкоаффинно – с рецепторами FcεR2, экспрессируемыми на ряде других клеток. IgE опосредует продукцию и высвобождение вазоактивных медиаторов после связывания с аллергеном.
Источник аллергена	Исходное сырье, из которого получают экстракты аллергенов. Примечание: данный материал может быть обработан (либо нет) физическими методами для удаления посторонних, небактериальных примесей. Типичными примерами источников аллергенов являются пыльца, шерсть животных, культура плесени, лекарственные препараты, яды, пищевые продукты или рекомбинантные белки.
Мажорный аллерген	Молекула аллергена, которая вызывает клинические симптомы более чем у 50% пациентов с аллергией на данный источник аллергена.
Минорный аллерген	Молекула аллергена, которая вызывает клинические симптомы менее чем у 50% пациентов с аллергией на данный источник аллергена.
Молекула аллергена	Особый нативный или рекомбинантный аллерген, который обладает уникальными молекулярными и структурными свойствами, в том числе определенной молекулярной массой, изоэлектрической точкой, углевод-

ГЛОССАРИЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ [2] (продолжение)	
Термин	Определение
	ным составом, нуклеотидной и/или аминокислотной последовательностью и реактивностью к моноспецифическим или моноклональным антителам. Аллергенные свойства мажорных аллергенов должны быть проверены с помощью определения их способности связываться с IgE и/или индуцировать положительные кожные тесты или высвобождение гистамина из базофилов у индивидуумов, которые имеют клинические симптомы, вызванные данными аллергенами.
Молекулярная аллергодиагностика	Диагностика риска аллергии у человека путем оценки Ig-сенсibilизирующих профилей для отдельных молекул аллергенов (например, Amb a 1 амброзии). Примечание: молекулярная аллергодиагностика позволяет отличить сенсibilизацию к первичному сенсibilизирующему аллергену (например, Bet v 1 – мажорный аллерген пыльцы березы) от вторичной или перекрестной сенсibilизации за счет паналлергенов (например, Bet v 2 – профилин пыльцы березы; Bet v 4 – полкальцин пыльцы березы).
Нативные молекулы аллергенов	Аллергенные белки, гликопротеины и липопротеины, которые были выделены с помощью химических, хроматографических, электрофоретических и/или иммуноаффинных методов из экстрактов аллергенов природных биологических материалов и которые могут вызывать IgE-ответ.
Перекрестная реактивность	Способность антител взаимодействовать с другими антигенами (не теми, которые вызвали их продукцию) по причине наличия общих, схожих или идентичных антигенных детерминант.
Рекомбинантные молекулы аллергенов	Молекулы аллергенов, получаемые в системе гетерологичных клеток с использованием рекомбинантных генов, кодирующих аллергенные белки.
Экстракт аллергена	Смесь молекул (аллергенов и не аллергенов), как правило, состоящая из белков, гликопротеинов, липопротеинов или конъюгированных с белками химических веществ/препаратов, солюбилизированных из определенного (как правило, биологического) источника, часть из которых позволяет установить IgE-ответ у подвергающихся их воздействию индивидуумов. Примечание: исторически производители диагностических реагентов называют экстракты аллергенов аллергенами. Данная распространенная практика должна быть заменена применением термина «экстракт аллергена», чтобы отличать его от термина «молекула аллергена».
Эпитоп/детерминант	Минимальная молекулярная структура антигена, которая будет вступать в реакцию с моноклональными антителами; любой участок на молекуле антигена, который может связывать антитела; химическая структура участка антигена, определяющая специфическое взаимодействие с антителами.
Эпитоп аллергена	Субмолекулярная структура или поверхность на молекуле аллергена, которая в первую очередь отвечает за связывание с IgE-антителом.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕННОСТИ

Наше понимание, почему определенные виды белков способны вызывать Th2-доминирование иммунного ответа, является неполным. Однако было четко показано, что решение, будет ли белок воспринят организмом как аллерген, принимается врожденной иммунной системой [3].

