

Г.И. Смирнова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Современные принципы патогенетической терапии atopического дерматита у детей

В ЛЕКЦИИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РАЦИОНАЛЬНУЮ НАРУЖНУЮ ТЕРАПИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ. ОБСУЖДАЮТСЯ ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТОПИЧЕСКИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ — СОДЕРЖАЩИХ И НЕ СОДЕРЖАЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ. СРЕДИ ПОСЛЕДНИХ ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ПИМЕКРОЛИМУСУ 1% КРЕМУ (ЭЛИДЕЛ, НОВАРТИС ФАРМА, ГЕРМАНИЯ). ПОКАЗАНО, ЧТО ПРЕПАРАТ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИГАТЬ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОСОБЕННО ПРИ ЕГО ЛЁГКОМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ, НЕОБХОДИМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ И УВЕЛИЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ДЕТИ, НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС 1% КРЕМ.

Контактная информация:

Смирнова Галина Ивановна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры педиатрии факультета
послевузовского профессионального
образования Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова
Адрес: 123317, Москва,
Шмитовский пр., 29,
тел. (495) 259-20-12
Статья поступила 14.02.2006 г.,
принята к печати 16.03.2006 г.

50

Проблема atopического дерматита (АтД) у детей приобретает в последние годы всё большее медико-социальное значение, так как распространённость заболевания неуклонно растёт, составляя в различных странах мира от 6% до 25%, а в России — до 35%; прослеживается патоморфоз АтД у детей — отмечена более ранняя манифестация (сразу после рождения или в первые 1–2 месяца жизни в 47% наблюдений по нашим данным); увеличились частота тяжёлых форм АтД с расширением площади поражения кожи и количество больных с непрерывно рецидивирующим течением, торпидным к традиционной терапии [1, 2, 3]. Кроме того, АтД является первым проявлением «аллергического марша» и значимым фактором риска развития бронхиальной астмы у детей [4, 5]. АтД — аллергическое генетически обусловленное воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, приводящее к повреждению всех слоёв эпидермиса и клинически характеризующееся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к хроническому течению [1, 3]. Начинаясь в раннем возрасте, АтД у детей быстро принимает хроническое течение, протекает годами, вызывая огромные страдания больного. Зуд и нарушения сна, воспаление кожи и косметические дефекты существенно препятствуют полноценной жизни ребёнка и являются психологическим бременем не только для больного, но и для всех членов его семьи. В связи с этим столь важен контроль над симптомами АтД [4]. Между тем своевременная диагностика и патогенетическое лечение на ранних стадиях могут модифицировать течение АтД и позволяют предупредить формирование «аллергического марша» atopических болезней.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

По современным представлениям АтД — мультифакториальное заболевание, развитие которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного отве-

G.I. Smirnova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Pathogenetic therapy for atopical dermatitis in children: current issues

THE LECTURE PRESENTS CURRENT OPINIONS ON THE PROBLEM OF TOPICAL TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN DISCUSSING DIFFERENT TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS WITH AND WITHOUT CORTICOSTEROIDS. PIMECROLIMUS 1% CREAM (ELIDEL, NOVARTIS PHARMA, GERMANY) IS SPECIALLY EMPHASIZED AMONG THE LATTER. PIMECROLIMUS IS SHOWN TO PROVIDE SYMPTOM RELIEF AND CONTROL IN MILD AND MODERATE CASES OF ATOPIC DERMATITIS, SO IT COULD BECOME ESSENTIAL IN PREVENTING EXACERBATIONS AND ELONGATION OF REMISSION PERIODS OF THE DISEASE.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, TOPICAL TREATMENT, PIMECROLIMUS 1% CREAM.

та и отрицательными влияниями неблагоприятных факторов внешней среды. Установлено, что действие этих факторов определяет темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста [1, 4, 5].

