

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ДАВЛЕТБАЕВА ГЮЗЕЛЬ РАВИЛЕВНА, врач-педиатр ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия, тел. 8(917)-392-87-37, e-mail: davletbaeva.giuzel@yandex.ru

Реферат. Цель — анализ современных данных по проблеме сочетанного течения атопического дерматита с хроническими, в том числе воспалительными заболеваниями у детей. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных вопросу иммунных нарушений у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями. Проанализирован современный взгляд на патофизиологические механизмы сочетанного течения аллергических заболеваний с воспалительными заболеваниями. **Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа литературы выявлена достоверная взаимосвязь между течением аллергических и воспалительных заболеваний. Особое внимание уделено атопическому дерматиту детского возраста в сочетании с хроническим гастродуоденитом, гиповитаминозом витамина D, дисплазией соединительной ткани, психическими расстройствами. **Заключение.** Анализ проблемы сочетанного течения атопического дерматита с хроническими воспалительными заболеваниями обосновывает необходимость дальнейшего изучения. Полученные данные являются основанием для разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, хронический гастродуоденит, витамин D, дисплазия соединительной ткани, психические расстройства.

Для ссылки: Давлетбаева, Г.Р. Иммунные нарушения у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями / Г.Р. Давлетбаева // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 4. — С. 56—64.

IMMUNE DISORDERS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS COMBINATED WITH CHRONIC DISEASES

DAVLETBAEVA GIUZEL R., pediatrician of Childrens Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia, tel. +7(917)-392-87-37, e-mail: davletbaeva.giuzel@yandex.ru

Abstract. Aim. Analysis the current data on combination of atopic dermatitis and chronic (including inflammatory) diseases in children. **Material and methods.** A review of domestic and foreign publications, devoted to immune disorders in children with atopic dermatitis combined with chronic inflammatory diseases. The current view of the pathophysiological mechanisms of combination of allergic diseases with inflammatory diseases was analyzed. **Results and discussion.** During the analysis of the literature founded significant correlation between allergic and inflammatory diseases. Particular attention is paid to childhood atopic dermatitis in combination with chronic gastroduodenitis, hypovitaminosis of vitamin D, connective tissue dysplasia, mental disorders. **Conclusion.** Analysis of the problem of combined atopic dermatitis with chronic inflammatory diseases justifies the need for further study. The findings can serve as a basis for the development of new treatments.

Key words: atopic dermatitis, chronic gastroduodenitis, vitamin D, connective tissue dysplasia, mental disorders.

For reference: Davletbaeva GR. Immune disorders in children with atopic dermatitis combined with chronic diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2015; 8 (4): 56—64.

Атопический дерматит (АД) занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний в детском возрасте. В России, согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ — Институте иммунологии МЗ РФ, распространенность аллергических заболеваний составляет 15—35% [9]. В структуре аллергических заболеваний АД занимает основное место (50—75%). По результатам Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования, проведенного В.А. Ревякиной и соавт. в 2006 г., установлено, что в России распространенность АД среди детского населения составляет 10—28% [17]. Наряду с этим отмечен рост заболеваемости АД: так, в России за период 2005—2009 гг. он составил 9,66%. Следует

отметить, что 90% детей среди пациентов с АД — это дети в возрасте до 1 года [11]. По данным зарубежных авторов, частота АД среди детей в разных странах мира различна: в Канаде — 8,2—10,4%, в Тайване — 6,7%, в США — 8,7—18,1%, что связывают с влиянием социальных или экологических факторов [39, 50, 55].

Несмотря на повышенный интерес исследователей в сфере изучения генетических и патофизиологических аспектов АД, этиопатогенез еще полностью не ясен.

Одним из важнейших этиологических факторов развития АД является нарушение эпидермального барьера. Как известно, эпидермис состоит из 4 слоев клеток: базального, шиповатого, гранулярного и рого-

вого. Эпидермальный барьер формируется в нижних участках рогового слоя (РС) и представляет собой цепочку корнеоцитов (кератиноцитов, находящихся в терминальной стадии дифференцировки), связанных между собой при помощи корнеодесмосом. Корнеоциты содержат естественный увлажняющий фактор (ЕУФ), образующийся из профилагрина, который позволяет поддерживать увлажненность кожи. Водостойкий слой липидных пластов обволакивает корнеоциты, предотвращая потерю воды и препятствуя проницаемости эпидермального барьера. Целостность корнеодесмосом зависит от функционирования протеаз. Баланс между экспрессией и активностью протеаз (КЛК7, SCCE) и ингибиторов протеаз (LEKTI и цистатина А) определяет скорость слушивания корнеоцитов и таким образом толщину барьера. Повышенная активность разрушающих структурные компоненты протеаз в эпидермисе, дополняемая экзогенными протеазами, продуцируемыми, например, клещами домашней пыли и золотистым стафилококком, облегчает разрушение корнеодесмосом. В коже здорового человека ингибитор протеаз цистатин А секретируется в пот и выделяется на поверхность кожи, образуя защитный слой. Экзогенные протеазы ингибируются этим защитным слоем цистатина А и, как следствие, не могут повредить корнеодесмосомы. При АД нарушенная экспрессия цистатина А приводит к недостаточной эффективности барьера, защищающего от действия экзогенных протеаз, что приводит к нарушению эпидермального барьера и увеличению его проницаемости для потенциальных аллергенов. Находящиеся в дерме дендритные клетки фагоцитируют эти аллергены и презентуют их Т-хелперам (CD4+), что приводит к их рекрутингу. Активированные дендритные клетки и экспрессируемый Т-хелперами IL-4 вызывают смену типа Т-хелперов с Th1 на Th2 с последующим выделением провоспалительных цитокинов и повышением уровня сывороточного IgE. Клинически результатом данного типа иммунного ответа является развитие атопии и астмы [56].