Аллергены взаимодействуют с различными компонентами врожденной иммунной системы, играющей фундаментальную роль в формировании адаптивного иммунного ответа. Врожденная иммунная система включает несколько типов клеток, экспрессирующих паттерн-распознающие рецепторы (PRRs). PRRs распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) или молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs), зачастую сопровождающие аллергены.

Toll-like рецепторы (TLRs) являются семейством PRRs. Аллергены Der p 2 (клещ домашней пыли), Fel d 1 (кот) и Can f 6 (собака) связывают липополисахариды (LPS) и взаимодействуют с TLR4, смещая иммунный ответ в сторону Th2-индукции. Бактериальная контаминация пылицы (установлена для райграсса и постенницы) отвечает за передачу TLR2-, TLR4- и TLR9-сигналов. Лектиновые рецепторы C-типа (CLRs) содержат углевод-распознающие домены, которые связываются с гликозилированными аллергенами и детерминируют поляризацию Т-клеток. Аллергены Ara h 1 (арахис), Der p 1 (клещ домашней пыли) и Can f 1 (собака) взаимодействуют с рецептором DC-SIGN (относится к CLRs); Ara h 1, Der p 1 и 2, Fel d 1, Can f 1 и Bla g 2 (таракан) – с маннозным рецептором. Рецепторы, активируемые протеазами (PARs), передают сигналы в ответ на воздействие внеклеточных протеаз. Аллергены клещей домашней пыли (Der p 1, -3, -9) и плесени (Pen s 13) активируют PAR-2 и индуцируют IL-25 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP). NOD-like рецепторы (NLRs) распознают цитоплазматические PAMPs и DAMPs. Некоторые NLRs являются ключевыми компонентами инфламмосом – белковых комплексов, участвующих в генерации провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Аллергены Der p 1, Api m 4 (пчела) и экстракта пылицы *Ambrosia artemisiifolia* (амброзия полынно-листная) способны активировать инфламмосомы.

Эпителиальные клетки функционируют как физический барьер. Протеазы Der p 1 и Act d 1 (киви) расщепляют белки плотных контактов. После контакта с аллергеном эпителиальные клетки продуцируют TSLP, IL-25 и IL-33 и способствуют индукции дендритными клетками (DCs) Th2-ответа.

DCs являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом и поляризуют Th-ответ. Была показана Th2-поляризация иммунного ответа аллергенами Bet v 1 (пыльца березы) и Pru p 3 (персик) в культуре DCs и Т-клеток доноров с аллергией.

INKTs (invariant natural killer T cells) распознают липиды, представленные с помощью CD1d. Во время презентации липидов бразильского ореха или сфингомиелина молока iNKTs секретируют IL-4, -5 и -13. Одновременное поступление определенных липидов и потенциально аллергенных белков определяет исход процесса сенсибилизации [4].

Важно отметить, что одновременное наличие характеристик, способствующих Th2-ответу, может превращать белки без проаллергенных свойств в аллергены.

Несмотря на то, что было определено несколько структурных и функциональных свойств, способствующих аллергенности, общего «идентификатора» аллергенности не существует [1].

ОСНОВНЫЕ СЕМЕЙСТВА АЛЛЕРГЕНОВ

Версия 29.0 базы данных семейств белков Pfam (protein family) (<http://pfam.xfam.org/>) описывает 16295 семейств. Семейства объединяются в суперсемейства, а некоторые семейства дополнительно подразделяются на подсемейства.

Семейства белков представляют группы белков, имеющих общее эволюционное происхождение, что в первую очередь отражается в схожести их структуры и топологии. Члены семейств белков также могут обладать схожими биологическими функциями и иметь схожие аминокислотные последовательности.