Наследственная предрасположенность к аллергии (82%) — ведущий фактор, проявляющийся особенностями генетически запрограммированного системного иммунного ответа на антиген и нарушениями генетического контроля продукции цитокинов, особенно интерлейкина-4 (ИЛ4), что сопровождается повышением продукции IgE и генерализованной гиперчувствительностью [6]. Наследственно обусловлены также местные механизмы формирования АтД, которые характеризуются накоплением клеток Лангерганса в коже больных, изменениями строения и распределения в эпидермисе этих клеток, увеличением количества высокоаффинных рецепторов на их мембранах и снижением роли в поддержании митотической активности кератиноцитов, что усиливает гиперпролиферативные процессы в эпидермисе. Генетически обусловлено также наличие значительного количества эозинофилов-«долгожителей», устойчивых к апоптозу, что способствует увеличению их циркуляции до 3 мес (в норме — не более 1 мес); одновременно выявляют наследственно детерминированную патологию синтеза липидов, приводящую к дефициту церамидов и повышенной сухости кожи, что нарушает её барьерную функцию [7].

В реализации наследственной предрасположенности к АтД участвуют многочисленные факторы внешней среды: высокая антигенная нагрузка на плод во время беременности (57%), раннее искусственное вскармливание, а также раннее введение прикорма и продуктов, не соответствующих возрасту ребёнка [3, 4].

Значимым фактором риска АтД является патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно дисбиоз кишечника (89%), а также нарушения экологии среды обитания и микроокружения ребёнка. Действие этих факторов проявляется в определённые возрастные периоды и сопровождается формированием различных форм АтД.

Причинно-значимыми аллергенами при АтД являются пищевые аллергены (94–100% случаев), особенно у детей раннего возраста. По существу, пищевая аллергия является стартовой сенсибилизацией, на фоне которой путём перекрёстных реакций формируется гиперчувствительность к другим аллергенам. Доминирующая роль пищевой аллергии постепенно уменьшается с возрастом ребёнка и увеличивается значимость аэроаллергенов, прежде всего бытовых (38%), эпидермальных (35%), пыльцевых (32%) и бактериальных (20%) [3, 4].

Среди бактериальных аллергенов при АтД установлена роль золотистого стафилококка, который в 80–90% случаев является основным микроорганизмом, колонизирующим поражённые участки кожи и выделяющим экзотоксины со свойствами суперантигенов, ингибирующие апоптоз и стимулирующие пролиферацию Т-лимфоцитов, что ускоряет хронизацию аллергического воспаления кожи [8].

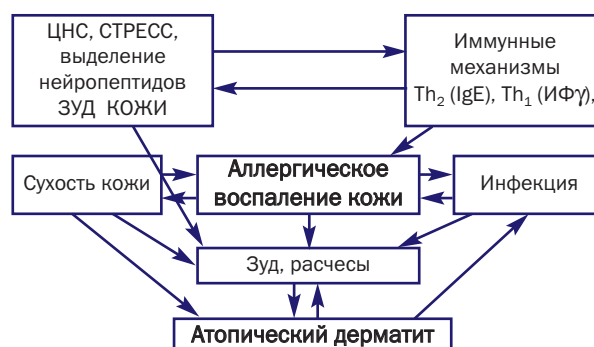
ПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В основе патогенеза АтД лежат иммунные механизмы с ведущей ролью Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса. Последние являются основными клетками иммунной системы кожи, ответственными за IgE-опосредованное накопление аллергенов в коже и их презентацию Т-лимфоцитам. Количество клеток Лангерганса у больных с АтД значительно выше, чем у здоровых. Кроме того, клетки Лангерганса играют важную роль в поддержании митотической

