

УДК 61

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ**Касохов Т.Б., Цораева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И.***Северо-Осетинская Государственная медицинская академия, Владикавказ,
e-mail: kasohov@mail.ru*

В обзоре на основании собственных научных исследований, клинических наблюдений и данных литературы представлены различные аспекты развития и течения atopического дерматита у детей. Описаны различные клинические варианты течения atopического дерматита, отражена взаимосвязь поражения кожи с нарушениями функционального состояния иммунной системы гемостаза, органов пищеварения. Особое внимание уделено современным методам диагностики и поэтапного лечения, в том числе наружного, первичной и вторичной профилактики, вопросам организации медицинской помощи и социальной реабилитации детей.

Ключевые слова: атопия, atopический дерматит, иммунная система, аллергическая реакция, цитокины, хемокины, бластоцитоз.

ATOPIC DERMATITIS OF CHILDREN**Kasokhov T.B., Tsoraeva Z.A., Kasokhova V.V., Mazur A.I.***North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, e-mail: kasohov@mail.ru*

In a review on the basis of our own scientific research, clinical observations and literature data are presented various aspects of the development and course of atopical dermatitis of children. Various clinical types of atopical dermatitis, skin lesions reflected the relationship with impaired function of the immune system of a hemostasis, the digestive system are described. Particular attention is paid to modern methods of diagnosis and the phase of treatment, including the external, primary and secondary prevention, the organization of medical and social rehabilitation of children.

Keywords: atopy, atopical dermatitis, the immune system, allergic reaction, cytokines, chemokines, blastocytosis.

В последние два десятилетия отмечается неуклонная тенденция к увеличению числа больных аллергическими заболеваниями: по данным официальной статистики, около 30-40% населения земного шара страдает той или иной формой аллергической патологии [1, 2, 3]. Особую озабоченность вызывает рост заболеваемости в детском возрасте, а также появление тяжелых, нетипичных форм аллергических заболеваний, торпидных к обычным видам терапии. По данным эпидемиологических исследований от 10 до 30% детского населения страдает этой патологией [14].

Рост заболеваемости данной патологией имеет и ряд объективных причин: увеличение выбросов выхлопных газов автотранспорта, загрязнение биосферы промышленными и бытовыми отходами, расширением перечня используемых лекарственных препаратов, широким применением химических веществ в быту [29]. Некоторые авторы среди причин роста заболеваемости выделяют также расширение возможностей диагностики аллергических заболеваний, увеличение объема и качества эпидемиологических исследований (Diaz-Sanchez, 2000).

В большинстве случаев, выявляемые у детей аллергические реакции, являются atopическими по своему генезу.

Первооткрывателем атопии следует считать J.V. Helmont, впервые описавшего в 1607 г. сочетание астмы и зуда кожи. Под термином атопия (греч. *atoru* – «чужая», «странная», «необычная»), по мнению А.Ф. Соса и R.A. Cooke (1923) подразумевались генетические передающиеся некоторые формы повышенной чувствительности (астма, сенная лихорадка). Несколько позднее А.Ф. Соса (1931) отнес к atopическим заболеваниям непереносимость некоторых видов пищи и медикаментов, а в 1933г. F. Wise и V.D. Sulzberger дополнили эту группу рядом дерматозов, тогда и появился термин «atopический дерматит» [22, 23].

1. Патогенетические аспекты атопии

С позиций современных достижений клинической иммунологии и генетики, атопия определяется как генетически детерминированная способность организма к повышенной продукции IgE, связанной с Th2-клеточным иммунным ответом на экзогенные или эндогенные аллергены.

Наличие атопии подтверждается выявлением гиперпродукции общего IgE, специфических IgE-антител, положительных кожных проб с аллергенами. На начальном этапе атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений и связи с

определенными генетическими маркерами – в настоящее время известно около 30 генов, ответственных за развитие аллергии, установлена их локализация на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 хромосомах [40]. На хромосоме 5q31-33 локализованы гены, кодирующие продукцию ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, КСФ-ГМ, поэтому она является одной из главных хромосом, связанных с развитием атопии [46, 47]. Однако основным ген, ответственный за развитие атопического процесса в целом до сих пор не идентифицирован [42]. Также обнаружена связь атопических заболеваний с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости, в частности с антигенами -B5, -B9, -B12 и B-27 [52], что подтверждается высокой частотой встречаемости ассоциации антигенов HLA. Некоторые исследования выявили увеличение фермента аденозин монофосфат диэстеразы в лейкоцитах больных атопическим дерматитом, предполагается это может лежать в основе наследственного молекулярного механизма [49].

Возникновение клинических проявлений является следствием активации тучных клеток, базофилов и эозинофилов. В последующем атопия определяет развитие многих аллергических болезней, прежде всего атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита [7].

Более чем у 10% больных не удается выявить IgE-опосредованной гиперчувствительности в патогенезе, однако имеет место гиперчувствительность замедленного типа [25].

1.1. Факторы формирования и механизмы развития атопического дерматита

Среди аллергических заболеваний доминирует разнообразная кожная патология, обозначаемая термином «аллергодерматозы» составляющая 63% от всех аллергических заболеваний. В соответствии с рабочей классификацией аллергических болезней кожи (Смирнова Г.И., 1998) у детей наиболее часто встречаются атопический дерматит (72%), острая крапивница (12%), хроническая рецидивирующая крапивница (5%), отек Квинке (2,3%), строфулюс (1,8%). В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости токсикодермий, синдромов Стивенса-Джонсона и Лайела, являющихся наиболее тяжелыми и грозными формами аллергодерматозов [10].

АД, имеющий также другие варианты названий в различных странах и научных школах, такие как атопическая экзема, атопический нейродермит, эндогенная экзема и другие, относят к числу дерматозов с многофакторным патогенезом [10].

Атопический дерматит часто является одним из ранних проявлений атопии в детском возрасте. Это заболевание рассматривается аллергологами, дерматологами как клинический маркер наличия атопии у больного [25].

Наиболее важными, среди факторов провоцирующих реализацию начала, либо обострения атопического дерматита на сегодняшний день считаются загрязнение окружающей среды, и экспозиция ингаляционных аллергенов, которая усиливается применением центральных отопительных систем, двойным остеклением окон и наличием ковров, что способствует увеличению концентрации аллергенов и раздражающих веществ внутри помещений [22].

Ряд исследователей считает загрязнение окружающей среды, «техногенные перегрузки» ведущим фактором высокой распространенности аллергических болезней, в частности атопического дерматита [21].

По данным ISSAC-исследований, проводившихся в 56 странах, распространенность АД у детей дошкольного возраста, проживающих в Иране, составляет 1,1%, тогда как в Японии и Швеции этот показатель превышает 16% [58]. Примерно такая же закономерность (от 1% в Албании до 17% в Нигерии) существует в отношении распространенности атопического дерматита у детей в возрасте 13-14 лет [58]. В России от 5,2 до 17,4% детей страдают атопическим дерматитом [5,59], в Московской области симптомы атопического дерматита выявляются у 6,17% детей [34], тогда как в Европе показатель заболеваемости в два-три раза выше (20% школьников имеют симптомы атопического дерматита) [27].

Чаще атопический дерматит встречается у детей младше пяти лет: у 48-75% из них симптомы заболевания появляются в возрасте до шести месяцев.

Атопический дерматит возникает по данным различных исследований у 81% детей, если оба родителя больны атопическим дерматитом, у 59% – в случаях заболевания одного из родителей атопическим дерматитом и респираторной аллергией у другого и у 56% – если один из родителей болен атопическим дерматитом [48].

Хотя наследственная предрасположенность к атопическому дерматиту доказана, все же генетический фон не может объяснить столь быстрый рост данной патологии. В связи с этим было выдвинуто несколько гипотез. Одна из выдающихся и общепризнанных – «гипотеза гигиены», основанная на факте неуклонного роста распространенности атопического дерматита в странах с высоким уровнем жизни, и гораздо более низкой частоты его встречаемости в развивающихся странах. Она предполагает, что у генетически предрасположенных индивидуумов уменьшение контакта с микроорганизмами в раннем детстве, как результат «западного» образа жизни, склоняет иммунную систему к превалированию Th2-ответа. В то же время в развивающихся странах наблюдается рост заболеваемости, имеющих в своей основе Th1-ответ [37].

Однако, Нишева Е.С., Пешехонова Ю.В. с соавт. (2004) в своих исследованиях утверждают о несостоятельности гипотезы дисбаланса Th1/Th2 как главного звена патогенеза аллергических заболеваний и выдвигают гипотезу о центральной роли дисфункции макрофага, приводящей к дискоординации гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Особенностью течения атопического дерматита в настоящее время можно считать инверсию клинических проявлений, связанную с формированием осложненных форм патологии, присоединением вторичной бактериальной и микотической инфекции [12].

Установлена IgE-опосредованная высокая сенсibiliзирующая способность дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* and *minor* и *Pityrosporum*) при атопическом дерматите.

Атопический дерматит часто предшествует проявлениям респираторной аллергии, вызванной ингаляционными аллергенами.

По мнению J.D. Bos, исследователям патогенеза АД в настоящее время предстоит решить вопрос: вызывается ли иммунный ответ у больных АД и воспаление в коже при воздействии микродоз аллергенов, представленных в коже, или существует перекрестная реактивность с эндогенными аутоантителами, разделяющими этиотропную специфичность с атопическими аллергенами. Автор подчеркивает, что уже имеются данные как о системной иммуносупрессии у больных АД, так и о сниженном

клеточно-опосредованном иммунитете в самой коже.

