

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-056.3

© А.Н. Пампура, А.А. Чусляева, 2014

А.Н. Пампура, А.А. Чусляева
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ
 АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**

ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, г. Москва

Атопический дерматит (АтД) является широко распространенным заболеванием у детей. Острота проблемы АтД в педиатрии обусловлена увеличением частоты развития тяжелых форм АтД, резистентных к стандартной терапии, значительно ухудшающих качество жизни пациента и его семьи и приводящих к снижению социальной адаптации и инвалидизации ребенка. Выявление биомаркеров, обладающих прогностической ценностью при диагностике течения заболевания, ответе на проводимую терапию и развитии атопического марша, позволят идентифицировать подгруппы пациентов, у которых определенная терапия будет предпочтительней, что, в конечном счете, приведет к существенному улучшению контроля над болезнью. Учитывая значимую роль пищевой аллергии у детей с АтД, остро стоит вопрос диетотерапии, особенно у детей раннего возраста при наличии тяжелых реакций к белкам коровьего молока, множественной непереносимости пищевых белков. Выявление патогенетических особенностей у конкретного ребенка, а также комплексный подход к терапии позволят повысить эффективность терапии АтД у детей.

Ключевые слова: атопический дерматит, терапия, дети.

A.N. Pampura, A.A. Chuslyeva

MODERN APPROACHES TO THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS AT CHILDREN

Atopic dermatitis (ATD) is a widespread disease at children. Sharpness of a problem of ATD in pediatrics is caused by an increase in frequency of development of the ATD heavy forms, resistant to standard therapy, considerably worsening quality of life of the patient and his family, leading to decrease in social adaptation and an invalidization of the child. Identification of biomarkers possessing predictive value in diagnostics of a course of the disease, response to carried-out therapy and development of atopic march will allow to identify subgroups of patients at which a certain therapy will be more preferable that, finally, will lead to significant improvement of control over an illness. Considering a significant role of food allergy at children with ATD, a question of diet therapy is rather acute, especially at children of early age in the presence of heavy reactions to proteins of cow milk, multiple intolerance of food proteins. Detection of pathogenetic features at a particular child and an integrated approach to therapy will allow to increase efficiency of therapy of ATD at children.

Key words: atopic dermatitis, therapy, children.

Атопический дерматит (АтД) является широко распространенным заболеванием у детей. По данным эпидемиологических исследований, в разных странах атопическим дерматитом страдают от 10 до 20% детей [1]. Острота проблемы АтД в педиатрии обусловлена ранним началом заболевания, быстротой развития хронических форм. Приблизительно у 85% пациентов проявления атопического дерматита начинаются в раннем детском возрасте, у 70% больных тяжелыми формами АтД в дальнейшем развиваются бронхиальная астма или аллергический ринит [2-4].

В основе патогенеза АтД лежат генетически детерминированные особенности иммунного ответа. К числу наиболее значимых иммунологических нарушений при АтД относятся дисбаланс Th1- и Th2- клеток, повышенную дегрануляцию тучных клеток и измененную антигенпрезентирующую активность клеток Лангерганса.

Последние исследования сконцентрировались на выявлении геномных и других биомаркеров, обладающих прогностической ценностью при диагностике течения заболевания, ответе на проводимую терапию и развитии атопического марша. Биомаркеры позволяют

идентифицировать подгруппы пациентов, у которых определенная терапия будет предпочтительней, что, в конечном счете, приведет к существенному улучшению контроля над болезнью. Одной из проблем выявления биомаркера при АтД является идентификация из массы данных наиболее информативного биомаркера. Выделяют 6 типов биомаркеров для АтД, такие как: биомаркер скрининг/риск, диагностический, биомаркер тяжести АтД, прогностический, предиктивный, фармацевтически-динамический [5]. Так, предполагают, что геномный маркер филаггрин может быть надежным скрининг-маркером ранней манифестации и тяжелых форм АтД у детей [6]. Также филаггрин может являться и важным прогностическим маркером развития атопического марша у детей в раннем возрасте, поскольку нулевая мутация филаггрина выявлена у пациентов с АтД и бронхиальной астмой [7,8]. Однако необходимы дополнительные исследования. Наиболее широко исследованы биомаркеры тяжести АтД. По результатам проведенных исследований наиболее высокая корреляция отмечена между показателем степени выраженности клинических симптомов (индекс SCORAD) и уровнем