активности кератиноцитов на низком уровне за счёт инициации апоптоза, ограничивающего их выраженную пролиферацию. В последние годы клетки Лангерганса рассматривают как специализированные высокопотентные антигенпрезентирующие клетки костномозгового происхождения. При первом контакте антиген связывается с высокоаффинными рецепторами IgE, которые расположены на поверхности клеток Лангерганса, в них аллергены подвергаются ферментативному расщеплению и связываются с HLA II класса. Образующийся при этом полипептид специфически распознаётся Т-клеточным рецептором CD4⁺-лимфоцитов. Получив информацию, клетки Лангерганса перемещаются в лимфатические узлы, где вступают во взаимодействие с Th₀-лимфоцитами, что увеличивает активацию Т-хелперов, способствует переключению их в сторону Th₂ и сопровождается повышением продукции цитокинов. При этом Th₂-хелперы выделяют преимущественно ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 10, ИЛ 13 и активируют В-лимфоциты с локальной гиперпродукцией специфических IgE. При повторном поступлении аллергена происходит его связывание со специфическими рецепторами на мембране тучных клеток, что вызывает дегрануляцию последних с выделением медиаторов воспаления и хемокинов, которые запускают раннюю фазу аллергической реакции, клинически проявляющуюся выраженным зудом, гиперемией, высыпаниями. Под действием ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8 происходит усиление миграции эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления, что определяет темпы хронизации аллергического воспаления кожи. В хронизации АтД важное значение имеют эозинофилы-«долгожители», которые менее подвержены апоптозу и продуцируют высокие уровни основного белка эозинофилов, также происходит активация Th₁-хелперов с преимущественной продукцией интерферона-γ (ИФНγ). Этот процесс «переключения» Th₂-клеток на Th₁ связан с повышенной продукцией ИЛ 12, способствующей хронизации аллергического процесса в коже [3, 9].

Наряду с иммунными механизмами в патогенезе АтД имеют значение повреждения рогового слоя эпидермиса и водно-липидной плёнки в результате аллергического воспаления, приводящее к выраженной сухости кожи. Повышенная сухость кожи способствует поддержанию зуда, а зуд и расчёсы сопровождаются дополнительным повреждением кератиноцитов и тучных клеток, что усиливает аллергическое воспаление кожи. Расчёсы способствуют инфицированию кожи патогенной флорой, преимущественно золотистым стафилококком. Наряду с этим важнейшее значение имеет постепенно формирующаяся дисфункция нервной системы, которая посредством нейропептидов непосредственно участвует в механизмах формирования зуда и других проявлений АтД у детей (рис.).

Рис. Патогенез атопического дерматита



При АТД развивается аллергическое воспаление при котором происходит повреждение водно-липидной плёнки и рогового слоя эпидермиса, что значительно снижает барьерные функции кожи и повышает риск вторичного инфицирования. При этом существенно увеличиваются трансэпидермальные потери воды, что приводит к патологической сухости кожи, усилению зуда, нарушениям физиологической десквамации эпителия, утолщению рогового слоя с развитием гиперкератоза и выраженного шелушения, что определяет значимость наружной терапии АТД у детей.

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Наружная терапия — неотъемлемая часть комплексного лечения АТД у детей. Её следует проводить дифференцированно, с учётом патологических изменений в коже и использованием топических лекарственных средств и их различных форм [12]. Рациональное и своевременное применение топических средств наружной терапии АТД, по существу, определяют темпы обратного развития кожного воспаления, причём параллельно с угасанием кожных симптомов значительно стихают и постепенно прекращаются субъективные ощущения — зуд, жжение и дискомфорт кожи, улучшается настроение и качество жизни больного ребёнка.

Цели наружной терапии

- Купирование воспаления и зуда путём назначения противовоспалительных средств.
- Улучшение барьерной функции кожи и восстановление водно-липидного слоя с помощью смягчающих и питательных средств.
- Обеспечение правильного ежедневного ухода за кожей путём назначения очищающих и увлажняющих средств.

Наружная терапия АТД может быть успешной только в том случае, если её проводят по всем трём указанным направлениям. При проведении наружной терапии АТД необходимо соблюдать следующие правила.