Немаловажное значение в обеспечении оптимальной барьерной функции имеет pH кожи. Градиент pH, имеющийся в разных слоях эпидермиса, очень важен для регулирования процессов десквамации и генерирования ламеллярного матрикса. При повышении pH наблюдается нарушение эпидермального барьера. Данный процесс происходит в результате блокирования либо секреторной фосфолипазы A2, либо энергозависимого натрий-протонного насоса, при этом данные нарушения могут быть скорректированы посредством одновременного воздействия на кожу ингибитора протеаз и кислотного буфера [25, 36]. Следует отметить, что у страдающих АД и схожими состояниями пациентов pH кожи значительно повышен по сравнению со здоровыми лицами из контрольных групп. По данным зарубежных авторов, у пациентов с активным течением АД значение pH выше, чем у тех, у кого данный дерматоз протекает бессимптомно [34]. Следовательно, указанное повышение pH будет приводить к задержке восстановления эпидермального барьера и к меньшей мере его устойчивости к воздействию повреждающих факто-

ров [35]. На модели трансгенных мышей с нокаутом определенных генов удалось установить важность нескольких адгезивных белков для построения функциональных десмосом и поддержания функциональности эпидермального барьера. У мышей, лишенных десмоколлина 1, отмечается шелушащийся и хрупкий эпидермис с признаками акантоза в зернистом слое [31]. У лишенных десмоплакина наблюдается уменьшение количества десмосом и выраженное снижение прочности эпидермального барьера [37]. Таким образом, мутации генов, кодирующих адгезивные белки, которые нарушают способность этих белков поддерживать целостность кожного барьера, также играют роль в патогенезе АД.

Особенно важным белком в обеспечении целостности эпидермального барьера является филаггрин, белок-предшественник которого — профилаггрин. Филаггрин перекрестно связывается с кератиновыми промежуточными филламентами, вызывая их агрегацию в макрофибриллы. Продукты деструкции филаггина играют роль в поддержании pH кожи. Профилаггрин кодируется геном FLG, расположенным на хромосоме 1q21. По мнению авторов, существует связь между мутацией гена филаггина и развитием воспаления при АД [3]. В связи с нарушением эпидермального барьера в кератиноцитах активируются белки NLR3, нуклеотидсвязанные олигомеризацион-домены, что приводит к высвобождению IL-1 β и IL-18 — цитокинов фазы обострения АД [15]. Существует ряд работ зарубежных авторов, посвященных изучению взаимосвязи мутации филаггина и спектра сенсibilизации. Установлено, что сочетание мутации филаггина и сенсibilизации к аллергенам эпителия кошки увеличивает риск развития АД в раннем возрасте ($p \leq 0,0001$) [27]. При наличии мутации R501X и 2282de14 возрастает риск персистирующего и тяжелого течения АД у лиц с сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли, пыльцы луговых трав, эпидермиса кошки [38].

Клещи домашней пыли являются источником более 30 различных протеинов, которые могут индуцировать IgE-опосредованный ответ [52]. Некоторые из этих протеинов обладают способностью расщеплять белки межклеточной адгезии и повышать проницаемость легких [57]. Кожные пробы показали, что протеины клещей домашней пыли Der p1 и Der p2, обладающих протеолитической активностью, могут вызывать раздражающий эффект или не IgE-опосредованные иммунные реакции. Таким образом, данные протеины способны оказывать раздражающее действие или индуцировать иммунный ответ непосредственно за счет протеолитической активности [32]. Jeong et al. (2008) продемонстрировали, что протеолитически активные аллергены клещей домашней пыли и тараканов способствуют нарушению эпидермального барьера и активации рецепторов PAR2, что приводит к увеличению проникновения в кожу аллергенов и развитию зуда. Уровень IgE, специфичного к аллергенам клещей домашней пыли, в значительной степени коррелирует с показателем SCORAD [41].

Основными антигенпрезентирующими клетками являются клетки Лангерганса, на поверхности

которых обнаружены два типа рецепторов для IgE (FCεRI, FCεRII). N. Novak et al. (2003) установили, что сдвиг реакции иммунной системы в сторону Th2-иммунного ответа сопровождается гиперпродукцией IL-4, IL-5, индуцирующий синтез CD40 В-лимфоцитами специфических и активирующих тканевые базофилы и эозинофилы цитокинов, подавляя Th1-иммунный ответ. В связи с этим ингибируется адекватная реакция организма на микробные антигены, снижается активность натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов и снижается синтез IgE [47].

Длительная стимуляция антигенами является основой персистенции симптомов кожного процесса при АД. При повторном поступлении антигена происходит активация тучной клетки с высвобождением медиаторов — гистамина, серотонина и кининов, обуславливающих развитие ранней фазы аллергического ответа, клинически проявляющегося интенсивным зудом, гиперемией, высыпаниями на коже [1, 12, 54]. Под воздействием медиаторов острой фазы в эпидермис поступают дендритные клетки, которые, запуская иммунный ответ по Th1-пути, способствуют гиперпродукции INFγ, IL-2, IL-12. При расчесывании кожи усиливается повреждение кератиноцитов, тучных клеток и IgE-несущих макрофагов, вследствие чего высвобождаются IL-1, TNF-α, фактор активации тромбоцитов, лейкотриенов и других медиаторов, которые поддерживают воспаление [46, 51, 54].

В настоящее время появляется все больше данных о роли Т-регуляторных клеток (Т-reg) в иммунном ответе при АД. Т-reg регулируют баланс Th1/Th2, смещая иммунный ответ по Th1-пути, тем самым предотвращая развитие аллергии. Выделены субпопуляции естественных Т-reg с фенотипом CD4+CD25+ (α-цепь рецептора IL-2) и индуцибельных IL-10-продуцирующих Т-reg. Естественные Т-reg формируются в основном в тимусе в процессе нормальной дифференцировки и составляют от 5 до 10% периферических CD4+-Т-клеток у здоровых людей и мышей. Индуцибельные Т-reg представляют собой активированные клетки периферической крови, которые экспрессируют на своей поверхности рецепторы к α-цепи IL-2 (CD25+) и обозначаются как Tr1 и Tr2 (Th3). Они функционально не реактивны, активируются при контакте с антигеном на периферии и оказывают ингибирующее действие, синтезируя иммуносупрессорные цитокины IL-10 и TGF-β [13, 20]. Исследования последних лет позволили установить, что естественные Т-reg экспрессируют на поверхности дифференцировочные маркеры: CD5, CD4+CD25+, FOXP3+, CTLA-4, CD4+CD45RB^{low}, CD8+, CD45, CD45RA, CD45R0 и др. [23]. В субпопуляции естественных Т-reg супрессорную функцию выполняют клетки CD25+ (CD4+CD25^{high}-клетки). К моменту рождения человека их количество составляет около 2—3% от всего количества CD4+-клеток [24]. В исследовании Y. Ito et al. (2009) установлено повышение CD4+CD25+FOXP3+-Т-reg в периферической крови больных АД и корреляция с индексом SCORAD и эозинофилией крови [40]. Однако в исследовании A. Szegedi et al. (2009) значимых измене-

ний уровня CD4+CD25^{high}FOXP3 в периферической крови не получено, но при гистоморфологическом исследовании образцов кожи больных АД выявлено повышение уровня CD4+CD25^{high}FOXP3, особенно в местах скопления дендритных клеток [24].