Комиссия по номенклатуре Европейской академии аллергологии, астмы и клинической иммунологии (EAACI) в своей работе столкнулась с парадоксальной ситуацией, связанной с дерматологическими и аллергологическими аспектами определения атопического дерматита. Подобно клинической классификации бронхиальной астмы, предложено различать две формы атопического дерматита: аллергическую (extrinsic), обусловленную сенсibiliзацией к пищевым и/или аэроаллергенам и повышением уровня IgE у больных, и неаллергическую (intrinsic) [55]. Также комиссией предложен термин atopic eczema/dermatitis-syndrom.

Известно, что при АД имеется дисбаланс Th1/Th2 и нарушение неспецифического иммунитета, барьерных свойств кожи, что объясняет подверженность больных АД различным инфекционным процессам, обусловленным вирусами, бактериями и грибами [19]. Повышение общего уровня IgE характерно для 60-80% больных атопическим дерматитом, а концентрация аэроаллерген-специфических IgE-антител довольно часто коррелирует с тяжестью заболевания. В свою очередь стафилококковые экзотоксины могут выступать как суперантигены и вызывать активацию Т-лимфоцитов, что сопровождается антигеннеспецифической активацией иммунной системы с развитием у индивидуумов перекрестных аллергических реакций с антигенами, сенсibiliзация которыми, по данным анамнеза и условиям жизни, не могла произойти. В целом инфекционные агенты являются мощными длительно действующими индукторами усиления иммунопатологических реакций, источниками парадоксального иммунного ответа, формирования процессов аутоаллергии, поддерживающих «круг вечного воспаления», в том числе в коже. Повышение уровня IgE не является обязательным при атопическом дерматите [41]. Уровни TARC(Thymus and activation-regulated chemokine), STACK(Cutaneous T cell-attracting chemokine) и FKN (Fractalkine) коррелируют с тяжестью атопического дерматита [35].

Flohr и соавт. (2004) стремились оценить ценность измерения уровня IgE антител в диагностике атопического дерматита и увеличивает ли знание уровня IgE клиническую диагностическую и прогнозирующую

способность. Они изучили материалы Medline от начала по сентябрь 2003г. Сила ассоциации между атопией и атопическим дерматитом значительно различалась между исследованиями в условиях больницы (от 47% до 75%, n=14) и была более сильна в больнице чем в исследованиях общей популяции (7.4% к 78%, n=13). Тяжесть атопического дерматита коррелировала с числом положительных результатов prick-тестов и уровня IgE-антител 7 из 8 исследований. Два исследования выявили, что аллерген-специфическое повышение чувствительности у пациентов с атопическим дерматитом – предвещающий маркер для аллергической болезни респираторного характера в более поздней жизни. АД, связанный с повышением IgE имеет худший долгосрочный прогноз, чем АД без атопии. Хотя атопия ясно связана с АД, роль IgE-сенсibilизации требует дальнейшего изучения.

Для оценки степени тяжести атопического дерматита широко применяется разработанная в 1994 году Европейской рабочей группой система SCORAD, позволяющая оценить степень тяжести заболевания на основании показателей распространенности кожного процесса, интенсивности клинических проявлений и субъективных симптомов [5]. Она разрабатывалась совместно врачами и пациентами, страдающими АД, и объединяет объективные (интенсивность и распространенность кожного поражения) и субъективные (интенсивность дневного кожного зуда и нарушение сна) критерии. Основным преимуществом использования шкалы SCORAD является возможность сравнительного анализа полученных результатов с помощью сравнительного анализа полученных результатов с помощью компьютерной обработки, а также объективная оценка эффективности различных методов терапии.

Определенное значение в развитии атопического дерматита имеют психосоматические расстройства [12]. Основным субстратом в психонейроиммунном воздействии являются нейропептиды (субстанция P, кацитонин-геноподобный пептид). Субстанция P обеспечивает высвобождение гистамина из тучных клеток кожи и оказывает прямое воздействие на сосуды, увеличивая их проницаемость. Улучшение в психоэмоциональном статусе под влиянием терапии, коррелировалось с положительной динамикой кожного процесса [11].

1.1.1. Цитокины

Изучение регуляторной роли цитокинов имеет огромное значение в развитии и течении воспалительных поражений кожи при АД. Известно, что помимо клеток Лангерганса, кожа содержит лимфоциты, кератиноциты, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы, которые через продукты их секреции могут регулировать и модулировать функцию иммунных клеток или сами по себе участвовать в иммунном ответе. Цитокины, возникающие в качестве сигнальных веществ, вызывают пролиферацию клеток и активацию каскада дальнейшего развития иммунной реакции. Основная функция цитокинов – обеспечение межклеточного взаимодействия в иммунной системе.

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки (полипептиды), транзиторно образуемых почти любой эукариотической клеткой.

Семейство цитокинов состоит из лимфокинов, монокинов, хемокинов, интерферонов, фактора роста и супрессорных факторов [18].

По характеру своего участия в развитии кожной аллергии цитокины могут быть объединены в 3 группы:

1. IL-4 и IL-2, являющимися основными регуляторами синтеза IgE и IgG4 (Синтез IgE могут усиливать также IL-5, IL-6, TNF).

2. Провоспалительные цитокины: IL-10, IL-5, IL-6, TNF- α , а также хемокины, относящиеся к семейству C-C-X, в которое входят IL-8, RANTES, MIP (1 α , 1 β).

3. Супрессорные цитокины: IL-10, IL-13, IL-15, TGF β и цитокины стимулирующие лимфоциты.

Доказано, что у детей с АД наблюдается повышение продукции IL-4 молекулярными клетками периферической крови и снижение уровней INF- γ при воздействии *St.aureus*, который, персистируя в коже, рассматривается как потенциальный воспалительный стимулятор, вызывая T-клеточную активацию с освобождением провоспалительных медиаторов. Повышенное содержание IL-4 и низкое – INF- γ , характерное для больных с АД, свидетельствует о ведущей роли этих цитокинов в регуляции синтеза IgE [16]. По данным Kezic, O'Regan и соавторов (2012), у детей с АД, обусловленным пищевой аллергией, выявлены повышенные концентрации IL-2 в крови, особенно при тяжелом экзематозном процессе [32].

Высокие концентрации TNF- α , в крови обнаружены у детей с тяжелым течением АД.

Уровни провоспалительных цитокинов IL-1b, TNFa, IFNy выше в сыворотке крови больных при диффузной не осложненной форме заболевания, тогда как концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 максимальна у пациентов с распространенным осложненным вариантом АД[11].

1.1.2. Роль хемокинов

Привлечение Т-клеток в кожу обусловлено определенными хемокинами и их рецепторами [66]. Hijnen, и др. [44] исследовал роль тимуса и регулируемого активацией хемокина (TARC) и кожный Т-привлекающий хемокин (СТАСК) у пациентов с аллергическими болезнями. И TARC и СТАСК уровни сыворотки у пациентов с атопическим дерматитом были значительно выше, чем в контроле и у пациентов с респираторной аллергией. Кроме того, сывороточные уровни TARC и СТАСК коррелируют с активностью заболевания у пациентов с атопическим дерматитом. Уровень сывороточного TARC выравнивается параллельно с клиническим улучшением у пациентов пролеченных Циклоспорином А. Иммунореактивный TARC был найден в инфильтрирующих клетках и эндотелиальных клетках кожи, но не в эпидермальных клетках. Эти исследования указывают, что уровень сывороточного TARC – объективный параметр для оценки тяжести заболевания АД и может быть использован контроля качества лечения в процессе проведения терапии.

Fractalkine (FKN) стимулирует активацию и адгезию лейкоцитов путем экспрессии рецептора CX (3) CR1. Echigo и др. [41] изучал уровень FKN и экспрессию CX (3) CR1 в коже, сывороточный (sFKN), и экспрессию CX (3) CR1 на лейкоцитах крови у пациентов с атопическим дерматитом. Выявлено, что FKN наиболее выражен на эндотелиальных клетках в области кожных поражений пациентов с АД, но не в нормальной коже. Уровни FKN mRNA в пораженной АД коже увеличены подобно уровню TARC. Количество CX (3) cr1 – экспрессирующих клеток в вовлеченной коже пациентов с АД были также увеличено по сравнению с нормальной кожей. Уровень sFKN был увеличен у пациентов с АД, относительно контроля. Уровень sFKN был связан с тяжестью болезни и снижался с уменьшением кожных проявлений у пациентов с АД.

Это доказывает роль FKN играет роль в доставке CX (3) CR1-положительных лейкоцитов в очаги кожного воспаления, вызванного АД.

1.1.3. Роль нарушения микробиоциноза кишечника в формировании и поддержании патологического процесса в кожных покровах

Многоплановость патогенеза кожных проявлений аллергии (аллергических дерматозов или дерматоаллергозов) у детей, особенно сочетающихся с аллергическим поражением других органов, требует изучения других органов и систем. Доказано, что при атопиях наряду с изменением кожных покровов locus minoris может служить также и желудочно-кишечный тракт [28]. Немаловажную роль в формировании и поддержании патологического процесса на кожных покровах и в гастроинтестинальном тракте играет изменение биоциноза кишечника.

Наряду с нарушением микробиоциноза, дисбиотические состояния сопровождаются изменением показателей иммунного статуса и аллергизацией организма[10]. Нарушенная кишечная флора обладает негативным воздействием на организм: усиливает кишечное брожение, выработку токсинов, канцерогенов, фенолов, аминов (гистамина, пипердина и др.) [13]. Высокий уровень экзогенного амина способствует аллергическим заболеваниям.