ИЛ-16, эозинофильного катионного протеина и макрофагального хемокина (MDC) [9]. По данным литературы, тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC) и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) также относятся к маркерам тяжести АтД [10]. Следует отметить, что один и тот же биомаркер может относиться к разным типам биомаркеров. Так, MDC является биомаркером тяжести АтД, а также в качестве потенциального маркера прогноза течения заболевания [11].

Известно, что при АтД имеется дисбаланс Т-клеток с преобладанием Т-хелперов 2-го типа, в связи с чем общий IgE выделили как биомаркер диагностики пациентов с IgE- и не IgE- опосредованными реакциями, лежащими в основе развития АтД [12].

Важным фактором в патогенезе АтД являются генетически детерминированные нарушения функции кожного барьера. Эпидермальный барьер состоит из корнеоцитов и системы липидных пластов (церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты), заполняющих промежутки между корнеоцитами и сохраняющих целостность рогового слоя, что препятствует потере воды и защищает от воздействия патогенных факторов. Липидные структуры кожи, участвующие в построении и регуляции функции эпидермального барьера, обладают мощным антимикробным действием. Кислая среда (рН ~ 5,5) на поверхности кожи благоприятствует синтезу липидов, препятствует ее заселению патогенными микроорганизмами. Повышение рН кожи часто сочетается с изменением микробиоценоза на поверхности тела. Изменение проницаемости и рН поверхности кожи способствуют развитию вторичной инфекции, и наоборот, последняя еще больше нарушает барьерные функции кожи [13,14]. Колонизация кожи золотистым стафилококком часто приводит к осложнению АтД вторичной инфекцией, а суперантигенпродуцирующие штаммы способствуют развитию сенсибилизации к стафилококковым энтеротоксинам, что вызывает развитие тяжелых форм АтД [15]. Кроме того, пациенты с атопическим дерматитом подвержены кожным инфекциям: контагиозный моллюск, герпес-вирусная инфекция, грибковое поражение. Нарушение барьера кожи повышает чувствительность организма к аллергенам, что приводит к развитию IgE-опосредованной сенсибилизации [16,17].

В последние года появились сообщения о наличии биомаркеров дисфункции эпидермального барьера, возникающей в результате генетических нарушений (мутации гена

филагтрина) и воспаления. Естественный увлажняющий фактор (NMF) содержит натриевую соль пирролидоновой карбоновой кислоты (NaPCA) и уроганиновую кислоту (UcA), которые снижены при мутациях гена филагтрина [18] и связаны с тяжестью клинических проявлений АтД [19]. Таким образом, оценка концентрации данных соединений может использоваться в качестве показателя дисфункции эпидермального барьера в доклиническую и клиническую фазы АтД. Поскольку на фоне лечения изменяется интенсивность воспалительного процесса в коже, эти биомаркеры можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии. В этом аспекте и рН кожи также может представляться важным биомаркером.

К специфическим факторам, вызывающим обострения АтД, относят пищевые и аэроаллергены, а также аллергены некоторых бактерий и грибов. Большинство исследователей выделяют три пищевых продукта, сенсибилизация к аллергенам которых наиболее часто встречается у детей с атопическим дерматитом: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница [20].