Доказано, что дисбаланс иммунорегуляторных механизмов у лиц с генетически детерминированной предрасположенностью к развитию atopических заболеваний приводит к избирательному апоптозу Th1-лимфоцитов и первичному нарастанию Th2-лимфоцитов. В острую фазу АД продуцируются IL-4 и IL-13, что в свою очередь стимулирует синтез специфических IgE-антител и IL-5, который способствует созреванию эозинофилов и их выходу из костного мозга. При хроническом течении АД преимущественно преобладают активированные Th1-лимфоциты, экспрессирующие мРНК для медиаторов, таких как γ-ИНФ и IL-12 [18].

В результате снижения иммунитета и нарушения целостности кожи повышается восприимчивость к вирусным и грибковым инфекциям. В патогенезе грибковых инфекций ключевым моментом является несостоятельность клеточного иммунитета. Л.А. Хаертдиновой и соавт. (2012) проведено исследование иммунных нарушений у детей с АД, осложненным вторичной кандидозной инфекцией. В результате показано достоверное снижение относительного ($p \leq 0,01$), абсолютного количества CD3+Т-лимфоцитов ($p \leq 0,05$), CD4+Т-лимфоцитов ($p \leq 0,001$) и соотношения CD4+/CD8+ ($p \leq 0,001$), что свидетельствует о депрессии клеточного звена иммунитета. Изучение показателей гуморального звена выявило достоверное повышение уровня Ig M ($p \leq 0,05$) и количества ЦИК ($p \leq 0,05$). Установлено достоверное снижение ФЧ ($p < 0,01$) и ФИ ($p < 0,001$), повышение спонтанного НСТ-теста ($p < 0,01$) и снижение индуцированного НСТ-теста ($p < 0,001$). Данные нарушения расценены автором как вторичная иммунная недостаточность, требующая назначения иммуностропной терапии [21].

Следует отметить, что у детей с АД отмечается повышение сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, что приводит к развитию других форм atopических аллергических заболеваний — аллергического ринита и atopической бронхиальной астмы. Механизмы развития АД и респираторных проявлений atopии принципиально схожи: в обоих случаях наблюдается локальная гиперсекреция IL-4, IL-5, повреждение эпителия вследствие аллергического воспаления. При АД повреждаются кератиноциты, при респираторных проявлениях atopии — респираторный эпителий, в результате высвобождаются провоспалительные цитокины и запускается аллергическое воспаление ткани. АД и респираторные проявления atopии — симптомы одного и того же процесса у лиц с тяжелым atopическим синдромом. Данный факт требует более детального обследования пациентов с тяжелым atopическим синдромом [14].

Зарубежными и отечественными исследователями активно изучается влияние витамина D на увеличение распространенности atopических заболеваний. В экспериментальных краткосроч-

ных исследованиях на животных, страдающих бронхиальной астмой, установлена активация Th2-иммунного ответа, в то время как Th1-иммунный ответ подавлен [26, 28, 29, 42]. Peroni et al. (2011) обнаружили взаимосвязь между дефицитом витамина D и степенью тяжести АД: у пациентов с легкой формой заболевания по сравнению с умеренной или тяжелой сывороточные уровни кальцидиола были достоверно выше [48]. Однако Chiu et al. (2013), обследовав 94 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, не выявили статистически значимую корреляцию между витамином D и течением АД. Amestepani et al. (2012) проведено рандомизированное двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, в которое были включены 30 пациентов (в возрасте от 14 лет и старше), ежедневно получавших витамин D в дозе 1600 МЕ, и 30 пациентов, принимавших плацебо. Через 2 мес, независимо от исходной степени тяжести АД, в группе получавших витамин D отмечалось значительное улучшение по сравнению с группой плацебо. Сывороточные уровни витамина D в группе, получавших в терапии витамин D, достоверно повысились по сравнению с показателями до лечения ($p=0,001$). Результаты исследования показывают, что прием витамина D улучшает течение АД [29].

Таким образом, вопрос влияния витамина D на развитие аллергических заболеваний и терапевтической роли добавок витамина D при АД остается весьма актуальным, в связи с чем сохраняется интерес многих исследователей.

Дети, страдающие АД, отличаются склонностью к возникновению инфекционных и иммуновоспалительных заболеваний. У них обнаруживается расстройство обменных процессов и дисбаланс витаминов, изменения гематологических показателей, нарушения со стороны нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем. Наличие сочетанной патологии у пациента осложняет диагностический поиск и определяет трудности выбора терапии. Изучению особенностей сочетанного течения атопического дерматита с воспалительными заболеваниями посвящено большое количество работ. Однако полученные данные не дают основания для формулирования концепции решения проблемы.

Взаимосвязь патологии желудочно-кишечного тракта и АД широко изучена. Установлено, что у детей с АД достоверно чаще выявляются воспалительные изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта. Более того, результаты исследований свидетельствуют о четкой корреляции между хроническим воспалением верхнего отдела пищеварительного тракта и степенью тяжести АД, формированием устойчивых к терапии форм заболевания [7].

М.М. Горюновой и соавт. (2010) активно изучалась роль вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в развитии хронического гастроуденита у детей с атопическими заболеваниями. Установлено, что в 77,5% случаев этиологическими факторами хронического гастроуденита у детей с атопическим дерматитом являются *Helicobacter pylori*, в 55,0% — лямблии, в

59,5% — вирус Эпштейна — Барр. Проведенные гистоморфологические исследования биоптатов слизистой пищевода у детей с сочетанным течением хронического гастроуденита и АД, показали наличие эозинофильной инфильтрации с участками Т-клеточной активации в слизистом и подслизистом слоях, гипертрофию папиллярной и базальной зоны [22]. В биоптатах антрального отдела желудка у детей обнаружен более выраженный отек, нейтрофильная инфильтрация и кровоизлияния [5]. Зарубежными авторами также установлено, что у детей с гистологически подтвержденным эозинофильным воспалением ЖКТ имел место отягощенный аллергологический анамнез [43].