Дисбактериоз кишечника выявляется у 98% детей, больных атопическим дерматитом. Наряду с отсутствием или снижением количества бифидобактерий у них отмечались нарушения в аэробной флоре и на этом фоне появлялись гемолитические кишечные палочки, микробы рода протей, штаммы золотистого и эпидермального стафилококка, грибы рода кандиды и плесени. Проведенные исследования позволяют авторам говорить о предрасполагающей роли нарушений микрофлоры кишечника в формировании атопического дерматита.

В течение последних лет получены важные данные о значении паразитарной инвазии кишечника (гельминтоз, лямблиоз, бластоцитоз) в патогенезе атопического дерматита, являясь «запускающим» фактором для иммунопатологических изменений в коже и поддерживая хроническое течение АД. [33].

Академик РАМН В.И.Покровский отмечает, что явно недоучитывается значение кишечных гельминтов и лямблиоза, которые воздействуют как иммунодепрессоры и факторы, вызывающие аллергизацию организма. В последние годы широкое распространение получила новая протозойная инфекция – бластоцитоз, эта инфекция наиболее часто развивается у детей, имеющих хронические заболевания и снижение иммунной реактивности. В исследованиях Тороповой Н.П. (2003) и др. зараженность паразитами была выявлена у 44,3% детей с АД, из них бластоцитоз выявлен у 60,7% детей [33].

Клинико-морфологические исследования желудочно-кишечного тракта с пищевой аллергией и поражением кожи показали, что имеется увеличение клеток, продуцирующих IgA, IgM и особенно IgG с параллельным увеличением тканевых эозинофилов. Эти данные, наряду с наличием отека, стаза, кровоизлияний в слизистой на пищевой аллерген, атрофией и субтрофией ворсинок, по данным авторов, подтверждают значение аллергического механизма гастродуоденальной патологии у этих детей. [26].

О нарушении всасывания в дистальном отделе тонкого кишечника, а также толстом кишечнике у больных atopическим дерматитом свидетельствуют результаты с пропиленгликолем.

Изучение функционального, гистоморфологического, бактериологического состояния толстого кишечника у больных atopическим дерматитом различных возрастных групп установило нарушение мембранного и пристеночного пищеварения в толстом кишечнике, которое расценено авторами в основном как вторичное вследствие ферментной недостаточности в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Гистологическое изучение биопсий слизистой толстой кишки выявило ее атрофию, что приводило к изменению биоценоза. Гистологическое изучение биопсий слизистой толстой кишки выявило ее атрофию, что приводило к изменению числа бифидобактерий и размножению условнопатогенной флоры. Авторами установлена стадийность выявленных функционально-морфологических изменений и их взаимосвязь с кожными проявлениями atopического дерматита.

По данным Флуера, Кудрявцевой и соав. (2009), кишечник является мощным анти-

генным резервуаром организма, что имеет значение в возникновении многих аутоиммунных заболеваний и поражений кожи. Даже при незначительных нарушениях проницаемости слизистой оболочки кишечника при его субклиническом воспалении или недостаточности продукции секреторного ИГА происходит абсорбция бактериальных и пищевых аллергенов. Лекарственные препараты, некоторые ионы, усиливающие проницаемость слизистой кишечника, способствуют появлению кожных проявлений и зуда [15]. Усугубляющим фактором является ухудшение детоксикационной функции печени. Авторы полагают, что аутоинтоксикация продуктами гниения пищи играет роль в патогенезе заболеваний кожи. [16, 17]. Имеются клинико-лабораторные подтверждения повышенной проницаемости слизистой кишечника у детей, больных аллергодерматозами.

Установлено, что при дерматоаллергозах синтезируются преимущественно низкоavidные антитела, наблюдается снижение уровня секреторного иммуноглобулина А в биоматериалах, коррелирующее с выраженностью дисбиотических и ассоциацией с *H.pylori*. Наличие липополисахарида грамотрицательных бактерий в крови у пациентов с дисбиозами свидетельствует о нарушении слизистого барьера кишечника и развитии эндотоксинемии при аллергическом дерматогastroинтестинальном синдроме.

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении механизмов развития данного заболевания, многие стороны его патогенеза остаются не выясненными и считаются спорными [27]. Исследования последних лет показывают роль врожденной, генетически опосредованной ферментопатии желудочно-кишечной системы, обуславливающей развитие эндогенной интоксикации. Ферментная недостаточность желудка и кишечника, дисбактериоз, дискинезия желчевыводящих путей приводят к патологическому усвоению важнейших ингредиентов пищи и синтезу аутоагрессивных комплексов токсического и аутоаллергического характера. Эти изменения сопровождаются нейроэндокринными расстройствами, сдвигами в калликреин-кининовой системе, нарушением продукции катехоламинов и изменением функции защитных антител (в частности изменяется функция Т-супрессоров) [19]. В связи с этим, большой интерес представляет изучение изменений происходя-

щих в местном иммунитете при atopических заболеваниях.

2. Локальная иммунная система внешних секретов и кожи

В организме помимо общей гуморальной иммунной системы крови существует еще и локальная иммунная система внешних секретов и кожи. Эта система выполняет функцию защиты кожи и слизистых оболочек и осуществляется различными иммунными белками, выделяющимися в составе секретов слизистых оболочек всех органов, сообщающихся с внешней средой, а также секретах экзокринных желез.

Во внешних секретах – содержатся иммуноглобулины основных классов А, G, M, E.

Преобладающими во всех секретах являются иммуноглобулины класса А. IgA существует в двух формах сывороточной и секреторной. Антигенспецифическому секреторному иммуноглобулину А принадлежит ведущая роль в защите кожи и слизистых оболочек, где он нейтрализует бактериальные токсины и локализует вирусы, а также стимулирует фагоцитоз. Секреторный IgA отличается наличием дополнительного секреторного компонента, синтезирующегося эпителиальными клетками слизистых оболочек в момент ее прохождения через эпителиальные клетки. Секреторный компонент повышает устойчивость молекулы к действию протеолитических ферментов, продуцируемых некоторыми микроорганизмами. Большинство продуцирующих IgA клеток происходят из пейеровых бляшек и аппендикса [17].

К функциям IgA относятся:

- нейтрализация вирусов,
- агглютинация бактерий,
- нейтрализация бактериальных токсинов и ферментов,
- торможение бактериальной активности,
- альтерация бактериального роста,
- ингибция вирусной и бактериальной адгезии к клеткам эпителия хозяина,
- бактерицидная – неантительное связывание белков,
- ингибция «захвата» антигена эпителиоцитом,
- усиление бактериальной активности фагоцитов и индукция цитотоксического эффекта в отношении ряда микроорганизмов.

Вируснейтрализующая функция осуществляется за путем взаимодействия с эпитопами гликопротеинов вирусных частиц и

блокирования адгезии к клеточной стенке, а в низких концентрациях за счет ингибирования внутриклеточной репликации вируса без влияния на адгезивные свойства.

Доказана способность sIgA-антител к блокированию адгезии к эпителиальным клеткам слизистых оболочек бактериальных микроорганизмов за счет распознавания терминальным маннозосодержащим участком тяжелой цепи молекулы IgA маннозоспецифических лектинов на фимбриях бактерий [17].

Основная роль секреторного IgA состоит в связывании пищевых антигенов и аллергенов, способных приводить к сенсибилизации организма и вызывать развитие аллергических реакций, а также блокирование инфекционных агентов, способных при прохождении через эпителиальный барьер вызывать инфекционные заболевания.

2.1. Иммунная система слизистых оболочек – GALT система

Иммунная система желудка и кишечника получила название лимфоидной ткани ассоциированной с желудком и кишечником – GALT – gut associated limfoid tissue.

GALT – это организованная лимфоидная ткань, расположенная вдоль поверхности желудка и кишок (в собственной пластинке), которая включает изолированные лимфоидные фолликулы и сгруппированные (пейеровы бляшки), лимфоидную пластинку червеобразного отростка и мезентериальные (брыжеечные) лимфатические узлы.

Слизистая оболочка кишок включает поверхностный эпителий, поддерживающий слой соединительной ткани – собственную пластинку (*lamina propria*) и тонкий мышечный слой – мышечную пластинку, которая расположена на поверхности подслизистой основы [39].

В слизистой оболочке имеется много мелких лимфоидных фолликулов, содержащих главным образом, В-лимфоциты, с некоторым количеством Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров. Наибольшее количество таких собранных вместе лимфоидных фолликулов обнаружено в тонкой кишке. Эти фолликулы получили название сгруппированных (пейеровых бляшек) и анатомически могут быть разделены на три основные зоны: купол, В-клеточную и Т-клеточную зоны.

Зона купола представлена лимфоцитами, макрофагами и небольшим числом

плазматических клеток. Эта зона выстлана уникальными эпителиальными образованиями, называемыми фолликулассоциированным эпителием, или микроскладчатыми клетками (М клетками), которые имеют микроворсинки, небольшие цитоплазматические отростки и небольшое число лизосом. М-клетки ответственны за поглощение антигена из просвета кишок и транспорт внутрь лимфоидного фолликула.

В-клеточная зона сгруппированного лимфоидного фолликула располагается под куполом и содержит большое число В-клеток, предшественников продуцентов Ig A.

Т-клеточная зона содержит все основные субпопуляции Т-лимфоцитов.

Доставленный М-клетками в лимфоидный фолликул (зона купола) антиген освобождается, захватывается антигенпредставляющими клетками, переваривается и представляется Т-лимфоцитами, в результате чего происходит распознавание антигена. В-лимфоциты, несущие поверхностный IgM, переключаются на синтез IgA.