К настоящему времени накоплен огромный положительный опыт диетотерапии у детей с АтД. Наиболее остро вопрос диетотерапии стоит у детей раннего возраста с гиперчувствительностью к белкам коровьего молока. В этом случае диетические рекомендации основываются на полном исключении причинно-значимого продукта; если ребенок находится на грудном или смешанном вскармливании, то из диеты матери исключаются продукты, содержащие причинно-значимые аллергены; при невозможности грудного вскармливания возможно использование гипоаллергенных смесей с высокой степенью гидролиза. Отсутствие положительной динамики диетотерапии высокогидролизной смесью в течение 2-4 недель является показанием для назначения аминокислотных смесей (Неокейт, Нутрилон Аминокислоты). При наличии у ребенка одного и более **тяжелых симптомов пищевой аллергии** (персистирующая хроническая диарея; срыгивание/рвота; отказ от еды; энтеропатия, индуцированная пищевыми белками; экссудативный или тяжелый атопический дерматит с гипохромной/анемией; острый отек гортани или бронхообструкция; анафилаксия) диетотерапия сразу начинается с назначения аминокислотной смеси. Другой ситуацией, при которой целесообразно назначение аминокислотных смесей, является множественная не-

переносимость пищевых белков. Данный тип пищевой аллергии характеризуется наличием клинически значимой сенсibilизации к пищевым аллергенам как животного, так и растительного происхождения. У данной группы пациентов элиминация значимых пищевых аллергенов часто приводит к ограничению рациона до 1-2 продуктов, что в свою очередь может способствовать развитию нутритивных нарушений. Назначение аминокислотной смеси позволяет не только купировать обострение аллергического заболевания, но и провести коррекцию возможного дефицита макро- и микронутриентов.

Рекомендуемая длительность диетотерапии аминокислотными смесями составляет 2-4 недели, затем показаны перевод ребенка на вскармливании высокогидролизной смесью и/или введение в рацион продуктов, к которым по данным аллергологического обследования нет аллергии. Однако при наличии тяжелых реакций к белкам коровьего молока, множественной непереносимости пищевых белков длительность диетотерапии аминокислотными смесями может быть увеличена. Вместе с тем вопрос о максимальной продолжительности применения аминокислотной смеси остается открытым.

В настоящее время принят ступенчатый подход к терапии АтД. При этом на любом этапе лечения необходим тщательный уход за кожей в сочетании с элиминацией аллергенов и неспецифических триггеров [21].

Антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) уменьшают связывание гистамина с гистаминовыми рецепторами клеток – мишеней аллергической реакции, что снижает выраженность симптомов, обусловленных гистамином (отек, гиперемия, зуд). Применение антигистаминных препаратов при АтД в последнее время широко дискутируется, поскольку их противозудный эффект не был доказан крупными контролируемые исследованиями [22,23]. Вместе с тем общепринято, что использование антигистаминных препаратов показано у больных с нарушениями сна, возникающими вследствие зуда и/или при наличии сопутствующих аллергических заболеваний. Седативный и антихолинергический эффекты, создаваемые антигистаминными препаратами I поколения, в частности супрастином, могут благотворно влиять при нарушениях сна, гипервозбудимости, а также снижать гиперреактивность кожи больных АтД. Применение супрастина предпочтительно в связи с минимальным спектром нежелательных эффектов

в сравнении с другими антигистаминными препаратами I поколения – этаноламинов, фенотиазинов, пиперидинов, пиперазинов. Отличительной особенностью антигистаминных препаратов II поколения является торможение развития как ранней, так и поздней фазы аллергического воспаления, что, вероятно, может обуславливать их превентивное действие. При этом максимальная интенсивность блокирования поздней фазы аллергического воспаления, вероятно, развивается в течение достаточного длительного применения. Безусловно, очевидным плюсом некоторых антигистаминных препаратов II поколения (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин) является их противовоспалительное действие, проявляющееся, в частности, в снижении уровня ряда цитокинов и экспрессии молекул адгезии.

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) являются наиболее эффективным методом купирования обострения АтД, однако наличие побочных эффектов при их длительном применении и развитие обострения заболевания после отмены лечения ограничивают использование СГКС у детей с АтД. Парентеральное введение ГКС иногда используется для купирования тяжелого обострения АтД в дозе 1-1,5 мг/кг на ночь, длительностью 5-7 дней, что позволяет свести к минимуму побочные эффекты терапии. Перорально ГКС назначаются крайне редко – детям с тяжелым обострением АтД при недостаточной эффективности местной и парентеральной ГКС-терапии.