В исследовании Е.А. Галовой, Н.Е. Сазановой (2010) установлено, что у детей дошкольного возраста, страдающих хроническим гастроуденитом, ассоциированным с *H. pylori*, в натощаковой порции желудочного сока повышаются уровни IL-1 β и TNF- α , в то время как при сочетанном течении хронического гастроуденита и пищевой аллергии увеличиваются уровни IL-1 β и IL-4 [4].

Результаты исследований, направленных на изучение роли микрофлоры кишечника в развитии АД, неоднозначны. Так, Koala et al. (2006) считают, что нарушение состава кишечной микрофлоры является первичным по отношению к развитию аллергических заболеваний: колонизация *C. difficile*, *E. coli*, *S. aureus* у детей в течение первого месяца жизни повышала вероятность развития АД с последующим переходом в аллергический ринит и бронхиальную астму. У детей, колонизированных бифидо- и лактобактериями, аллергические заболевания не наблюдались [8, 45]. По данным С.К. Dotterud et al. (2010), применение пробиотиков женщинами в пренатальном периоде снижает риск развития аллергических заболеваний у детей. Наличие в грудном молоке трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IgA предотвращает развитие аллергических заболеваний у ребенка [33, 49].

В то же время Л.К. Знаменская (2013) в исследованиях состава кишечной микрофлоры у пациентов с АД, в зависимости от степени тяжести заболевания выявила, что тяжелое течение АД ассоциируется с достоверным повышением уровня золотистого стафилококка [(5,58 \pm 0,37) КОЕ/г] и снижением уровня бифидобактерий [(5,5 \pm 0,34) КОЕ/г] [8].

Взаимосвязь дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и АД обусловлена сходными мультифакторными генетическими воздействиями. Ключевым звеном в патогенезе дисплазии соединительной ткани является мутация генов, кодирующих синтез коллагена, ответственного за формирование матрикса и ферментов, участвующих в фибрилlogenезе. Установлено, что у детей с сочетанным течением АД и ДСТ соотношение холестерина к фосфолипидам в мембранах эритроцитов достоверно выше (2,1 \pm 0,26; $p\leq 0,01$) по сравнению с группой с изолированным течением АД (1,2 \pm 0,18), в то время как достоверных различий с группой с изолированным течением ДСТ (1,4 \pm 0,39) не получено. Таким образом, сочетанное течение АД и ДСТ способствует выраженному нарушению микровязкости клеток крови, нарушающе-

му микроциркуляцию тканей и способствующему развитию лихеноидных форм АД. Отмечено, что у пациентов, страдающих дисплазией соединительной ткани, наиболее чаще встречаются формы АД с инфильтративными изменениями, сопровождающиеся частыми рецидивами [10].

При исследовании гормонального статуса у детей подросткового возраста, страдающих АД, установлено достоверное снижение трийодтиронина (Т3) у пациентов с АД по сравнению со здоровыми детьми ($1,281 \pm 0,05$; $p \leq 0,05$) и снижение уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), тогда как показатель свободного тироксина индекса (Т4/ТСГ) достоверно повышается [2]. Полученные результаты свидетельствуют о гипофункции щитовидной железы у детей с АД. Наряду с этим установлено достоверное повышение уровня кортизола и инсулина у детей с АД ($p \leq 0,05$).

В работах зарубежных авторов выявлено существенное значение дифференцировки Th0-клеток по пути Th1- или Th2-клеток в патогенезе психических расстройств. Аналогичные результаты получены и отечественными авторами. В работах О.В. Павловой и соавт. (2009) сопоставлялись иммунные нарушения у больных АД при наличии и при отсутствии у них шизотипических расстройств личности (ШРЛ). Выявлена зависимость иммунного статуса от варианта течения АД при ШРЛ, влияние ШРЛ на эффективность лечения. Сходство иммунопатогенеза заключается в преобладании Th2-иммунных реакций. Однако для ШРЛ наиболее характерно повышение уровня IgM, тогда как при АД отмечается тенденция к гипои иммуноглобулинемии по классам А, М, G. При психических расстройствах, таких как депрессия, подавляется активность катехоламинов, которые в норме тормозят Th1-реакции и стимулируют Th2-реакции. Посредством β -адренорецепторов катехоламины ингибируют продукцию IL-12, IL-1, TNF- α , INF- γ и стимулирует синтез IL-10, IL-6, сдвигая иммунный ответ в сторону Th2-клеток и способствуя развитию тревоги. Установлено, что гиперпродукция IL-2 и других провоспалительных цитокинов усиливает катаболизм L-триптофана и снижает продукцию серотонина — медиатора, регулирующего настроение [16].

В ряде исследований установлена ассоциация генов атопии и нефротического синдрома с минимальными изменениями (НСМИ); у детей с нефротическим синдромом высока частота клинических проявлений атопических заболеваний [30, 44, 53, 58]. И.И. Тур и соавт. (2008) зарегистрировано повышение уровня общего IgE в 60% случаев у детей с АД и в 30% случаев у детей с НСМИ, получавших курсы преднизолонотерапии. Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей с НСМИ составила 87,5%, у детей с АД — 96% случаев. Однако статистически значимых различий клинических проявлений аллергического процесса, уровня специфического IgE, IL-4, INF γ в сыворотке крови у детей с НСМИ и АД не выявлено, что доказывает общность иммунопатологических механизмов [19].

Исследование уровня интерлейкинов в моче у детей с сочетанным течением АД и хронического

пиелонефрита (ХП) выявило достоверно значимое повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , γ -ИФН, ИЛ-4 по сравнению с показателями у детей с ХП ($p < 0,001$) и повышение уровня ИЛ-8 в моче по сравнению с показателями детей, страдающих АД ($p < 0,05$). Следовательно, у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим пиелонефритом имеются различия в содержании отдельных цитокинов в моче, что в сочетании с наличием рецидивирующего инфекционного синдрома может рассматриваться в качестве необходимости назначения иммуностропной терапии [6].