Все типы иммунокомпетентных клеток, включая CD4+ Т-клетками (хелперы), CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), slg A+ В-клетки и антигенпредставляющие клетки (В-клетки, дендритные клетки и макрофаги), присутствуют в индуктивном участке иммунной системы слизистых оболочек и обеспечивают, тем самым, развитие иммунного ответа на начальных его этапах. Мигрируя в эффекторные зоны, прежде всего в собственную пластинку (*lamina propria*) слизистых оболочек, антигенспецифические Т- и В-лимфоциты являются источником накопления эффекторных клеток, которые в последующем обеспечивают клеточные и гуморальные формы иммунного ответа в эффекторном участке иммунной системы слизистых оболочек.

Червеобразный отросток также содержит лимфоидные фолликулы, покрытые М-клетками. Мезентериальные (брыжеечные) лимфатические узлы также являются частью GALT и содержат, главным образом, В-лимфоциты, которые представляют собой клетки-предшественники продуцентов IgA. В них осуществляется распознавание антигенов, поглощенных в просвет кишок. [6, 9].

Считают, что миндалины и аденоиды тоже являются частью организованной лимфоидной ткани GALT, хотя их роль в индукции секреторного иммунного ответа пока что не совсем ясна.

В пределах собственной пластинки слизистой оболочки расположены, главным образом, плазматические клетки. Большинство этих клеток, обнаруживаемых при рождении, содержат IgM с небольшим количеством IgG или IgA. После того, как индивидуум становится способным отвечать на антигены окружающей среды, в *lamina propria* в основном обнаруживаются плазматические клетки, содержащие IgA. Такая же картина наблюдается и у взрослых. Известно, что кишечная микрофлора является очень важным фактором, стимулирующим продукцию плазматическими клетками IgA.

Лимфоциты в слизистой оболочке имеют специализированные функции и локализуются в специфических участках. В пределах эпителиального слоя они находятся между эпителиальными клетками и получили название интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ).

В собственной пластинке слизистой оболочки помимо плазматических клеток и Т-лимфоцитов обнаружены также В-лимфоциты, ЕК-клетки, тканевые базофилы и макрофаги.

Что касается эозинофилов, то они чаще всего обнаруживаются в *lamina propria* тонкой кишки и играют важную роль в защите хозяина от микроорганизмов, особенно паразитов.

К числу важнейших клеточных элементов слизистых оболочек относятся естественные киллеры (ЕК-клетки), которые обеспечивают противовирусную защиту [17].

3. Особенности кожи и ее роль в воспалении

Кожа развивается из двух эмбриональных зачатков. Эпителиальный покров ее образуется из кожной эктодермы, а подлежащие соединительнотканые слои – из дерматозов.

Кожа выполняет различные функции. Она защищает подлежащие части организма от повреждений. Здоровая кожа непроницаема для микроорганизмов, многих ядовитых и вредных веществ. В коже здорового человека депонируется до 1 литра крови.

Эктодермис кожи представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием. Его составляют 5 основных слоев: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой. Непосредственно на базальной мембране, отграничивающей в норме эпителий от дермы, лежат клетки, составля-

ющие базальный слой. Среди них различают базальные эпителиоциты. Кроме эпителиоцитов в базальном и шиповатом слоях содержатся отростчатые клетки – дендроциты. Эти клетки расцениваются как внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса), мигрирующие в эпидермис из дермы. В эпидермис также проникают Т-лимфоциты. Гранулярные дендроциты и лимфоциты образуют в эпидермисе местную систему иммунного надзора.

Эпидермальные макрофаги являются наиболее яркими представителями системы дендритных клеток и встречаются в эпидермисе кожи, в эпителии слизистой оболочки полости рта, пищевода, влагалища, дыхательных путей, конъюнктивы, а также лимфатических узлах, тимусе. Основная функция указанных клеток в лимфатических узлах – антигенпредставляющая.

Для большинства макроорганизмов в том числе и патогенных, нормальная, неповрежденная кожа и слизистые оболочки разных органов являются барьером, препятствующим проникновению внутрь организма.

Отторжение верхних слоев эпидермиса, секретов, способствует их удалению с поверхности кожи и слизистых оболочек. Однако кожа представляет собой не только механический барьер, она обладает бактерицидными свойствами, связанными с действием молочных и жирных кислот, различных ферментов, выделяемых потовыми и сальными железами.

В настоящее время установлена неразрывная связь между общим и местным иммунитетом. Однако значение местных специфических и неспецифических факторов в невосприимчивости отдельных органов и тканей к возбудителям инфекционных заболеваний подвергаются сомнению.

3.1. Кожа как орган иммунной защиты

Кожа выполняет множество функций для обеспечения нормальной жизнедеятельности человеческого организма, но особо важную роль играет иммунологическая функция. Подкожно-жировую клетчатку детей раннего возраста считают ретикулоэпителиальным органом, напоминающим по гистогенезу и функциям костный мозг [19].

Наблюдения последних лет указывают на способность клеток, локализованных в эпидермисе и дерме, к презентации различных антигенов и активации клеточных и гуморальных звеньев иммунного ответа. В

дерме имеется множество фиброцитов, гистиоцитов, лимфоцитов, плазматических и эндотелиальных клеток. Особое значение придается факту наличия в коже и подкожной клетчатке множества тучных клеток [19]. Источником происхождения данных клеток служит ассоциированная с кожей лимфоидная ткань (Skin associated lymphoid tissues). SALT состоит:

- из клеток Лангерганса, распознающих и представляющих антиген;
- из популяций Т-лимфоцитов, обладающих эпидермотропизмом (склонностью селиться в эпидермисе);
- из кератиноцитов, создающих микроокружение для лимфоидных клеток и секретирующих иммунорегуляторные вещества;
- из региональных лимфатических узлов, интегрирующих и направляющих кожные иммунные реакции [30].

Кожные покровы ребенка являются одним из основных органов, участвующих в формировании атопического типа ответа на антигенное воздействие и основным органом-мишенью аллергической реакции [5].

3.2. Патогистология изменений кожи при атопическом дерматите

Гистологически поражение кожи при атопическом дерматите характеризуется усилением накопления клеток Лангерганса, воспалительных эпидермальных, дендритных клеток и Т-лимфоцитов. Присутствие высокоаффинных рецепторов FCER1 на клетках Лангерганса – необходимая предпосылка для провоцирования экзематозного повреждения кожи, т.к. именно этим клеткам, представленным в большом количестве в коже больных атопическим дерматитом (по сравнению со здоровыми лицами), приписывают ключевую роль в развитии фазы сенсибилизации аллергического ответа [45]. После миграции клеток Лангерганса в лимфатические узлы и активации Th2-лимфоцитов происходит усиление процесса привлечения в эпидермис воспалительных эпидермальных дендритных клеток, которые не только имеют на своей поверхности более высокую плотность FCER1 фрагмента иммуноглобулина E, чем клетки Лангерганса, но и продуцируют существенно большее количество цитокинов (TNF α , ИЛ-6, ИЛ-8) либо по данным других авторов интерлейкинов-4,-5,13 [45]. При этом отмечается сниженная продукция гамма-интерферона. Интерлейкин-4 подавляет

продукцию гамма-интерферона и иммунный ответ по Th1-типу, а также способствует синтезу IgE. Кроме того, он стимулирует экспрессию сосудистых молекул адгезии-1, которые обеспечивают миграцию эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления, т.е. клеточную инфильтрацию, характерную для развития поздней фазы атопической реакции [45]. Интерлейкин-5 главным образом стимулирует дифференцировку и эндотелиальную адгезию эозинофилов [57]. Тем самым поддерживаются клеточная активация и процесс Ig E опосредованного захвата аллергена для его переработки (процессинга) и представления (презентации) Th2-лимфоцитам. Возможно, именно воспалительные эпидермальные дендритные клетки передают сигнал о дифференцировке Th1- и Th2-лимфоцитов в коже после связывания аллергена с FcER1-рецепторами иммуноглобулина E на их поверхности (этого не происходит, если рецептор экспрессируется в низком количестве, например у неатопиков). Повторяющаяся экспозиция аллергенов приводит к клеточной пролиферации T-клеток, а также к высвобождению цитокинов Th2-фенотипа, хемокинов и манифестации хронического процесса атопического дерматита [45].

Исследования последних лет кожи больных атопическим дерматитом позволили выявить и другую важную особенность иммунного ответа: так, в начальной стадии заболевания активируются функции Th2-лимфоцитов и повышение продукции интерлейкина-4-13, хроническое же течение сопровождается преобладанием Th1-лимфоцитов увеличением синтеза интерлейкина-5, гамма-интерферона и эозинофильной инфильтрацией [31].

3.3. Хроническое аллергическое воспаление кожи

Проявления атопического дерматита зависят от остроты и длительности кожных изменений. Гистологические изменения в виде гиперкератоза, периваскулярной T-клеточной инфильтрации наблюдаются даже в не пораженной коже пациентов с атопическим дерматитом. Острота кожного поражения характеризуется межклеточным отеком эпидермиса и внутриклеточным отеком кератиноцитов.

Эпидермальная инфильтрация содержит в большинстве случаев лимфоциты. В дерме содержатся T-лимфоциты и в некото-

рых случаях моноциты-макрофаги. Тучные клетки в различных стадиях дегрануляции присутствуют в нормальных количествах, но эозинофилы, базофилы, нейтрофилы присутствуют в очагах воспаления в увеличенном количестве.