- Оценить характер морфологических изменений кожи и выбрать лекарственное средство с учётом механизма действия.
- Учитывать возраст больного, стадию болезни и наличие осложнений (бактериальная, грибковая, вирусная инфекция).
- Правильно подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса.
- Провести фармакологическую пробу с выбранным лекарственным средством с оценкой реакции через 20 мин, 3–6 и 12–24 ч.

В зависимости от остроты воспалительного процесса при АТД у детей мы рекомендуем использовать различные лекарственные формы: лосьоны, болтушки, кремы, гели, липогели, мази [13].

При обострении АТД необходимо купировать воспаление и зуд путём назначения наружных противовоспалительных средств, содержащих топические глюкокортикоиды (ГК) или нестероидные противовоспалительные препараты.

При тяжёлом течении и выраженном обострении АТД необходимо использовать топические ГК, которые действуют на все клетки воспаления, включая клетки Лангерганса, обладают выраженным противовоспалительным эффектом и являются современным стандартом противовоспалительной терапии. ГК назначают в острый период АТД короткими курсами 5–7 дней, а при

хроническом течении по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. Для повышения эффективности топических ГК при лечении АТД целесообразно применять их на фоне смягчающих и питательных средств [12, 13].

Показания к применению глюкокортикоидов

- Тяжёлое течение АТД.
- Выраженное обострение АТД как при остром, так и хроническом течении.
- Неэффективность противовоспалительной нестероидной терапии АТД в течении 3–5 дней.

Тем не менее при длительном, нерациональном и неконтролируемом применении ГК (особенно фторсодержащих), а также при неправильной методике нанесения этих средств возможно развитие побочных эффектов.

- К местным побочным эффектам относятся атрофия кожи, формирование стрий, телеангиэктазий, нарушений пигментации; снижение местного иммунитета с развитием инфекционных осложнений, тахифилаксия, синдром отмены, эритема, розацеа. Безопасность ГК при их местном применении зависит от липофильности (скорости проникновения в кожу), аффинности рецепторов, их метаболизма в коже, наличия геномного и внегеномного эффектов, а также от лекарственной формы. Установлено, что при наружном применении ГК лучше всасываются через повреждённую кожу, особенно при использовании окклюзионных повязок, на участках с тонкой и чувствительной кожей. В местах, где кожа особенно тонкая (лицо, шея, складки), отмечены самая высокая абсорбция и значительно чаще развиваются побочные эффекты в виде атрофии кожи.
- Системные побочные эффекты — угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушения роста, развитие синдрома Кушинга. Эти эффекты развиваются чаще при раннем и длительном применении топических ГК, особенно у детей раннего возраста, при нанесении на поверхность кожи более 20%. Эти побочные реакции способствуют формированию ГК-фобии и отказу от применения топических ГК даже в тех случаях, когда они показаны, что способствует хронизации течения АТД.

В связи с этим в настоящее время созданы современные и наиболее безопасные топические ГК — мометазон, метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират с выраженной противовоспалительной активностью и минимальными побочными эффектами. С другой стороны, в последние годы наблюдают более тяжёлое течение АТД, обуславливающее необходимость длительной противовоспалительной терапии. Поэтому при использовании даже современных безопасных ГК, необходим взвешенный подход к их назначению и соблюдение следующих принципов [12].

- Не следует применять топические ГК в возрасте до 6 мес (особенно фторсодержащие).
- Назначать топические ГК при выраженном обострении и тяжёлом течении АТД, но не для профилактики АТД.
- Использовать эффективные и безопасные ГК с пролонгированным действием, применять их только короткими курсами: в острый период — 5–7 дней, при хроническом течении — по интермиттирующей методике: через день или 2 раза в неделю, на поверхности не более 20% площади кожи.
- Не использовать топические ГК под окклюзионную повязку.