Белки, во всем мире описанные как наиболее значимые аллергены, можно классифицировать примерно в 30–40 семейств. Наиболее важные семейства белков представлены в таблице 1 [3].

СУПЕРСЕМЕЙСТВО ПРОЛАМИНА

Члены суперсемейства проламина включают зерновые проламины запасных белков семян (глиадины и глютенины) и несколько семейств

дисульфид-богатых белков, принадлежащих к бифункциональным ингибиторам, 2S-альбуминам запасных белков семян, а также неспецифическим белкам-переносчикам липидов (nsLTPs).

Таблица 1. Обзор наиболее важных суперсемейств и семейств аллергенов и их источников [3]

Суперсемейства	Семейства	Источники аллергенов
Проламин (Prolamin)	Зерновые проламины (Cereal Prolamins)	Зерна злаков
	Бифункциональные ингибиторы (Bifunctional inhibitors)	Зерна злаков
	2S-альбумины (2S albumins)	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
	Неспецифические белки-переносчики липидов (Non-specific lipid-transfer Proteins)	Фрукты, лесные орехи, арахис, овощи, пыльца деревьев и сорных трав, латекс
EF-hand	Полкальцины (Polcalcins)	Пыльца деревьев, злаковых, сорных трав
	Парвальбумины (Parvalbumins)	Рыба
Профилин-like (Profilin-like)	Профилин (Profilin)	Пыльца деревьев, злаковых, сорных трав, фрукты, овощи, латекс
Тропомиозин-like (Tropomyosin-like)	Тропомиозин (Tropomyosin)	Ракообразные, моллюски, паразит рыб <i>Anisakis simplex</i> , клещи, тараканы
Купин (Cupin)	Вицилины (Vicilins)	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
	Легумины (Legumins)	Лесные орехи, арахис, бобовые, семена
Bet v 1-like	Bet v 1	Пыльца букоцветных деревьев, фрукты, овощи, бобовые, лесные орехи
Калицин (Calycin)	Липокалины (Lipocalins)	Млекопитающие, клещи, тараканы
Double-psi beta-barrel	DPBB_1	Пыльца злаковых трав
	Pollen_allerg_1	Пыльца злаковых трав

Зерновые проламины являются запасными белками семян и обнаруживаются исключительно в зернах злаковых трав. Глиадины и глюteniны являются представителями семейства зерновых проламинов. Пшеница (*Triticum aestivum*) содержит несколько аллергенных зерновых проламинов. Tгi а 19 является ω -5-глиадином, Tгi а 21 – α/β -глиадином, Tгi а 26 – высокомолекулярным глютенином пшеницы.

Подобно зерновым проламинам, бифункциональные ингибиторы присутствуют только в зернах злаков. Данные аллергены вызывают сенсibilизацию либо через дыхательные пути при вдыхании муки, либо через желудочно-кишечный тракт при употреблении в пищу продуктов, содержащих пшеницу, ячмень или рис. Они являются основной причиной астмы пекарей, а также выступают в качестве растительных пищевых аллергенов. Ног v 15 представляет собой мономерный ингибитор α -амилазы из ячменя, Tгi а 28 – димерный, а Tгi а 29 – тетрамерный ингибитор α -амилазы из пшеницы.

2S-альбумины являются одной из основных групп запасных белков растительных семян. Многие важные аллергены семян и лесных орехов принадлежат семейству 2S-альбуминов. Аллергенные 2S-альбумины включают Ara h 2 и Ara h 6 арахиса, Вер e1 бразильского ореха, Cor а 14 фундука, Jug r 1 грецкого ореха, Ses i 1 кунжута и Sin а 1 желтой горчицы.