Таким образом, полученные данные о патогенезе атопического дерматита у детей с хроническими заболеваниями, в том числе воспалительными, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы с целью совершенствования методов диагностики и оптимизации терапии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор лично принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Автор не получал гонорара за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Аллергология и иммунология / А.А. Баранов, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 248 с.
2. Беляева, Л.М. Дифференциально-диагностический комплекс клинических, иммунологических и гормональных признаков у детей школьного возраста, страдающих атопическим дерматитом / Л.М. Беляева, Н.В. Микульчик // Медицинская панорама. — 2006. — № 1. — С.16—20.
3. Варламов, Е.Е. Значение филагрина в развитии атопического дерматита / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 5. — С.26—30.
4. Галова, Е.А. Новые механизмы патогенеза хронического гастроуденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты) / Е.А. Галова, Н.Е. Сазанова // Клиническая медицина. — 2010. — № 1. — С.49—55.
5. Горюнова, М.М. Особенности формирования хронического гастроуденита у детей с атопическим дерматитом / М.М. Горюнова, А.Н. Петровский, И.Ю. Мельникова // Клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С.137—140.
6. Давлетбаева, Г.Р. Рецидивирующие инфекции мочевых путей у детей с атопическим дерматитом / Г.Р. Давлетбаева // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. тр. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. — Казань, 2014. — С.132—134.
7. Денисов, М.Ю. Стратегия патогенетической терапии при заболеваниях органов пищеварения у детей с атопическими заболеваниями и оценка ее эффективности / М.Ю. Денисов, Л.Ф. Казначеева // Аллергология. — 2002. — № 3. — С.46—53.
8. Знаменская, Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания / Л.К. Знаменская // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 1, ч. 3(61). — С.80—82.
9. Ильина, Н.И. Роль аллергических заболеваний в общей клинической практике / Н.И. Ильина, Т.Г. Федоскова

- // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 14. — С.876—879.
10. Карпова, Е.Б. Показатели микровязкости эритроцитов у больных atopическим дерматитом на фоне соединительнотканной дисплазии / Е.Б. Карпова, В.В. Чемоданов // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2007. — Т. 12, № 1/2. — С.91—92.
 11. Кениксфест, Ю.В. Заболеваемость atopическим дерматитом детей и подростков в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / Ю.В. Кениксфест // Вестник дерматологии и венерологии. — 2011. — № 4. — С.8—13.
 12. Atopический дерматит у детей / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Таганов [и др.] — Тверь: Триада, 2003. — 238 с.
 13. Курганова, Е.В. Генерация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека / Е.В. Курганова, Е.Я. Шевела, М.А. Тихонова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 2/3. — С.173—180.
 14. Маршалкина, Т.В. Уровень IL-2 и IL-4 у детей с хроническими obstructивными заболеваниями легких / Т.В. Маршалкина, К.С. Ормантаев, Н.Н. Беляев // Медицинская иммунология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С.179.
 15. Мачарадзе, Д.Ш. Atopический дерматит: некоторые особенности диагностики / Д.Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. — 2012. — № 2. — С.35—44.
 16. Павлова, О.В. Новые аспекты патогенеза atopического дерматита: психонейроиммунные взаимодействия / О.В. Павлова, Ю.К. Скрипкин // Вестник дерматологии и венерологии. — 2009. — № 1. — С.38—41.
 17. Ревякина, В.А. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования atopического дерматита у детей / В.А. Ревякина, Л.М. Огородова, И.Л. Деев [и др.] // Аллергология. — 2006. — № 1. — С.3—9.
 18. Сенцова, Т.Б. Особенности цитокинового статуса у детей раннего возраста с atopическим дерматитом / Т.Б. Сенцова, С.Н. Денисова, М.Ю. Белицкая // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 6. — С.33—41.
 19. Тур, И.И. Сравнительное исследование IgE-антител, IFN- γ и IL-4 у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и atopическим дерматитом / И.И. Тур, Н.Д. Савенкова, П.Г. Назаров [и др.] // Нефрология. — 2007. — № 4. — С.69—74.
 20. Фрейдлин, И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции / И.С. Фрейдлин // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С.347—354.
 21. Хаертдинова, Л.А. Иммунологические нарушения у детей, страдающих atopическим дерматитом, осложненным вторичной кандидозной инфекцией / Л.А. Хаертдинова, Т.Г. Маланичева // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 7(1). — С.211—214.
 22. Шумилов, П.В. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина [и др.] // Практическая медицина. — 2010. — № 3. — С.16—25.
 23. Ярилин, А.А. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. — 2006. — № 3. — С.176—188.
 24. Baecher-Allan, C. Functional analyses of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+CD25+T cells / C. Baecher-Allan, E. Wolf, D.A. Hafler // Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 115. — P.10—18.
 25. Behne, M.J. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostatis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging / M.J. Behne, J.W. Meyer [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P.47399—47406.
 26. Does Vitamin D Intake During Infancy Promote the Development of Atopic Allergy / O. Bäck, K. Hans, B. Hans [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 2009. — Vol. 89. — P.28—32.
 27. Gene Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss of Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure / H. Bisgaard, A. Simpson, N.A. Colin [et al.] // PLoS Medicine. — 2008. — Vol. 5. — P.131.
 28. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis / S. Bozzetto, S. Carraro, G. Giordano [et al.] // Allergy. — 2012. — Vol. 67. — P.10—17.
 29. Carvalho, K. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies / K. Carvalho, A. Machado, I. Carvalho // An. Bras. Dermatol. — 2013. — Vol. 88(6). — P.945—953.
 30. Cho, B. Up regulation of interleukin-4 and CD-23/FsRIL in minimal change nephrotic syndrome / B. Cho, S. Joon, Y. Yang // Pediatr. Nephrol. — 1995. — Vol. 13. — P.199—204.
 31. Mice lacking desmocollin 1 show epidermal fragility accompanied by barrier defects and abnormal differentiation / M. Chidgey, C. Brakebusch, E. Gustafsson [et al.] // J. Ceii. Biol. — 2001. — Vol. 155. — P.821—832.
 32. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopический дерматит: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy / M. Deleraun, A.R. Ellingsen, K. Paludan [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 1998. — Vol. 78. — P.241—243.
 33. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial / C.K. Dotterud, O. Storro, R. Johnsen [et al.] // Br. J. Dermatol. — 2010. — Vol. 163. — P.616—623.
 34. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopический eczema and skin dryness in a population of primary school children / B. Eberlein-Konig, T. Schafer, J. Huss-Marp [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 2000. — Vol. 80. — P.188—191.
 35. Elias, P.M. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts / P.M. Elias // J. Invest. Dermatol. — 2004. — P.122.
 36. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity / J.W. Fluhr, J. Kao, M. Jain [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 117. — P.44—51.
 37. Desmoplakin is required early in development of for assembly of desmosomes and cytoskeletal linkage / G.I. Gallicano, P. Kouklis, C. Bauer [et al.] // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 143. — P.2009—2022.
 38. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study / J. Henderson, K. Northstone, S. Lee [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P.872—877.
 39. Prevalence of atopический дерматит, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007 / C.Y. Hwang, Y.J. Chen, M.W. Lin [et al.] // Acta Derm. Venereol. — 2010. — Vol. 90(6). — P.589—594.
 40. Expansion of FOXP3-positive CD4+CD25+T-cells associated with disease activity in atopический дерматит / Y. Ito, Y. Adachi, T. Makino [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2009. — Vol. 103. — P.160—165.
 41. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery / S.K. Jeong, H.J. Kim, J.K. Youm [et al.] // J. Invest Dermatol. — 2008. — Vol. 128. — P.1930—1939.
 42. Examination of correlation between vitamin d3 (25-ohd3) concentration and percentage of regulatory t lymphocytes (foxp3) in children with allergy symptoms / B. Kalicki, S. Lewicki, W. Stankiewicz [et al.] // Centr. Eur. J. Immunol. — 2013. — Vol. 38, № 1. — P.70—75.

43. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course and Response to Therapy / H.M. Ko, R.A. Morotti, O. Yershov [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, № 8. — P.1277—1285.
44. Kobayashi, Y. Association of atopic gene with minimal change nephrotic syndrome. The 12th Congress of the Association international Pediatric Nephrology 1—5 sept. 2000 / Y. Kobayashi, H. Arakawa // *Pediatr. Nephrol.* — 2001. — Vol. 16. — P.190—198.
45. Langhendries, J.P. Allergy prevention: is the game over early at birth / J.P. Langhendries // *Arch. Pediatr.* — 2001. — Vol. 8. — P.1037—1041.
46. Leung, D.Y. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis / D.Y. Leung, N. Jain, H.L. Leo // *Curr. Opin. Immunol.* — 2003. — Vol. 15. — P.634—638.
47. Novak, N. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis / N. Novak, T. Bieber, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P.128—139.
48. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children / D.G. Peroni, G.L. Piacentini, E. Cametti [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2011. — Vol. 164. — P.1078—1082.
49. Rautava, S. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants / S. Rautava, H. Arvilommi, E. Isolauri // *Pediatr. Research.* — 2006. — Vol. 60. — P.221—224.
50. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health / T.E. Shaw, G.P. Currie, C.W. Koudelka [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2011. — Vol. 131(1). — P.67—73.
51. Simon, D. Increased lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-10 production in atopic dermatitis / D. Simon, L.R. Braathen, H.U. Simon // *Br. J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 157, № 3. — P.583—586.
52. Stewart, G.A. The biochemistry of common aeroallergens / G.A. Stewart, P.J. Thompson // *Clin. Exp. Allergy.* — 1996. — Vol. 26. — P.1020—1044.
53. HLA, atopy, and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephritic syndrome / R.S. Trompeter, T.M. Barrat, R. Kay [et al.] // *Kidney Int.* — 1980. — Vol. 17. — P.113—117.
54. Vickery, B.P. Skin barrier function in atopic dermatitis / B.P. Vickery // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2007. — Vol. 19, № 1. — P.89—93.
55. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma / Y.H. Wang, K.S. Voo, B. Liu [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2010 — Vol. 25; 207(11). — P.2479—2491.
56. Werfel, T. The role of leukocytes, keratinocytes and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis / T. Werfel // *J. Invest. Dermatol.*; advance online publication. — 2009. — April (doi: 10.1038/jid2009.71).
57. Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and which increase the permeability of lung epithelium / H.L. Winton, H. Wan, M.B. Cannel [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 124. — P.1048—1059.
58. Serum IgE interleukine-2 and 4 find their soluble receptors in children with nephritic syndrome / W. Zoch-Zwierz, K. Wiercinski, K. Zwierz [et al.] // 11th Congress of IPNA, London. — 1998. — Vol. 17. — P.103.
2. Belyaeva LM, Mikulchik NV. Differential'no-diagnosticskij kompleks klinicheskikh, immunologicheskikh i gormonal'nyh priznakov u detej shkol'nogo vozrasta, stradajushhij atopicheskim dermatitom [Differential-diagnostic complex clinical, immunological and hormonal signs of school-age children with atopic dermatitis]. *Medicinskaja panorama [Medical panorama]*. 2006; 1: 16-20.
3. Varlamov EE, Pampura AN. Znachenie filaggrina v razvitii atopicheskogo dermatita [The value of filaggrin in the development of atopic dermatitis]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Allergy zhurnal]*. 2011; 5: 26-30.
4. Halovit EA, Galova EA, Sazanova NE. Novye mehanizmy formirovaniya hronicheskogo gastroduodenita u detej doskol'nogo vozrasta (immunologicheskie aspekty) [New mechanisms of pathogenesis of chronic gastroduodenitis in children of preschool age (immunological aspects)] // *Klinicheskaja medicina [Clinical medicine]*. 2010; 1: 49-55.
5. Goryunova MM, Petrovsky AN, Melnikov IY. Osobennosti formirovaniya hronicheskogo gastroduodenita u detej s atopicheskim dermatitom [Features of formation of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. *Klinicheskaja gastrojenterologija [Clinical Gastroenterology]*. 2010; 1: 137-140.
6. Davletbaeva GR. Recidivirujushhie infekcii mochevyh putej u detej s atopicheskim dermatitom [Recurrent urinary tract infections in children with atopic dermatitis]. *Sbornik nauchnyh trudov po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Problemy mediciny v sovremennyh uslovijah» [Collection of scientific papers on the results of the international scientific-practical conference «Problems of medicine in modern conditions»]*. Kazan. 2014: 132-134.
7. Denisov M, Kaznacheeva LF. Strategija patogeneticheskoy terapii pri zabojevanijah organov pishhevarenija u detej s atopicheskimi zabojevanijami i ocenka ee jeffektivnosti [Strategy pathogenetic therapy in diseases of the digestive system in children with atopic diseases and evaluation of its effectiveness]. *Allergologija [Allergology]*. 2002; 3: 46-53.
8. Znamenskaya LK. Sostojanie mikrobiocenoza kishechnika u pacientov s atopicheskim dermatitom v zavisimosti ot stepeni tjazhesti zabojevanija [Microbiocenosis bowel in patients with atopic dermatitis, depending on the severity of the disease]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik [Tauride Medical and Biological vestnik]*. 2013; 16 (1): 80-82.
9. Ilina NI, Fedoskova TG. Rol' allergicheskikh zabojevanij v obshheklinicheskoy praktike [The role of allergic diseases in general clinical practice]. *Russkij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2004; 4: 876-879.
10. Karpov EB, Chemodanov VV. Pokazateli mikrovezkosty jericitocitov u bol'nyh atopicheskim dermatitom na fone soedinitel'notkannoju displazii [Indicators microviscosity of erythrocytes in patients with atopic dermatitis during the connective tissue dysplasia]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]*. 2007; 12 (1-2): 91-92.
11. Keniksfest YuV. Zabojevaemost' atopicheskim dermatitom detej i podrostkov v Ural'skom, Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nyh okrugah [The incidence of atopic dermatitis children and adolescents in the Urals, Siberian and Far Eastern Federal Districts]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Journal of Dermatology and Venereology]*. 2011; 4: 8-13.
12. Korotkij NG, Tihomirov AA, Taganov AV et al. Atopicheskij dermatit u detej [Atopic dermatitis in children] . *Tver': Triada*. 2003: 238 p.