- Выбирать лекарственные формы ГК в зависимости от активности воспаления и локализации процесса. До начала применения ГК необходимо купировать инфекцию.
- Не применять метод разведения топических ГК.

Многие врачи, особенно педиатры, практикуют смешивание топических ГК с питательными или увлажняющими средствами, что объясняется желанием уменьшить возможные побочные эффекты и дозу ГК. Однако разведение патентованных топических ГК приводит к изменениям стабильности систем, нарушениям биологической доступности препаратов, микробному обсеменению, плохой переносимости, снижению терапевтической эффективности, необходимости увеличения длительности терапии, что способствует развитию побочных эффектов при использовании даже безопасных современных препаратов [10].

В связи с этим при лёгком и среднетяжёлом течении АтД, особенно у маленьких детей, наружную терапию следует начинать с применения противовоспалительных средств, не содержащих топические ГК. К ним относятся традиционные и современные средства.

Традиционные противовоспалительные средства (в частности, препараты, содержащие нафталанскую нефть, дёготь, висмута субгаллат и др.) обладают рядом существенных недостатков.

- Резкий неприятный запах, что может вызвать обострение респираторной патологии.
- Пачкают и окрашивают одежду, вызывают косметический дискомфорт.
- Ухудшают качество жизни и психоэмоциональный статус больного.
- Имеют низкую эффективность и относительно медленное действие.
- Технологически сложны при изготовлении.
- Нафталанская нефть и дёготь вызывают повреждение рогового слоя, усиливают сухость кожи, способствуют развитию фотосенсибилизации кожи и могут применяться только короткими курсами — не более 5–7 дней [4, 10].

Поэтому возникла необходимость создания современного противовоспалительного средства, не содержащего ГК, для наружной терапии АтД, которое позволяло бы контролировать его течение на ранних стадиях и предупреждать тяжёлое течение [11]. Таким препаратом является пимекролимус (1% крем пимекролимуса — «Элидел», Новартис Фарма) — новый нестероидный противовоспалительный препарат, селективный клеточный ингибитор провоспалительных цитокинов, обладающий высокой противовоспалительной активностью [12, 13]. В отличие от наружных ГК, препарат действует преимущественно на Т-лимфоциты и тучные клетки [14]. Пимекролимус связывается со специфическим Т-клеточным цитозольным рецептором макрофиллином-12 и ингибирует активность кальциневрин-фосфатазы, которая регулирует транслокацию нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов в ядро и таким образом блокирует образование и высвобождение провоспалительных цитокинов как Th₂-ответа (ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 10), так и Th₁-ответа (ИЛ 2, ИФНγ), уровень которых повышен при хроническом течении АтД. Кроме того, пимекролимус препятствует высвобождению из активированных тучных клеток цитокинов, провоспалительного фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и других медиаторов. В отличие от топических ГК, пимекролимус не действует на клетки Лангерганса,

не вызывает атрофии кожи даже при длительном применении, может наноситься на любые участки кожи, в том числе на особо чувствительные (лицо, шея) и использоваться длительно, а также в более раннем возрасте — у детей с 3 мес [15]. Необходимо подчеркнуть, что пимекролимус способен предотвращать формирование обострения АтД и тем самым эффективно контролировать заболевание. Создание этого препарата стало существенным достижением в наружном лечении АтД. Пимекролимус обеспечивает широкую зону контроля, как при появлении начальных симптомов заболевания, так и при эпизодическом его использовании при первых проявлениях обострения АтД.

Уникальная особенность фармакокинетики пимекролимуса заключается в том, что после нанесения на кожу он практически полностью задерживается в верхних слоях эпидермиса, не проникая за кожный барьер [16, 17]. Концентрация пимекролимуса в крови не превышает 2 нг/мл, остаётся постоянно низкой, не зависит от площади обработанных участков кожи и длительности терапии, поэтому препарат не имеет системных побочных эффектов, что определяет благоприятный профиль его безопасности [18, 19]. Клинические исследования с участием более 19 000 пациентов, страдающих АтД и длительно получавших пимекролимус, убедительно доказали его высокую клиническую эффективность: препарат контролирует симптомы АтД, особенно зуд кожи, уменьшает площадь поражения и тяжесть течения АтД, увеличивает длительность ремиссии в 2 раза и уменьшает частоту обострений в 4 раза [18].