Считается, что nsLTPs опосредуют перенос фосфолипидов между везикулами и мембранами. Растения используют nsLTPs различными способами. Многие nsLTPs играют роль в защите растений от грибов и бактерий. Аллергенные nsLTPs представляют большую группу белков, резистентных к теплу и процессам пищеварения. nsLTPs в высоких концентрациях обнаруживаются в эпидермальных тканях фруктов. Они являются мажорными аллергенами фруктов семейства розоцветных. Кроме того, аллергенные nsLTPs присутствуют в орехах, семенах, овощах и латексе. Помимо пищевых продуктов растительного происхождения, nsLTPs также представлены в пыльце сорных трав, оливы и платана. nsLTPs фруктов семейства розоцветных включают Mal d 3 яблока и Pru p 3 персика. Представителями аллергенных nsLTPs орехов являются Cor а 8 фундука и Jug r 3 грецкого ореха. nsLTPs пыльцы включают Pla а 3 платана и Art v 3 полыни. Zea m 14 является nsLTP кукурузы [3].

EF-HAND СУПЕРСЕМЕЙСТВО

EF-hand суперсемейство представляет собой широкий спектр кальций-связывающих белков. Биологические функции этих белков включают передачу сигналов и буферизацию или транспорт кальция.

Полкальцины являются кальций-связывающими пыльцевыми белками с неизвестной биологической функцией. Было показано, что полкальцины являются высоко перекрестно-реагирующими аллергенами, идентифицированными в пыльце различных семейств растений. Аллергенные полкальцины включают мономер Bet v 4 березы, димер Phl p 7 тимopheевки и тетрамер Che а 3 мари белой (*Chenopodium album*).

Парвальбумины обнаружены в быстро сокращающихся мышечных волокнах позвоночных и связывают ионы кальция во время расслабления мышц. Парвальбумины рыб и земноводных являются мажорными пищевыми аллергенами, вызывающими IgE-ответ у большинства индивидуумов с аллергией на рыбу. Аллергенные парвальбумины включают Gad m 1 атлантической трески, Sal s 1 атлантического лосося и Cyp с 1 карпа [3].

ПРОФИЛИН-LIKE СУПЕРСЕМЕЙСТВО

Профилины являются небольшими цитозольными белками, которые встречаются во всех эукариотических клетках. Профилины связываются с актином и другими мышечными белками, тем самым регулируя полимеризацию актина во время движения клеток, цитокинеза и передачи сигналов.

Профилины высших растений составляют семейство высоко консервативных белков, имеющих идентичные последовательности даже между членами отдаленно родственных организмов. Поскольку профилин-специфические IgE обычно перекрестно реагируют с гомологами практически из любого растительного источника, сенсibilизация к данным аллергенам была рассмотрена как фактор риска для развития пищевой аллергии, связанной с пылью. В то же время, никакой существенной перекрестной реактивности между растительными и человеческими профилинами до сих пор установлено не было.

Аллергенные профилины включают Art v 4 пыльцы полыни, Bet v 2 пыльцы березы, Ole e 2 пыльцы оливы, Cit s 2 апельсина, Cuc m 2 дыни и Mus а 1 банана [3].

ТРОПОМИОЗИН-LIKE СУПЕРСЕМЕЙСТВО

Тропомиозины присутствуют в мышечных и не мышечных клетках. Они опосредуют взаимодействие между тропонином и актином в поперечно-полосатой мускулатуре для регулирования мышечного сокращения. В качестве пищевых аллергенов животного происхождения тропомиозины были идентифицированы у ракообразных, моллюсков и паразитов рыб *Anisakis simplex*. Как ингаляционные аллергены, тропомиозины определены у членистоногих (клещей, тараканов).

Тропомиозины высоко консервативны, что объясняет частую перекрестную сенсибилизацию между тропомиозин-содержащими источниками аллергенов.

Pen i 1 индийской креветки, Bla g 1 немецкого таракана и Der p 10 клеща домашней пыли являются хорошо известными аллергенными тропомиозинами [3].