REFERENCES

1. Baranov AA, Haitova RM. Allergologija i immunologija [Allergology and immunology]. M: Sojuz pediatrov Rossii. 2011; 248 p.

13. Kurganova EV, Stirring EY, Tikhonov MA et al. Generacija v kul'ture in vitro i karakteristika reguljatornyh T-kletok cheloveka [The generation of an in vitro culture and characterization of regulatory T cells in human]. *Medicinskaja immunologija* [Medical immunology]. 2008; 10 (2-3): 173-180.
14. Marshalkin TV, Ormantaev KS, Belyaev NN. Uroven' IL-2 i IL-4 u detej s hronicheskimy obstruktivnymi zabolevanijami legkih [The level of IL-2 and IL-4 in children with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskaja immunologija* [Medical Immunology]. 2002; 4 (2): 179.
15. Macharadze DSh. Atopicheskiy dermatit: nekotorye osobennosti diagnostiki [Atopic dermatitis: Some features of diagnostics]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Allergy]. 2012; 2: 35-44.
16. Pavlov OV, Skripkin JK. Novye aspekty patogeneza atopicheskogo dermatita: psihonejroimmunnye vzaimodejstvija [New aspects of pathogenesis of atopic dermatitis: psihonejroimmunnye interaction]. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Journal of Dermatology and Venereology]. 2009; 1: 38-41.
17. Revyakina VA, Ogorodova LM, Deev IL et al. Rezul'taty nacional'nogo mnogocentrovogo kliniko-jepidemiologicheskogo issledovanija atopicheskogo dermatita u detej [Results of a national multicenter clinical and epidemiological study of atopic dermatitis in children]. *Allergologija* [Allergology]. 2006; 1: 3-9.
18. Sentsova TB, Denisova SN, Belitskaya MYu. Osobennosti citokinovogo statusa u detej rannego vozrasta s atopicheskim dermatitom [Features cytokine status in infants with atopic dermatitis]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Allergy]. 2011; 6: 33-41.
19. Tour II, Savenkova ND, Nazarov PG et al. Sravnitel'noe issledovanie IgE-antitel, IFN- γ i IL-4 u detej s nefroticheskim sindromom s minimal'nymi izmenenijami i atopicheskim dermatitom [A comparative study of IgE-antibodies, IFN- γ and IL-4 in children with nephrotic syndrome with minimal changes and atopic dermatitis]. *Nefrologija* [Nephrology]. 2007; 4: 69-74.
20. Freidlin IS. Reguljatornye T-kletki: proishozhdenie i funkcii [Regulatory T cells: Human O-set and function]. *Medicinskaja immunologija* [Medical immunology]. 2005; 7 (4): 347-354.
21. Haertdinova LA, Malanicheva TG. Immunologicheskie narushenija u detej, stradajushih atopicheskim dermatitom, oslozhnennym vtorichnoj kandidoznoj infekciej [Immunological disorders in children with atopic dermatitis complicated by secondary infection of Candida]. *Fundamental'nye issledovanija* [Fundamental research]. 2012; 7: 211-214.
22. Shumilov PV, Dubrovsky MI, Yudina OV et al. Jeozinofil'nye vospalitel'nye zabolevanija zheludochno-kishechnogo trakta i pishhevaja allergija u detej [Eozinofilnye inflammatory disease of the gastrointestinal tract and food allergies in children]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine]. 2010; 3: 16-25.
23. Yarilin AA, Donetskova AD. Estestvennye reguljatornye T-kletki i faktor FOXP3 [Natural regulatory T cells and factor FOXP3]. *Immunologija* [Immunology]. 2006; 3: 176-188.
24. Baecher-Allan C, Wolf E, Hafler DA. Functional analyses of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+CD25+T cells. *Clin. Immunol.* 2005; 115: 10—18.
25. Behne MJ, Meyer JW et al. NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostatis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging. *J Biol Chem.* 2002; 277: 47399-47406.
26. Bäck O, Hans K, Hans B et al. Does Vitamin D Intake During Infancy Promote the Development of Atopic Allergy. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89: 28–32.
27. Bisgaard H, Simpson A, Colin NA 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; 5: 131.
28. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy.* 2012; 67: 10-17.
29. Carvalho K, Machado A, Carvalho I. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol.* 2013; 88 (6): 945-953.
30. Cho B, Joon S, Yang Y. Up regulation of interleukin-4 and CD-23/FsRIL in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1995; 13: 199-204.
31. Chidgey M, Brakebusch C, Gustafsson E et al. Mice lacking desmocollin 1 show epidermal fragility accompanied by barrier defects and abnormal differentiation. *J Ceii Biol.* 2001; 155: 821-832.
32. Deleraun M, Ellingsen AR, Paludan K et al. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm Venerol.* 1998; 78: 241-243.
33. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R et al. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163: 616-623.
34. Eberlein-Konig B, Schafer T, Huss-Marp J et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venerol.* 2000; 80: 188-191.
35. Elias PM. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *J Invest Dermatol.* 2004; 122 p.
36. Fluhr JW, Kao J, Jain M et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 44-51.
37. Gallicano GI, Kouklis P, Bauer C et al. Desmoplakin is required early in development of for assembly of desmosomes and cytoskeletal linkage. *J Cell Biol.* 1998; 143: 2009-2022.
38. Henderson J, Northstone K, Lee S et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 872-877.
39. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta DermVenereol.* 2010; 90 (6): 589-594.
40. Ito Y, Adachi Y, Makino T et al. Expansion of FOXP3-positive CD4+CD25+ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 160—165.
41. Jeong SK, Kim HJ, Youm JK et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1930-1939.
42. Kalicki B, Lewicki S, Stankiewicz W et al. Examination of correlation between vitamin d3 (25-ohd3) concentration and percentage of regulatory t lymphocytes (foxp3) in children with allergy symptoms. *Centr eur j immunol.* 2013; 38 (1): 70-75.
43. Ko HM, Morotti RA, Yershov O et al. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course and Response to Therapy. *J Gastroenterol.* 2014; 109 (8): 1277-1285.
44. Kobayashi Y, Arakawa H. Association of atopic gene with minimal change nephrotic syndrome — The 12