Мембраностабилизирующие препараты (кетотифен и препарат кромоглициевой кислоты – налкром) обладают способностью тормозить высвобождение и синтез медиаторов аллергического воспаления тучными клетками. Вероятно, показанием к назначению мембраностабилизирующих препаратов является наличие у ребенка поливалентной пищевой аллергии, особенно в случае недостаточной эффективности элиминационной диеты, а также выраженных псевдоаллергических реакций. Применение налкрома особенно эффективно при наличии сопутствующего аллергического поражения желудочно-кишечного тракта. Терапевтический эффект мембраностабилизирующих препаратов обычно развивается через 1-4 недели, при этом длительность минимального курса лечения составляет 3-4 месяца.

Циклоспорин А воздействует на транскрипцию генов, что приводит к подавлению пролиферации и активации Т-лимфоцитов, подавлению пролиферации В-лимфоцитов и

снижению цитотоксической активности натуральных киллеров. Использование циклоспорина А возможно только у больных с тяжелым течением АтД, резистентным к стандартной терапии. Циклоспорин А назначается внутрь в дозе 2,5-5 мг/кг/сутки в два приема. Длительность приема варьирует (в зависимости от клинического эффекта) и обычно составляет 6-8 недель. При необходимости терапия может быть продолжена и более длительное время.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения, воздействующим на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса и обладающим длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов. Единого экспертного мнения об эффективности АСИТ при АтД не выработано. По результатам проведенных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих эффективность АСИТ у пациентов с АтД, отмечалось статистически достоверное улучшение клинических признаков у пациентов, получивших подкожный курс АСИТ [24,25]. Кроме того, есть данные взаимосвязи эффективности сублингвальной иммунотерапии аллергеном из клеща домашней пыли со степенью тяжести АтД, оцениваемой по индексу SCORAD. Выявлено, что проведение курса АСИТ привело к значимому улучшению клинических симптомов у детей с легким и среднетяжелым АтД [26]. Таким образом, на основании полученных результатов исследований эффективности проведения иммунотерапии аллергеном из клеща домашней пыли у пациентов с АтД данный метод лечения может рассматриваться у части пациентов с АтД и сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам [27].

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС), являясь препаратами первой линии в наружной терапии АтД, оказывают выраженный клинический эффект как при остром, так и хроническом воспалении. Терапевтический эффект ТГКС обусловлен их противовоспалительным, сосудосуживающим, антиаллергическим и антипролиферативным действием. При правильном выборе лекарственного средства и терапевтической схемы удается минимизировать побочные эффекты ТГКС (атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, гипертрихоз и т.д.). Наиболее оптимальным профилем безопасности и более высокой лечебной эффективностью обладают препараты последнего поколения – нефторированные ТГКС [28].

Как известно, ТГКС подразделяют по активности на 4 класса – на слабые, умеренной силы, сильные и очень сильные. Выбор лекарственной формы определяется выраженностью воспалительного процесса в коже и необходимой глубиной воздействия. Чем активнее воспаление, тем более щадящей должна быть терапия. Различные кожные поверхности отличаются по способности к всасыванию ТГКС. Тонкая кожа век быстро заживает при использовании низкоактивных кортикостероидов, тогда как такие участки кожи, как ладони и стопы, представляют значительный барьер для пенетрации местных препаратов и требуют применения более сильных ТГКС. Интертригинозные области (подмышечная, паховая, ректальная, под молочной железой) отвечают на слабые крема. Две соприкасающиеся поверхности выполняют функцию, аналогичную окклюзионной повязке, что резко повышает пенетрацию препарата. В связи с возрастными особенностями строения кожа детей грудного и раннего возраста более чувствительна к ТГКС и стремительно отвечает на использование препаратов слабой силы. Воспаленная кожа абсорбирует местные препараты более интенсивно. Это объясняется тем, что воспаленная область быстро отвечает на лечение даже слабыми стероидами.

Альтернативным лекарственным препаратом для наружной терапии АтД, обладающим высокой противовоспалительной активностью, является **топический ингибитор кальциневрина** – такролимус, по химической структуре относящийся к классу макролидов. Механизм противовоспалительного действия такролимуса связан с блокированием эффектов внутриклеточного белка кальциневрина, который участвует в передаче внутриклеточного кальцийзависимого сигнала клетками иммунной системы, что препятствует образованию и высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО α , интерферона- γ) и пролиферации Т-лимфоцитов.