В фазу хронического воспаления в коже повышается и количество эозинофилов, клеток Лангерганса и макрофагов. Антиген-презентирующие клетки обеспечивают представление аллергена T-лимфоцитами, что поддерживает их местную активацию [53]. Эозинофилы секретируют высокотоксичные белки (главный белок со свойством основного и катионный белок, нейротоксин), липидные медиаторы, цитокины, ферменты, активные формы кислорода, которые участвуют в развитии воспаления [51]. Важно отметить, что при АД под действием ИЛ 5 и ГМ-КСФ увеличивается срок жизни этих клеток, которые становятся активными участниками повреждения кожи [50].

Хроническое воспаление поддерживается более длительно и характеризуется помимо эмиграции гранулоцитов инфильтрацией тканей лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и пролиферацией кровеносных сосудов и соединительной ткани. При специализированном (аллергическом) воспалении в ткань поступают эозинофилы. Помимо этого в реакцию вовлекаются разнообразные тканевые клетки, в первую очередь – тучные клетки, а также эпителиальные клетки, клетки микроокружения и их продукты.

У больных с атопическим дерматитом отмечены некоторые изменения в периферической крови. Эти изменения включают повышение уровня иммуноглобулина E, эозинофилию, хроническую макрофагальную активацию (с повышением секреции гранулоцитарно-макрофагального колонийстимулирующего фактора, простагландина E2, интерлейкинов-4,-5,-10, снижением количества TH1 клеток, секретирующих гамма-интерферон, увеличением спонтанно выделяющих гистамин базофилов) [56].

Несколько исследований выявили увеличение частоты аллергенспецифических T-клеток в периферической крови, продуцирующих увеличенное количество интерлейкинов-4,-5, но сниженное количество гамма-интерферона [56].

Костный мозг активно участвует в производстве IgE-положительных воспалительных клеток, таких как эозинофилы, ба-

зофилы и тучные клетки, которые активно проникают в ткани в случае аллергического воспаления.

Клинически аллерген-индуцированные реакции ассоциированы с IgE-обусловленным двухфазным ответом. Тучные клетки под воздействием аллерген-специфических IgE выделяют различные медиаторы, цитокины, и факторы хемотаксиса лейкоцитов в местные ткани в течение 15-60 минут после экспозиции аллергена.

Через 3-4 часа после немедленной реакции начинается IgE-опосредованная поздняя фаза реакции. Эта реакция характеризуется сначала выделением молекул лейкоцитарной адгезии на посткапиллярном веноулярном эндотелии, затем инфильтрацией эозинофилами, нейтрофилами и мононуклеарами. Максимальное количество гранулоцитов достигается через 6-8 часов, через 24-48 часов после начала поздней фазы реакции клеточный инфильтрат содержит преимущественно мононуклеары. Изучено, что клеточный инфильтрат аллерген-индуцированной поздней фазы реакции содержит повышенные количества мРНК интерлейкинов-3,-4,-5 и колонийстимулирующего фактора.

Поздняя фаза также ассоциирована с выделением цитокинов, как интерлейкины-1и TNF, который вместе с интерлейкином-4 индуцирует молекулы адгезии лейкоцитов.

Таким образом, выделение этих цитокинов собственными клетками кожи играет важную роль в местной группировке воспалительных клеток в зоне аллергической реакции.

Некоторые исследования доказали что сенсibilизация к собственным тканям организма может быть патогенетическим фактором развития атопического дерматита. У большинства пациентов с атопическим дерматитом в крови обнаруживались IgE-антитела к собственным белкам организма, которые не встречались у пациентов с хронической крапивницей, люпус-синдромом и в контрольной группе. Это доказывает, что IgE-опосредованный иммунный ответ, провоцируемый бытовыми и промышленными аллергенами, обусловлен эндогенными антигенами человека.

Неспецифическое воспаление первично развивается в сосочковом слое дермы. Однако важно иметь в виду, что феномен "готовности" клеток и высвобождение медиаторов, оказывающих непосредственное

влияние на инициальные этапы воспаления при реализации атопии и аутоиммунитета, может быть вызвано не только раздражением тканей различным антигенным воздействием. Он проявляет себя и при воздействии неспецифических (неаллергических) факторов. Под влиянием иммунных патологических процессов, развивающихся в соединительной ткани сосочкового слоя дермы, происходит ее иммунное повреждение (реакция антиген-антитело) на эндотелиальных клетках веноулярного отдела микроциркуляторного русла, мембранах тучных клеток, базофилов. Биохимическим выражением этого явления становится выделение медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, простагландинов). Как известно, медиаторам воспаления отводится роль биологически активных веществ, способных запустить механизмы воспаления, его инициальную фазу – реакцию сосудов микроциркуляторного русла повреждаемой ткани.

С сосудистой фазы воспаления исчезают его специфические иммунные характеристики. Сама иммунноальтерация выступает в качестве специфической фазы иммунного воспаления, а сосудисто-мезенхимальная (сосудисто-соединительнотканная реакция тканей органа – дерма кожи), в которой это происходит, уже отличается неспецифическими характеристиками. В связи с последним, морфологические характеристики воспалительного процесса в сосочковом слое дермы при исследуемых дерматозах можно рассматривать как неспецифическое воспаление на иммунной основе. При этом степень иммунного повреждения, по-видимому, определяет выраженность неспецифической фазы воспаления повреждаемого органа и реактивные изменения в тканях других органов и систем, вследствие действия, прежде всего, медиаторов воспаления.

Обсуждая дефекты фагоцитоза и их отношение к ослаблению иммунитета, хотелось бы избежать тенденциозности, связанной с преувеличением патогенетической значимости дискретных сдвигов. Ресурсы фагоцитарного иммунитета зависят от суммы факторов, полностью раскрываются лишь в содружестве клеток и медиаторных молекул. Фагоциты активируются только в тех случаях, если раздражитель попадает во внутреннюю среду, нарушая его гармонию. Все, что этому препятствует, снижает на-

грузку на фагоциты, ослабляя их реакции. В этом заложен еще один, едва ли не главный узел кооперации в системе противомикробной защиты: стыковка механизмов колонизационной резистентности слизистых оболочек и кожи с факторами, стабилизирующими внутреннюю среду. Ослабление антиколонизационных ресурсов открывает путь агрессивным агентам, вынуждая к подключению следующих эшелонов защиты. Это еще раз подтверждает, как непросто оценить реальный вклад отдельных нарушений в развитии клинически значимых дефектов иммунитета.

4. Иммуноглобулины, принимающие участие в аллергическом воспалении

4.1. Иммуноглобулины класса E (IgE)

IgE – анафилактические, или реактивные антитела, которые были последним открытым классом иммуноглобулинов. Первично функция IgE была определена как триггерная для немедленной гиперчувствительности (реакции 1 типа). Комплемент не вовлечен в эти реакции, хотя агрегированные *in vitro* IgE могут активировать альтернативный путь активации комплемента. IgE синтезируется в лимфоузлах, селезенке, костном мозге, миндалинах и экзокринных железах. Доказано, что IgE может синтезироваться локально, на поверхности слизистых, преимущественно в верхней части респираторного тракта. Наибольшее количество IgE-синтезирующих плазматических клеток находятся в лимфоидной ткани, ассоциированной с гастроинтестинальным и респираторным трактом.

IgE является мономером и состоит из 2-х тяжелых ϵ цепей и 2-х легких κ или λ цепей ($8\kappa_2, s_2A_2$), молекулярная масса IgE 190-200 кД [5]. В норме в сыворотке содержится очень маленькое количество IgE, до 0,01 мг/дл, что составляет 0,01% от общего количества сывороточных иммуноглобулинов. IgE – короткоживущий. Его период полураспада – 2,3 дня. Существует 2 пула IgE: IgE циркулирующие и IgE, фиксированные на поверхности тучных клеток и базофилов. Такие цитотфильные IgE имеют период полураспада до 2-3 недель.

На поверхности различных клеток существуют Fc рецепторы, которые являются Ig-связывающими молекулами, что позволяет антителам выполнять их биологические функции. Для IgE существует 2 типа

Fc рецепторов. 1 тип – высокоаффинные FcεRI, экспрессирующиеся на поверхности тучных клеток и базофилов. Когда молекула IgE, фиксированная на поверхности тучных клеток или базофилов, связывается с антигеном, происходит выброс медиаторов аллергического воспаления, что инициирует аллергический ответ. 2 тип рецепторов – низкоаффинный рецептор FcεRII (CD23) экспрессируется на большом количестве клеток и служит для регуляции IgE-опосредованного ответа. Он представляет собой протеин II типа семейства лектинов, молекулярной массой 45 kd и таким образом совершенно отличен по структуре от других Fc-рецепторов протеинов. Существует определенный лиганд для этого рецептора – молекула CD21. Он часто находится в виде растворимого рецептора и взаимодействует как цитокины с В-клетками посредством авидности к его лиганду, CD23 [20].

4.1.1. IgE-регуляция

Ряд авторов раскрыли стимулы продукции IgE В-клетками. Непосредственное влияние на продукцию IgE оказывают Т-клетки. Их взаимодействие с антигенпрезентирующей клеткой приводит к усилению продукции IL-4, под воздействием которого происходит переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE. IL-4, IL-5, IL-6, которые синтезируются Т_H2-лимфоцитами, усиливают синтез IgE, тогда как другие цитокины (INF- α , INF- γ , TGE-(3), синтезируемые Th1-лимфоцитами, угнетают IL-4-стимулированный синтез IgE. Th1-лимфоциты участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, Т_H2-лимфоциты поддерживают антительные ответы. IL-4 так же способствует экспрессии низкоаффинного FcεRII (CD23) на В-клетках и моноцитах у пациентов с гипер-IgE статусом, таких как экзема и гипер-IgE синдром [17].