Безопасность использования пимекролимуса у детей убедительно доказана клиническими исследованиями у 11 000 пациентов детского возраста, страдающих АтД (из них — 3000 — дети от 3 мес до 2-х лет), пациенты применяли препарат длительно. [13, 19].

Пимекролимус 1% крем наносят на повреждённые участки кожи 2 раза в сутки с обязательным применением питательных и увлажняющих средств. При этом он действует достаточно быстро, купирует симптомы АтД, особенно зуд кожи уже в первые 48–50 ч, что значительно улучшает сон и качество жизни. По существу, это препарат первой линии терапии начальных симптомов АтД, причём его раннее назначение предотвращает прогрессирование и тяжёлое течение АтД [19, 20].

Кроме того, пимекролимус рекомендуют для долгосрочного контроля симптомов АтД путём эпизодического использования при первых симптомах обострения для профилактики тяжёлого течения заболевания. Таким образом, пимекролимус является средством контроля, особенно при лёгком и среднетяжёлом течении АтД, необходимым для профилактики критических обострений и увеличения длительности ремиссии. Несомненно, что препарат может эффективно использоваться и при тяжёлом течении АтД после короткого курса топических ГК для дальнейшего купирования воспаления, что позволяет значительно ускорить наступление ремиссии, уменьшить потребность в ГК и предупредить возможные осложнения.

Проведённые нами клинические исследования у детей также показали высокую терапевтическую эффективность пимекролимуса, особенно при появлении первых симптомов АтД на ранних стадиях его формирования, при нанесении на чувствительные участки кожи как при лёгкой, так и при среднетяжёлой форме АтД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — V. 83. — P. 464–470.
2. Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. NA.* — 2002. — V. 22. — P. 1–24.
3. Смирнова Г.И. Аллергодерматозы у детей. — М.: БУК, лтд., 1998. — 300 с.
4. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей // *Фармацевт. вестник.* — 2002. — № 10. — С. 6–10.
5. Spengel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — V. 112 (6 Suppl.). — P. 118–127.
6. Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. et al. New insights into atopic dermatitis // *J. Clin. Invest.* — 2004. — V. 113. — P. 651–657.
7. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — V. 47. — P. 198–208.
8. Tascapan M.O., Kumar P. Role of staphylococcal superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2000. — V. 84. — P. 3–10.
9. Galli E., Cicconi R., Rossi P. et al. Atopic dermatitis: molecular mechanism, clinical aspects and new therapeutic approaches // *Curr. Mol. Med.* — 2003. — V. 111, № 5. — P. 127–138.
10. Смирнова Г.И. Место топических кортикостероидов в лечении атопического дерматита у детей // *Практика педиатра.* — 2006. — № 1. — С. 10–16.
11. Cork M. Limitations of current therapy in atopic eczema / Controlling atopic eczema: Satellite Symposium. Abstracts. — Florence, 2004. — P. 6–7.
12. Zuberbier T., Chong S.U., Grunow K. et al. The ascomycin macro-lactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108. — P. 275–280.
13. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — V. 110. — P. 277–284.
14. Hoetzenecker W., Ecker R., Kopp T. et al. Pimecrolimus leads to an apoptosis-induced depletion of T cells but not Langerhans cells in patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — V. 115. — P. 1276–1283.
15. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children // *Pediatrics.* — 2002. — V. 110. — P. 1–8.
16. Lakhanpaul M., Davies T., Allen B. et al. Pimecrolimus (SDZ ASM 981) cream 1%: Minimal systemic absorption in infants with atopic dermatitis during long-term treatment // *Ann. Dermatol. Venerol.* — 2002. — V. 129. — P. 415.
17. Billich A., Aschauer H., Aszodi A., Stuetz A. Percutaneous absorption of drug used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus // *Int. J. Pharmaceutics.* — 2004. — V. 269. — P. 29–35.
18. Harper J., Lakhanpaul M., Wahn U. et al. Pimecrolimus (Elidel®, SDZ ASM 981) cream 1% blood levels are consistently low in children with extensive atopic eczema // *J. EADV.* — 2001. — V. 15 (Suppl. 2). — P. 109.
19. Hultsch T., Kapp A., Spengel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis // *Dermatology.* — 2005. — V. 211. — P. 174–187.
20. Wellington K., Noble S. Pimecrolimus. A review of its use in atopic dermatitis // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2004. — V. 5, № 6. — P. 479–495.