Мазь такролимуса 0,03% разрешена к применению у детей с 2-летнего возраста, у подростков с 16 лет, у взрослых применяют 0,1% мазь такролимуса. Показаниями к назначению такролимуса являются среднетяжелое и тяжелое течение атопического дерматита в случае резистентности к стандартной терапии. Использование топического ингибитора кальциневрина является предпочтительным при локализации высыпаний на тонкой коже лица, шеи, крупных складок и аногенитальной области. Обосновано применение такролимуса

не только с целью купирования обострения АтД, но и в период ремиссии заболевания в качестве противорецидивной терапии. Так, нанесение протопика (моногидрат такролимуса) в период ремиссии на области обычной локализации высыпаний 2 раза в неделю (проактивная терапия) позволяет значительно сократить частоту и тяжесть обострений атопического дерматита [29,30]. Длительность противорецидивного использования такролимуса обычно составляет 6-12 месяцев. Наиболее частые побочные эффекты такролимуса – покраснение – чувство жжения, усиление зуда, фолликулит на участках, обработанных мазью – носят транзитный характер и, как правило, разрешаются к концу первой недели лечения, и их тяжесть коррелирует с тяжестью атопического дерматита.

Терапия инфекционных осложнений атопического дерматита, особенно вызванного *St. aureus*, является одной из наиболее частых проблем у больных с АтД. Наличие клинически выраженных проявлений инфекции кожи является показанием к назначению местной антибактериальной и антисептической терапии, заключающейся в назначении таких препаратов, как мупироцин, 1-2% растворы анилиновых красителей, примочек с 2% раствором фурациллина, 2-4% паст и мазей с антибиотиками. При наличии распространенных пустулезных высыпаний, локализации элементов пиодермии на лице, общих нарушениях (лихорадка, лимфоаденопатия, изменения гемограммы), а также при недостаточной эффективности наружной антибактериальной терапии целесообразно назначение системных антибиотиков. Грибковые инфекции также могут осложнять течение АтД и вносить определенный вклад в активность заболевания. Необходимо учитывать определенную вероятность развития сенсibilизации к грибковым аллергенам, в частности к *Malassezia furfur*, которая является одним из факторов, способствующих упорному течению сочетанного АтД, особенно при локализации высыпаний на лице и шее. В данной ситуации

показано наружное использование противогрибковых препаратов. При сочетании бактериальной и грибковой инфекций, а также выраженной воспалительной реакции кожи целесообразно назначение комбинированных препаратов, содержащих в своем составе ТГКС и противомикробные компоненты.

Одной из составляющих повышенной чувствительности больных атопическим дерматитом к различным инфекционным агентам является недостаточная выработка антимикробных пептидов, в частности кахелицидина LL-37 [31]. Этот факт рассматривается в качестве одного из центральных звеньев патогенеза атопического дерматита. Таким образом, нарушение продукции антимикробных пептидов (АМП) кератиноцитами при АтД может лежать в основе персистенции микроорганизмов, в частности *S. aureus*, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, на коже таких больных. Активные метаболиты витамина Д могут также индуцировать экспрессию АМП в кератиноцитах, моноцитах и нейтрофилах. Имеются данные, что у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД уровень витамина Д (25-гидроксивитамин Д) в сыворотке крови был значительно ниже по сравнению с легким АтД [32]. Учитывая значимость витамина Д в увеличении АМП, появились данные о включении **витамина Д** в лечение атопического дерматита. Так, после курса лечения, включающего витамин Д в дозе 1600 МЕ/сутки, отмечено значительное улучшение клинических показателей у пациентов с АтД [33,34]. Однако, несмотря на перспективность использования активных метаболитов витамина Д в комплексном лечении больных с АтД, определенного мнения по данному вопросу не сформировано.

Таким образом, терапия АтД у детей, направленная на блокирование развития аллергического воспаления, должна быть строго индивидуальна и базироваться на выявлении особенностей патогенеза у конкретного ребенка.