Большая распространенность аллергических болезней у взрослых и детей во всем мире связана с загрязнением окружающей среды отходами промышленных предприятий, химизацией сельского хозяйства и быта, интенсивным применением лекарственных средств, особенно антибиотиков, а также вакцин, сывороток, повсеместным распространением искусственного вскармливания, использованием в пищевой промышленности консервантов и красителей.

Склонность детей к аллергическим заболеваниям в значительной степени детерминирована наследственно обусловленной способностью продуцировать в больших количествах аллергические антигены, реагены при встрече с экзогенными аллергенами. В работах Г.Ф. Еленевской (1978) показана очень ранняя способность к образованию реагинов у детей от матерей с аллергическими болезнями. Одним из ранних проявлений аллергии считают токсическую эритему.

Имуноглобулины входят в семейство белков, продуцируемых клетками лимфоидной системы. Функциональное родство различных типов иммуноглобулинов заключается в их участии в регуляции гомеостаза как важнейших факторов защиты организма. Многообразные биологические иммуноглобулины обусловлены, с одной стороны, способностью в качестве антитела специфически взаимодействовать с антигеном, а с другой - различными эффекторными функциями способностью связывать комплемент, фиксироваться на клетках, избирательно проникать через различные физиологические барьеры.

По биологическим свойствам, химической и антигенной структурам иммуноглобулины подразделяют на 5 основных классов Ig A, M, G, E, D. Единицами этих белков служат 2 типа полипептидных цепей; легкие с молекулярным весом 22000, и тяжелые, молекулярный вес которых зависит от принадлежности иммуноглобулина к тому или иному классу и колеблется в пределах 53000-75000. Легкие цепи иммуноглобулинов идентичны по физико-химическим свойствам. Характерные структурные и функциональные особенности каждого из классов иммуноглобулинов обусловлены строением их тяжелых цепей, в основном С-концевыми половинками.

Именно в этих участках находятся специфические антигенные детерминанты и эффекторные центры, характеризующие данный класс иммуноглобулинов. Общим свойством всех иммуноглобулинов является то, что по завершении биосинтеза они высвобождаются клетками – продуцентами, долго не задерживаясь на их поверхности.

Все иммуноглобулины обладают такими свойствами, как овидность, которая характеризуется прочностью связи антигена с антителом, и, которая выражает прочность связи между детерминантами антигена и

антидетерминантами антител иммуноглобулинов в сыворотке р_i является результатом установившегося равновесия между синтезом и количеством вырабатываемых плазматических клеток и распадом этих молекул.

IgE был обнаружен в 1966 г. у больных атопическими заболеваниями одновременно двумя учеными – К. Ишизака в Америке и Г. Йоханссоном в Швеции. Было установлено, что при реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагены), обладающие способностью сенсibilизировать собственные ткани и не относящиеся ни к одному из известных к тому времени классов иммуноглобулинов. Выделенный ими белок, который имел активность реагинов, был назван IgE.

Существует определенная последовательность развития сенсibilизации и возрастные особенности развития аллергических болезней у детей. Для первых месяцев жизни ведущими критериями сенсibilизации являются пищевые аллергены, в более позднем возрасте присоединяются бытовые, эпидермальные, инфекционные.

Чем чаще развивается аллергическая реакция, тем больше закрепляется ее механизм и с течением времени переохлаждение, перегревание, эмоциональная и физическая нагрузка могут стать разрешающими факторами. Возможна даже реакция по типу условного рефлекса. При столь большом разнообразии клинических проявлений аллергии у детей правильная терапевтическая тактика невозможна без понимания механизмов аллергической реактивности. Главная роль в развитии непосредственных ранних аллергических реакций принадлежит реагинам, главным образом иммуноглобулину E.

Гипериммуноглобулинемия E является одной из основных особенностей атопических болезней – атопического дерматита и бронхиальной астмы]. Повышенный уровень специфических реагинов весьма точно совпадает с данными анамнеза, результатами кожных проб и клиническими проявлениями. Так, выяснилось, что у детей 1-3 лет больше выражен синтез специфических иммуноглобулинов E к пищевым аллергенам, к 2-3 годам этот уровень снижается, но нарастает уровень специфических антител иммуноглобулина E к бытовым аллергенам. Повышенный уровень Ig E в различных се-

кретах (слюна, желудочный сок, назальный секрет) у детей с аллергическими атопическими заболеваниями выше, чем в периферической крови, что можно связать с более высокой его продукцией в шоковом органе.

Ig E является главным компонентом аллергических реакций немедленного типа, лежащих в частности в основе атопического дерматита. Это первый тип реакции по классификации P.Gell и R.Coombs. Типичные реакции немедленного типа, начинаются со взаимодействия аллергена с антителами, фиксированными на поверхности клеток (тучных, базофилов). В результате такого взаимодействия происходит выделение из клеток целого ряда медиаторов, вызывающих признаки аллергической реакции.

Система синтеза Ig E по сравнению с другими классами иммуноглобулинов имеет автономный характер, в ней участвуют особые субпопуляции Т- и В-лимфоцитов.

Автономность этой системы можно объяснить тем, что В-лимфоциты, образующие Ig E, возникают на ранних стадиях дифференцировки до появления механизмов внутриклеточного переключения синтеза иммуноглобулинов. В-клетки атопических больных отличаются тем, что даже *in vitro* продолжают спонтанно вырабатывать Ig E. Образование Ig E является тимусзависимым.

Ig E принимают участие в связывании антигенов на слизистой оболочке, что играет определенную роль в защите слизистых оболочек дыхательных путей от респираторных инфекций. Инфекционные агенты или чужеродные вещества, прорвавшие «первую линию» обороны, которые осуществляют, как правило, Ig A, связываются специфическим на поверхности тканевых базофилов. Результатом этого взаимодействия является следующий этап защиты – высвобождение вазоактивных аминов и веществ, которые обладают хемотаксической активностью.

IgD был обнаружен в 1965 г. в виде мембранного белка. Он имеет молекулярную массу 180000 D, концентрация в сыворотке крови в среднем составляет от 3 до 170 мг/л, период полужизни – 3 дня. IgD не связывает комплемент, не проходит через плаценту, не обладает тропностью к тканям. По современным данным, IgD может выполнять роль антигенраспознающего рецептора В-лимфоцитов и играть важную роль в процессе их дифференцировки под влиянием

антигенной стимуляции. До настоящего времени биологическая функция этого Ig не изучена.

Кроме описанных выше характеристик, отличающих молекулы Ig одного класса (изотипа) от другого, есть еще два свойства, которые позволяют отличить молекулы Ig внутри класса: это аллотипические и идиотипические различия.

Хорошо известно существование перекрестной активности IgE-антител с аллергенами из различных видов пыльцы растений, фруктов и овощей в связи с наличием общих антигенов (эпитопов, антигенных детерминант) в аллергенах, полученных из различного исходного сырья. Одним из таких широко распространенных общих антигенов являются белки цитоскелета многих клеток – профилины. Однако возможно существование и других механизмов частичного усиления продукции IgE-антител. В тотальном типе гиперпродукции специфических IgE значительную роль могут играть с-перантигены.

Имуноглобулин M имеет молекулярную массу 960000 D, составляет 5-10% всех сывороточных иммуноглобулинов. В сыворотке крови содержится 0,4-2,2 г/л IgM, период его полураспада 4-5 дней. Антитела класса IgM относятся к «ранним», представляют собой основную массу антител, продуцируемых организмом новорожденных при инфицировании и вакцинации, обладают высокойavidностью, активируют комплемент по классическому пути, защищают организм от вирусов и бактерий, не проходят через плаценту. На каждый «новый» для организма антиген образуется антитела класса IgM. К 4-6-му дню после иммунизации биосинтез антител «переключается» на IgG.

Концентрация Ig M в сыворотке составляет 1 г/л. Иммуноглобулин M реагирует, прежде всего, с нерастворенными антигенами /агглютинация/, при этом активация иммуноглобулинов способствует проявлению цитотоксических эффектов.

Очень важными свойствами IgM являются привлечение ими фагоцитирующих клеток в места расположения антигена или в очаг инфекции и активация фагоцитоза [17]. По мере увеличения синтеза Ig G и нарастания его титра резко тормозится синтез малоспецифичных Ig M, который регулируется только уровнем соответствующего ему по специфичности Ig G.

Примерно 75% сывороточных иммуноглобулинов принадлежит классу Ig G. С возрастом концентрация их в сыворотке увеличивается с 10,4 -16,8 г/л у детей до 20 г/л у взрослых. 45% общего количества иммуноглобулинов находится во внутрисосудистом русле, остальная часть: в соединительной ткани /лимфа печени 1%, в кожном покрове 0,2%/. Около 1/5 части циркулирующих в крови иммуноглобулинов, ежедневно через капилляры поступают в интерстиций, примерно такая же часть попадает из лимфатических сосудов обратно в кровотоки. Самый значительный период полураспада у Ig G-23 дня.

Структурный анализ и исследования антигенов показали подобие Ig G1-Ig G2, G3. В сыворотке присутствуют все субклассы иммуноглобулинов. Ig G1, составляет 77-87%, а Ig G2 – 9-11% и Ig G3 – 9%, G4 – 1-3%. Это соотношение, вероятно, находится под генетическим контролем.

Ig A составляет 16% сывороточных иммуноглобулинов, примерно 2г/л; с возрастом концентрация повышается. Синтез Ig A стимулируется прежде всего при попадании антигена на слизистую оболочку. Процент синтезируемых антител класса IgA несколько ниже, чем Ig G. Меньшая концентрация объясняется более быстрым периодом полураспада 5-8 дней. У Ig A были обнаружены 2 субкласса. Соотношение Ig A1 к Ig A2 составляет 14:1; функция Ig A – защитная. Концентрация Ig A и Ig E вне сосудистого русла крайне высокая, так как она секретируется в основном в слизистой оболочке.