Основные даты истории отечественной педиатрии*



С.Ф. Хотовицкий

1801 г.
Первая вакцинация против оспы в Московском воспитательном доме

1806–1809 гг.
Выделение палат на шесть коек для больных детей в терапевтической клинике в Петербургской Медико-хирургической академии

1812 г.
«О физическом воспитании детей и о влиянии его на умственное и нравственное состояние их» И.П. Каменского

1812 г.
«Обозрение разнообразных человеческих уродств» П.А. Загорского

1814 г.
«Слово о необходимых средствах к подкреплению слабого младенческого возраста для размножения в Отечестве нашем народа» А.И. Данилевского

1819 г.
Открытие первого сельского лазарета в Ямбургском округе (ныне Кингисепп) для больных питомцев Санкт-Петербургского воспитательного дома, находящихся на воспитании в деревнях

1829 г.
«Диететика юношества или наука сохранять здоровье детей при воспитании» Е.Н. Смелского

1833 г.
Объявление конкурса Вольно-экономическим обществом на лучшую работу о детской смертности

1834 г.
Открытие первой в России детской больницы в Петербурге (ныне детская больница им. Н.Ф. Филатова)

1836 г.
Начало чтения С.Ф. Хотовицким полного систематического теоретического курса лекций по педиатрии в Петербургской Медико-хирургической академии при кафедре акушерства, женских и детских болезней (36 лекций — 72 часа). Курс читался до 1847 г.

1837 г.
Открытие первого в России приюта для приходящих детей (проезда детских садов) в Петербурге

1840 г.
«О причинах большой смертности детей на первом году жизни и мерах к её отвращению» И.Р. Лихтенштедта

1842 г.
Создание приюта для приходящих детей в Москве

1842 г.
Открытие в Москве второй в России детской больницы — Московская детская больница на Бронной улице (ныне больница им. Н.Ф. Филатова)

1843–1845 гг.
«Руководство к воспитанию, образованию и сохранению здоровья детей» в 3-х томах К.И. Грума

1844 г.
Открытие третьей в России детской больницы в Петербурге — Елизаветинская клиническая больница для малолетних детей (ныне детская больница им. Л. Пастера)

1846 г.
«Диететика беременных, родильниц и детей» А.Н. Никитина

1847 г.
Первые операции под эфирным и хлороформным наркозом у детей в Московских факультетских клиниках

1847 г.
«Педиятрика» С.Ф. Хотовицкого

1847 г.
Открытие при Петербургском воспитательном доме двухгодичного училища нянь (по существу сестер по детству)

1845 г.
Открытие в Санкт-Петербурге первых детских яслей

1853 г.
Открытие «Заведения для снабжения жителей Санкт-Петербурга благонадежными кормилицами» со стационарным и амбулаторным отделениями для обследования и лечения кормилиц и их детей. Э. Мейер

1855 г.
Открытие при Петербургском воспитательном доме училища фельдшериц по детству с 4-летним курсом обучения

* Составитель Г.Л. Микиртичан.