Сведения об авторах статьи:

Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2, (495) 484-45-57. E-mail: apampura@pedklin.ru.

Чусляева Анна Андреевна – научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2, (495) 484-23-67. E-mail: anna-chus@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams H., Robertson C., Stewart A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy and Clin Immunol.* 1999; 103: 125-38.
2. Kay J., Gawkrödger D., Mortimer M., Jaron A. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 35-39.
3. Spergel J. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 17-21.

4. Zheng T., Yu J., Oh M., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3: 67–73.
5. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy *Allergy* 2012; 67: 969–975.
6. Koster E., Raaijmakers J., Vijverberg S. et al. Asthma symptoms in pediatric patients: differences throughout the seasons. *J Asthma* 2011; 48: 694–700.
7. Flohr C., England K., Radulovic S. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1133–1336.
8. van den Oord R. Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433.
9. Angelova-Fischer I., Hipler U., Bauer A. et al. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis—from laboratory parameters to clinical scores. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6): 1112–7.
10. Lee E., Kim K., Hong J. et al. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: e457–60.
11. Furusyo N., Takeoka H., Toyoda K. et al. Thymus and activation regulated chemokines in children with atopic dermatitis: Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol.* 2007; 17(5): 397–404.
12. Johansson S., Bieber T., Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832–6.
13. Aberg K., Man M., Gallo R. et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 917–925.
14. Eberlein-König B., Schäfer 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 Dermato-Venereologica.* 2000; 80: 188–191.
15. Elias P. The skin barrier as an innate immune element. *Sem Immunopath.* 2007; 29: 3–14.
16. Spergel J., Mizoguchi E., Brewer J. et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1614–1622.
17. De Benedetto A., Rafaels N., McGirt L. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 773–786.
18. Kezic S., Kemperman P., Koster E. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(8): 2117–9.
19. Kezic S., O'Regan G., Yau N. et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2011; 66(7): 934–40.
20. Ikematsu K., Tashimoto H., Sugisaki C. et al. Feature of food allergy developed during infancy (1)—relationship between infantile atopic dermatitis and food allergy. *Alerugi* 2006; 55(2): 140–150.
21. Eichenfield L. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59(78): 86–92.
22. Феденко Е.С., Основы рациональной терапии atopического дерматита. *Российский аллергологический журнал.* 2005; 6: 32–41.
23. Wahlgren C., Hagermark O., Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 545–51.
24. Bussmann C., Bockenhoff A., Henke H., Werfel T., Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292–8.
25. Glover M., Atherton D. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 440–6.
26. Pajno G., Caminiti L., Vita D. et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164–70.
27. Schneider L., Tilles S., Lio P. et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012 *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 295–9.
28. Феденко Е.С. Атопический дерматит. Когда и как использовать топические глюкокортикостероиды. *Российский аллергологический журнал.* — М., 2012. — №3. — С. 32–36.
29. Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G. et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750.
30. Thaci D., Reitamo S., Gonzales Ensenat M. et al. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicenter comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356.
31. Schaubert J., Gallo R. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* 2008; 17(8): 633–639.
32. Peroni D., Piacentini G., Cametti E. et al. Correlation between serum 25-OH D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078–1082.
33. Javanbakht M., Keshavarz S., Mirshafiey A. et al. The Effects of Vitamins E and D Supplementation on Erythrocyte Superoxide Dismutase and Catalase in Atopic Dermatitis. *Iran J Public Health.* 2010; 39(1): 57–63.
34. Amestajani M., Salehi B., Vasigh M. et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(3): 327–30.

УДК 616.9:616.61-002.151-02-092

© А.А. Байгильдина, 2014

А.А. Байгильдина
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ
 ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Патогенез развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом представляет собой каскад реакций одновременной активации/инактивации ряда функциональных систем организма, которые не только накладываются друг на друга, но и способны к взаимному потенцированию. В обзоре приведены современные литературные данные об особенностях реакций иммунного ответа, процессов свободнорадикального окисления, продукции оксида азота (II), простаноидов и неко-