Большая часть SIg A синтезируется в слизистой. Чаще Ig A встречается как секреторный компонент, который имеет молекулярную массу 390 К и константу седиментации 11S, 10-20% SIg A присутствует в форме три-меров. SIg A и Ig A образуют первый иммунологический барьер. Секреторный компонент представляет собой продукт эпителиальных клеток. Поскольку тесное взаимодействие эпителиальных клеток делает невозможной простую диффузию иммуноглобулинов во внешнюю среду, их транспорт осуществляется внутриклеточно с помощью активного процесса, конечной фазой которого является освобождение транспортируемых иммуноглобулинов.

4.2. Особенности системы иммуноглобулинов у детей

T-клетки памяти к аллергенам появляются в раннем детстве.

В течение беременности, иммунный ответ плода направлена на Th2-тип, чтобы защитить развивающийся зародыш. Таким образом Th2-ответ универсален в раннем возрасте. Популяция клеток памяти при постоянной стимуляции антигеном из естественного окружения может направить CD4+ T-клеточный ответ организма ребенка по Th1 или Th2-пути. Преобладание первого типа иммунного ответа наблюдается у лиц без атопии, второго при наличии атопии.

Уже в возрасте 3 мес наблюдается синтез IgG-антител как к аэроаллергенам (субкласс IgG1), так и к пищевым (субклассы IgG1 и IgG4) антигенам.

Выработка иммуноглобулинов субкласса IgG1 к пищевым аллергенам, начинающаяся в неонатальном периоде, постепенно убывает к 1-му году жизни, сменяясь ростом продукции IgE-антител, что отмечается у детей как с нормальным, так и атопическим типом иммунного ответа. Различие заключается в том, что уровень IgE-антител в несколько раз выше у детей с атопическим иммунным ответом, чем без него. Преходящее поражение кожных покровов может иметь место и у детей в возрасте до 1 года, у которых в дальнейшем не будет развиваться клиническая картина атопического поражения. Это дети с так называемой транзиторной пищевой аллергией, обусловленной временным повышением уровня IgE и не имеющие продолжения после 1 года жизни. Однако дети, у которых иммунный ответ на антигенное воздействие развивается по Th2-пути обычно имеют все признаки постоянного атопического ответа на внешние аллергены и в последствие имеется большая вероятность развития у них клинической картины атопических заболеваний, в первую очередь атопического дерматита.

5. Проблемы лечения и профилактики атопического дерматита

Подходы к наружной терапии можно разделить на 3 этапа.

Первый этап – классические подходы к наружной терапии воспаления кожи. Они господствовали в 19 веке и первой половине 29 века. Их принципы общеизвестны (чем острее процесс на коже, тем мягче должна быть терапия, «мокрое лечим мокрым», «раздраженное не раздражай»). Лечение начиналось с применения веществ низкой концентрации, действующих поверхностно (примочки, взбалтываемые смеси), затем

продолжалось формами, действующими глубже (пасты, масло, мази и т.п.) с постепенным увеличением их концентрации. Эти подходы подтвердили свою эффективность, широкий спектр нестероидных средств успешно применяются в настоящее время. Это антисептические средства (красители, окислители, галогенсодержащие соединения); противомикробные, противовоспалительные и противозудные; препараты заживляющие раневые поверхности; улучшающие трофику и регенерацию тканей; смягчающие и увлажняющие кожу средства.

Второй этап начался в 50-60 гг. 20 века, когда в лечении АД стали применять наружные кортикостероиды. Опыт их применения в течение последних 50 лет показал, что резорбция КС средней и высокой активности может приводить к развитию системных побочных эффектов; длительное применение наружных КС приводит к развитию местных побочных эффектов. Однако КС стали общепринятой современной терапией АД.

В настоящее время наступил третий, новейший период наружной терапии, когда возникла потребность в безопасной и эффективной альтернативной терапии для долгосрочного контроля АД.

Цели лечения при atopическом дерматите.

Полное излечение АД в современной медицине невозможно, и цели лечения могут быть сформулированы следующим образом:

- уменьшение признаков и симптомов болезни;
- предотвращение или снижение тяжести обострений;
- обеспечение длительного контроля над заболеванием путем предотвращения или снижения тяжести обострений;
- изменение естественного течения заболевания.

Доступные в настоящее время терапевтические средства направлены в основном на купирование обострения АД. Необходима разработка новых безопасных и эффективных методов лечения для раннего вмешательства и долговременного контроля над заболеванием.

Наружная терапия atopического дерматита входит в базовый стандарт лечения заболевания и является неотъемлемой частью терапевтического комплекса. Практика последних лет свидетельствует о преобладаю-

щей тенденции использования в терапии atopического дерматита у взрослых и детей широкого спектра наружных средств, содержащих в качестве действующего средства различные глюкокортикостероидные гормоны. В распоряжении врачей имеется значительное количество средств местного лечения с глюкокортикостероидными гормонами, зарекомендовавших себя как эффективные и достаточно безопасные средства, обладающие универсальным противоаллергическим действием: снижающие высвобождение медиаторов аллергического воспаления, миграцию клеток в зону поражения, пролиферацию иммунокомпетентных клеток в очаге поражения. Тактика и технологии терапии такими препаратами описана в значительном числе публикаций (Емельянов А.В., Монахов К.Н., 2002; Toft S.J., Hanifin J.M., 2001). Широкое применение получил глюкокортикостероидный препарат «Адвантан», который выпускается в виде мази, жирной мази и крема. [4, 20] Лечение кортикостероидами обеспечивает быстрое эффективное купирование острых вспышек заболевания. В то же время сохраняется опасность формирования как местных, так и системных нежелательных явлений и осложнений, особенно при длительном использовании. Возможность развития нежелательных эффектов вынуждает ограничивать интенсивность и продолжительность использования топических кортикостероидов, в особенности у детей.

В качестве иммунодепрессанта при АД используется антибиотик с иммуномодулирующим действием циклоспорин А, уменьшающий стимуляцию и пролиферацию Т-клеток.

Отмечен положительный эффект (в 90%) использования препаратов цинк-пиритиона.

Использование бальнеологических методов и грязелечения в курсе реабилитационной терапии atopического дерматита по данным ряда исследователей, приводит к репарации кожного процесса, значительно клиническому улучшению, а также уменьшению числа резко положительных кожных проб и снижению уровня IgE.

Большинство исследований по пассивной профилактике развития atopического дерматита путем раннего предотвращения проникновения аллергена проводились у детей на грудном вскармливании в послеродовой период, в частности исключались белки коровьего молока и иногда яйцо, рыба

и орехи, но результаты были противоречивыми. Два наиболее продолжительных исследования выявили переходный эффект, уменьшающий частоту проявления атопического дерматита и пищевой аллергии.

Предложена профилактика путем использования пробиотиков для активной стимуляции незрелой иммунной системы, цель которой состоит в том, чтобы поддерживать установление толерантности.

Так называемая биорезонансная или биофизическая терапия, призванная улучшить состояние пациентов с атопической болезнью в исследованиях оказалась не эффективна.

Начало нового 21 века открыло новую эпоху в дерматологии и аллергологии – эпоху эффективной иммунотерапии. На смену немногим препаратам, использование которых выходило за рамки небольших экспериментальных работ или не имело надежной доказательной основы, пришли целые классы и поколения иммунотропных соединений. Сформировалось целое направление иммунологических и иммунотерапии, как дерматозов, так и вообще иммунопатологии, аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Новое направление наружной терапии атопического дерматита было открыто благодаря внедрению в клиническую практику нового класса иммуномодуляторов. Пимекролимус – новый иммунотропный препарат для наружного применения – отличается селективным иммуномодулирующим действием, обусловленным подавлением синтеза ряда цитокинов Т-лимфоцитами на уровне транскрипции их генов. Молекула пимекролимуса соединяется с молекулой макрофиллина-12 (FKBP, аналог циклофоллина для циклоспорина), этим ингибирует кальциневрин, представляющий собой кальций – зависимую фосфатазу что приводит к блокаде проведения внутриклеточного сигнала по пути NFAT – ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов. В итоге это ведет к подавлению синтеза цитокинов (ИЛ-2,3,4,5,10, IFN- γ ифн-гамма и др.) на уровне транскрипции их генов. Уменьшается выраженность пролиферации Т-лимфоцитов дермального инфильтрата кожи, которая стимулируется этими воспалительными цитокинами.

Пимекролимус ингибирует синтез TNF- α и ИГЕ-зависимый выброс медиаторов воспаления, таких как гистамин, из тучных клеток.

Кроме того, действие препаратов данного класса приводит к снижению экспрессии не только рецепторов, обеспечивающих активацию CD4+ и CD8+ лимфоцитов – эффекторных клеток воспаления, но и экспрессии высокоаффинных рецепторов IgE, Fc ϵ RI.

По силе иммунотропного действия пимекролимус сопоставим с ГКС сильного действия и превосходит циклоспорин А и гидрокортизон. Этот эффект включает подавление продукции таких цитокинов, как TNF- α , IFN- γ , IL-1b, IL-8, GM-KCF.

В то же время, в отличие от ГКС, пимекролимус не подавляет процессы созревания и дифференцировки дендритных клеток в коже и не подавляет синтез IL-12p70 и ряда костимуляторных молекул (CD1a, CD83, CD86), тем самым не угнетая первичную пролиферацию CD4+фоцитов и их прайминг дендритными клетками. Аппликации Пимекролимумса также в отличие от ГКС не приводят к апоптозу дендритных клеток или сокращению опуляции клеток Лангерганса. Это означает, что Пимекролимус не снижает функции иммунного надзора кожи, обеспечивающие устойчивость к инфекциям.