СУПЕРСЕМЕЙСТВО КУПИНОВ

Купины представляют собой большое и функционально крайне разнообразное суперсемейство белков, имеющих общность происхождения, эволюцию которых можно проследить от бактерий до эукариотов, включая животных и высшие растения. В настоящее время белки купины классифицированы в 57 белковых семейств. Самыми крупными из них считаются глобулины запасных белков семян, которые являются основными компонентами растительных семян и представляют не только важные источники белков в рационе человека, но также и важные источники аллергенов.

Аллергенные вицилины включают Ara h 1 арахиса, Gly m 5 сои, Jug r 2 грецкого ореха и Ses i 3 кунжута.

Аллергенные лекумины включают Ara h 3 арахиса, Gly m 6 сои, Ver e 2 бразильского ореха и Fag e 1 гречихи [3].

BET V 1-LIKE СУПЕРСЕМЕЙСТВО

В настоящее время Bet v 1-like суперсемейство включает 103375 белков 1452 видов, строение которых связано с мажорным аллергеном пыльцы березы (*Betula verrucosa*) Bet v 1. Данные белки распределены между 14 семействами.

Подсемейство белков, связанных с патогенозом, 10 (pathogenesis-related protein 10=PR-10) является одним из 11 подсемейств семейства Bet

v 1. Экспрессия данных белков индуцируется воздействием патогенов или абиотического стресса. В высоких концентрациях PR-10 белки экспрессируются в репродуктивных тканях, таких как пыльца, семена, фруктовые плоды. Многие пациенты с аллергией на пыльцу березы развивают аллергические реакции на различные фрукты и овощи, обусловленные IgE-перекрестной реактивностью между Bet v 1 и гомологичными аллергенами растительной пищи. Большинство Bet v 1-ассоциированных пищевых аллергенов обнаруживаются у представителей определенных семейств растений: розоцветных (*Rosaceae*) – яблоко, груша, косточковые; зонтичных (*Apiaceae*) – сельдерей, морковь; бобовых (*Fabaceae*) – соя, арахис.

Еще одним подсемейством семейства Bet v 1 является группа белков RRP/MLP (ripening-related proteins=белки, ассоциированные с созревaniem/major latex proteins=мажорные латексные белки). Act d 11 киви является первым описанным Bet v 1-связанным аллергеном подсемейства RRP/MLP.

Первым описанным Bet v 1-связанным аллергеном подсемейства CSBP (cytokinin-specific binding proteins=цитокинин-специфические связывающие белки) семейства Bet v 1 является Vig r 6 золотистой фасоли [3].

СУПЕРСЕМЕЙСТВО КАЛИЦИНОВ

Суперсемейство калицинов состоит из 16 семейств.

Липокалины являются переносчиками небольших гидрофобных молекул, таких как липиды, стероидные гормоны, билины и ретиноиды. Аллергены данного семейства белков включают β -лактоглобулин, аллергены перхоти млекопитающих и цитоплазматические белки, связывающие жирные кислоты. β -лактоглобулин является основным сывороточным протеином жвачных животных. Bos d 5 является мажорным аллергеном коровьего молока. Описаны перекрестные реакции между белками молока других видов. Липокалины обнаружены в подавляющем большинстве аллергенов перхоти млекопитающих. Цитоплазматические белки, связывающие жирные кислоты, имеют отдаленное отношение к внеклеточным липокалинам и β -лактоглобулинам. Они были идентифицированы как минорные аллергены клещей (группа 13) и

тараканов. Примерами аллергенных липокалинов млекопитающих являются Equ c 1 лошади, Bos d 2 крупного рогатого скота, Can f 2 собаки и Fel d 4 кошки [3].

DPBV (DOUBLE-PSI BETA BARREL) СУПЕРСЕМЕЙСТВО

β -баррель часто обнаруживается в виде структурного элемента белков. 1 группа аллергенов пыльцы злаковых трав обнаружена в семействе DPBV_1 суперсемейства DPBV. Наиболее тесно они связаны с β -экспансинами и также содержат два домена. Деятельность экспансинов часто связана с «разрыхляющей» клеточную стенку способностью растущих клеток, включая проникновение пыльцевых трубок через рыльце. 2 и 3 группы пыльцевых аллергенов злаковых трав относятся к семейству Pollen_allerg_1 и связаны с доменом 2 β -экспансинов.