- th Congress of the Association international Pediatric Nephrology 1-5 sept. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16: 190-198.
45. Langhendries JP. Allergy prevention: is the game over early at birth. *Arch. Pediatr.* 2001; 8: 1037-1041.
 46. Leung DY, Jain N, Leo HL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* 2003; 15: 634—638.
 47. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 128-139.
 48. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1078—1082.
 49. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr. Research.* 2006; 60: 221—224.
 50. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011; 131 (1): 67-73.
 51. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Increased lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-10 production in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2007; 157 (3): 583—586.
 52. Stewart GA, Thompson PJ. The biochemistry of common aeroallergens. *Clin Exp Allergy.* 1996; 26: 1020-1044.
 53. Trompeter RS, Barrat TM, Kay R et al. HLA, atopy, and cyclophosphamide in steroid-responsive childhood nephritic syndrome. *Kidney Int.* 1980; 17: 113-117.
 54. Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin. Pediatr.* 2007; 19 (1): 89-93.
 55. Wang YH, Voo KS, Liu B et al. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med.* 2010; 207 (11): 2479-2491.
 56. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*; advance online publication. 2009 April (doi: 10.1038/jid2009.71).
 57. Winton HL, Wan H, Cannel MB et al. Class specific inhibition of house dust mite proteinases which cleave cell adhesion, induce cell death and which increase the permeability of lung epithelium. *Br J Pharmacol.* 1998; 124: 1048-1059.
 58. Zoch-Zwierz W, Wiercinski K, Zwierz K et al. Serum Ig E interleukine-2 and 4 and their soluble receptors in children with nephritic syndrome. *Abstr. 11. th Congress of IPNA London.* 1998; 17: 103.

© Е. М. Майорова, А.Ф. Гарипова, 2015

УДК 616.8-009.831:616.379-008.64(048.8)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ СОГЛАСНО ПОСЛЕДНИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

МАЙОРОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия, тел/факс (843)-236-21-70, e-mail: lena2912@list.ru
ГАРИПОВА АЛСУ ФАРИТОВНА, ассистент кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия, тел/факс (843)-236-21-70, e-mail: garalsu@bk.ru

Реферат. Цель исследования — анализ данных литературы по диагностике и лечению ком при сахарном диабете, соответствующих последним рекомендациям и алгоритмам ведения больных сахарным диабетом. **Материал и методы.** Проведен обзор гипергликемической гиперкетонемической, гипергликемической неацидотической гиперосмолярной и гипогликемической комы. **Результаты и их обсуждение.** Описана этиология, механизмы и стадии развития данных состояний. Описаны жалобы, клиническая картина, лабораторные данные больных с гиперкетонемической прекомой. Представлена клиническая картина больных с диабетической комой. Раскрываются вопросы их лабораторной диагностики. Особое внимание уделяется лечению пациентов в коме согласно последним рекомендациям и алгоритмам ведения больных сахарным диабетом. **Выводы.** Представление о диагностике и лечении диабетических ком претерпевает постоянные изменения, поэтому особое значение приобретает обзор и анализ новых рекомендаций и алгоритмов ведения пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемическая гиперкетонемическая кома, гипергликемическая неацидотическая гиперосмолярная кома, гипогликемическая кома.

Для ссылки: Майорова, Е.М. Диагностика и лечение ком при сахарном диабете согласно последним рекомендациям ведения больных сахарным диабетом / Е.М. Майорова, А.Ф. Гарипова // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. 8, вып. 4. — С. 64—68.

DIAGNOSIS AND TREATMENT THE DIABETIC COMAS ACCORDING TO RECENT RECOMMENDATIONS OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

MAIOROVA ELENA M., C. Med. Sci., associate professor of the Department of therapy of Kazan State Medical Academy, tel. (843)-236-21-70, e-mail: lena2912@list.ru

GARIPOVA ALSU F., assistant of professor of the Department of therapy of Kazan State Medical Academy, tel. (843)-236-21-70, e-mail: garalsu@bk.ru

Abstract. The aim of research — analysis of the diagnostic and treatment of diabetes mellitus comas according to the latest guidelines and algorithms for the management of patients with diabetes mellitus. **Material and methods.** We reviewed diabetic ketoacidosis, hyperosmolar nonketotic and hypoglycemic comas. **Results and discussion.** We