Действие Пимекролимуса является специфичным для кожи и ограничивается только ее пределами. Размер молекулы (810Д) исключает ее проникновение за кожный барьер. По сравнению с такролимусом и ГКС пимекролимус обладает наименьшей кожной проницаемостью. Одним из положительных эффектов препарата является восстановление функции кожного барьера, как правило нарушенной при АД, что приводит к снижению микробной колонизации кожи. На Российском рынке пимекролимус представлен препаратом Элидел, производитель – Novartis, Швейцария).

Пимекролимус обладает высокой противовоспалительной активностью в моделях кожного воспаления [42] и лишь низкой активностью при моделировании системной иммуносупрессии [38]. 1%-ный крем пимекролимуса, специально разработанный для лечения воспалительных заболеваний кожи, является безопасным и эффективным средством для младенцев, детей и взрослых [8] с любой степенью тяжести заболевания, в том числе на высокочувствительных участках кожи.

Подтверждено, что пимекролимус, применяемый на ранних стадиях заболевания,

имеет важные терапевтические преимущества перед традиционными средствами (смягчающие в комбинации с топическими кортикостероидами) в качестве препарата длительной терапии АД.

По данным исследователей крем «Элидел» является эффективным противовоспалительным и противозудным средством, значительно повышающим эффективность наружной терапии [17]. Кроме того крем Элидел может безопасно применяться на всех областях кожи.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – М.: «Союз педиатров России», 2008.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 656 с.
3. Алискандиев А.М., Багамаева З.Г. Местные природные факторы в реабилитации детей с atopическим дерматитом // Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 23-24.
4. Алискандиев А.М., Багамаева З.Г. Наружная терапия atopического дерматита у детей раннего возраста // Второй Российский конгресс «Современные проблемы в педиатрии и детской хирургии». – М., 2003. 15-17 октября. – С. 11.
5. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа. – М., 2004.
6. Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрия: приложение к журналу Consilium medicum. – 2009. – № 3. – Р. 49-52.
7. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // Педиатрия. – 2003. – №6. – С. 1-4.
8. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением // Педиатрия. – 1995. – № 4. – С. 59-60.
9. Безрукова Д.А. Эпидемиология основных atopических заболеваний: бронхиальной астмы, atopического дерматита, аллергического ринита // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – № 4(3). – С. 17-25.
10. Беренбейн Б.А. Зудящие дерматозы. – М., 1981.
11. Бутов Ю.С., Подолит О.А. Atopический дерматит: вопросы этиологии, патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения // РМЖ. – 2002. – Том 10. – № 4.
12. Воронина В.Р., Илясова М.А., Пампура А.Н. Микробиоценоз кожи у детей, больных atopическим дерматитом. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 25-26.
13. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. – Л., 1986.
14. Галямова Ю.А., Чернышева М.П. Распространенность atopического дерматита среди детей Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 122-123.
15. Гребенченко Е.И., Гущин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 3-11.
16. Денисов М.Ю., Казначеева Л.Ф., Шкурупий В.А. и др. Клинико-патогенетические аспекты функциональных нарушений кишечника у детей с atopическим дерматитом // Аллергология. – 2000. – №1. – С. 6-9.
17. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003.
18. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кровотоке, иммуногенезе и воспалении // Terra Medica. – 1996. – №3. – С. 38-41.
19. Зверькова Ф.А. Об atopическом дерматите // Вестник дерматологии. – 1989. – №2. – С. 27-29.
20. Карташова Н.К., Лазарева С.Г., Платонова М.А., Пинчук С.А. Крем Элидел в практике детского аллерголога. Второй Российский конгресс «Современные проблемы в педиатрии и детской хирургии». – М., 2003. 15-17 октября. – С. 16.
21. Кожевникова Т.Н., Сапожников В.Г., Томаева М.А. Распространенность симптомов atopических заболеваний у детей в условиях промышленного города. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 31.
22. Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Фабрика Н.П. и др. К вопросу о патогенезе atopического дерматита // Вестник постдипломного образования. – 1999. – №2. – С. 12-13.
23. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Современные аспекты патогенеза и лечения atopического дерматита у детей: сборник научных трудов «Болезни кожи, инфекции передаваемые половым путем». – Иркутск, 2001. – С. 62-67.
24. Короткий И.Г., Смирнова Н.С. Материалы научно-практической конф. – М., 1996. – С. 98-101.
25. Кростовцев Д.С. К вопросу о диагнозе «Atopический дерматит» и методологических проблемах его изучения // Педиатрия. – 2003. – №6.
26. Мазурин А.В. Гастроуденальная патология у детей // Педиатрия. – 1976. – №3. – С. 7-12.
27. Мачарадзе Д.Ш. Факторы риска развития atopического дерматита у детей с позиций доказательной медицины // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – №3. – С. 53-60.
28. Пирогова З.И., Корнешова В.Г. Диарейный синдром при atopическом дерматите. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 36.
29. Репецкая М.Н. Аллергодерматозы у детей проживающих в зонах влияния неблагоприятных экологических факторов в Перми // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №5. – С. 12-15.
30. Сергеев Ю.В. Atopический дерматит: руководство для врачей. Медицина для всех. – М., 2002. – С. 182.
31. Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Дигиова Н.Д. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при atopическом дерматите у детей // Российский педиатрический журнал. – 2002. – №5.
32. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с сопутствующей аллергической патологией // Иммунология. – 2000. – №3. – С. 29-33.
33. Торопова Н.П., Сафронова Н.Л., Гордеева Л.М. Паразитарная фауна кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом. Аспекты диагностики и патогенеза (сообщение I) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 2. – С. 27-32.
34. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипов Т.У. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – №9. – С. 58-69.
35. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Online/July. – Volume 116. – Number 1.
36. Augustin M., Zschoke I. Lebensqualität und Ökonomie bei allergischen Hauterkrankungen // Allergologie. – 2001. – №9. – Р. 433-442.

37. Bach J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases // *N Engl J Med.* – 2002. – №347. – P. 911-920.
38. Bisgaard H., Simpson A., Colin N.A. et al. Gene Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss of Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure // *PLoS Medicine.* – 2008. – V. 5. – P. 131.
39. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – № 26 (6). – P. 554-563.
40. Dold S., Wjst M., von Mutius E., Reitmeir P., Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis // *Arch Dis Child.* – 1992. – №67. – P. 1018-22.
41. Echigo T., Hasegawa M., Shimada Y., Takehara K., Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation // *Allergy Clin Immunol.* – 2004. – №113. – P. 940-948.
42. Eichenfield L.F., Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis // *Allergy Clin Immunol.* – 2003. – №111. – P. 1153-1168.
43. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A. et al. A homozygous frameshift mutation in the murine filaggrin gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // *Nat. Genet.* – 2009 [Epub ahead of print] doi: 10.1038/ng.358.
44. Hijnen D., Bruin-Weller M., Oosting B., Lebre C., De Jong E., Bruijnzeel-Koomen C. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis // *Allergy Clin Immunol.* – 2004. – №113. – P. 334-340.
45. Jonathan M. Spergel, Linda C. Schneider: Atopic Dermatitis // *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology.* – 1999. – Volume 1. – Number 1.
46. Kaburagi Y., Shimada Y., Nagaoka T., Hasegawa M., Takehara K., Sato S. Enhanced production of CC-chemokines (RANTES, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, and eotaxin) in patients with atopic dermatitis // *Arch Dermatol Res.* – 2001. – №293. – P. 350-355.
47. Larsen F.S. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1993. – Vol. 28. – P. 719-728.
48. Larsen F., Holm N., Henningsen K. // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 15. – P. 487-497.
49. Leicht S., Hanggi M. Atopic dermatitis: how to incorporate advances in management. *Postgrad Med.* – 2001. – №109(6). – P. 119-127.
50. Leiferman K.M., Ackerman S.J., Sampson H.A. et al. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis: Comparison with onchocerciasis // *N Eng J Med.* – 1985. – V. 313. – P. 282-285.
51. Leiferman K.M. Eosinophils in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin/Immunol.* – 1994. – V. 94. – P. 1310-1317.
52. Leung D.Y.M. Current allergy and clinical immunology. – 1996. – P. 24-29.
53. Mudde G.C., Van Reijesen F.C., Boland G.J. et al. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from with atopic dermatitis is mediated by IgE // *Immunology.* – 1990. – V. 69. – P. 335.
54. Nomura I., Gao B., Boguniewicz M., Darst M.A., Travers J.B., Leung D.Y. Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – №112. – P. 1195-1202.
55. Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H.U., Akdis C.A., Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) // *Allergy.* – 2001. – №56. – P. 841-849.
56. Van der Heijden F., Wierenga E.A., Bos J.D., Kapsenberg J.L. High frequency of IL-4 producing CD4⁺ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin // *J Invest Dermatol.* – 1991. – №97. – P. 389-394.
57. Walley A.J., Chavanas S., Moffatt M.F. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease // *Nat Genet.* – 2001. – №29. – P. 175-178.
58. Williams H.C. // *Derm. Clin.* – 1995. – Vol.13. – P. 641-657.
59. Yabuhara A., Macaubas C., Prescott S.L. et al. Th2-polarised immunological memory to inhalant allergens in atopics is established during infancy and early childhood // *Clin Exp Allergy.* – 1997. – № 27. – P. 1261-1269.