Примерами 1 группы пыльцевых аллергенов злаковых трав являются Lol p 1 райграса, Phl p 1 тимopheевки и Roa p 1 мятлика. Группы 2 и 3 пыльцевых аллергенов злаковых трав включают Dac g 2 и Dac g 3 ежи, Lol p 2 и Lol p 3 райграса и Phl p 2 и Phl p 3 тимopheевки [3].

ПОНЯТИЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Как уже было сказано, аллергены принадлежат к относительно небольшому числу семейств белков в соответствии с присущими им свойствами (например, сходством аминокислотных последовательностей и/или трехмерной структуры).

Члены одного семейства могут связывать IgE- и Т-клеточные эпитопы и за счет перекрестной реактивности вызывать аллергические реакции. В данном контексте хорошо изучена пищевая аллергия, связанная с пылью березы, которая затрагивает более 70% пациентов с пылевой аллергией на березу и является одной из наиболее распространенных среди взрослых.

Мажорный аллерген пыльцы березы Bet v 1 принадлежит к семейству белков PR-10. Гомологичные молекулы присутствуют в различных пищевых продуктах: например, Mal d 1 – в яблоке, Pru av 1 – в вишне, Gly m 4 – в сое и Ara h 8 – в арахисе. Несмотря на то, что данные белки происходят не из березы, их первичные и третичные структуры высоко гомологичны Bet v1.

В основном Bet v 1 содержит конформационные IgE-эпитопы. Разрушение трехмерной структуры данного белка приводит к резкому снижению его IgE-связывающей способности. Благодаря схожей структуре, гомологи Bet v 1 имеют поверхностные участки, образующие эпитопы, которые могут связывать Bet v 1-специфические IgE-антитела. Несмотря на то, что не все IgE-эпитопы связываются, Bet v 1-родственные пищевые аллергены имеют достаточное количество эпитопов для достижения перекрестного связывания IgE на поверхности тучных клеток и базофилов. В большинстве случаев это вызывает оральную аллергический синдром – немедленную IgE-опосредованную реакцию в ротовой полости.

Разрушение трехмерной структуры белка (например, в желудочно-кишечном тракте или при тепловой обработке) уменьшает IgE-перекрестную реактивность, что объясняет, почему приготовленные продукты, содержащие Bet v 1-родственные белки, обычно хорошо переносятся пациентами с аллергией на пыльцу березы.

Перекрестная реактивность на уровне Т-клеток зависит от гомологии аминокислотных последовательностей. После захвата антигенпрезентирующими клетками аллергены «дробятся» на короткие линейные пептиды, которые в комплексе с молекулами МНС класса II презентуются Т-клеткам. Белки с гомологичными аминокислотными последовательностями процессируются до схожих пептидов. Это активирует пролиферацию и продукцию цитокинов перекрестно-реагирующими Т-клетками. Клинически активация Т-клеток Bet v 1-родственными пищевыми аллергенами может привести к ухудшению атопической экземы у пациентов с аллергией на пыльцу березы.

Анализ иммунных механизмов, лежащих в основе пищевой аллергии, связанной с пылью березы, вносит существенный вклад в понимание, как иммунологическая перекрестная реактивность может индуцировать аллергию. В настоящее время пищевая аллергия, связанная с пылью березы, используется в качестве модели для изучения, можно ли за счет иммунологической перекрестной реактивности вылечить аллергию (например, с помощью перекрестно-реагирующих регуляторных Т-клеток и/или перекрестно-реагирующих блокирующих IgG4-антител) [5].

■ *Продолжение в следующем номере.*