

Атопический дерматит, современная стратегия в терапии

А. В. Таганов, В. А. Мухортых, В. А. Ревякина, Е. Д. Кувшинова, И. А. Ларькова

Атопический дерматит (АтД) — широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, в развитии которого участвуют сложные генетические и иммунные механизмы [1–3]. Заболевание возникает в раннем детском возрасте, особенно у детей с наследственной предрасположенностью к атопии, характеризуется рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления. Многочисленные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о различных фенотипах АтД, обуславливающих неодинаковый ответ и эффективность на проводимую стандартную терапию, что связано с многообразием триггерных факторов и разнообразием факторов окружающей среды в разных странах мира, влияющих на течение заболевания [4, 5]. В настоящее время большинство исследователей выделяют группу больных с ранним дебютом заболевания и высоким риском развития респираторных проявлений аллергии, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит. Отмечено, что сопутствующие заболевания достоверно чаще развиваются у детей раннего возраста с тяжелым течением АтД [6].

В последние годы наблюдается существенный прогресс в изучении генетических и патофизиологических механизмов АтД. Все это дает мощный импульс для разработки новых терапевтических подходов с позиций стратегической и персонализированной медицины. Однако, несмотря на многочисленные исследования, механизмы, вызывающие воспаление в коже при АтД, остаются до конца не раскрытыми. Предполагают, что, помимо иммунных факторов, воспаление в коже обусловлено нейропептидами, вызывающими мучительный зуд и механическое повреждение кожи вследствие расчесывания, которое, в свою очередь, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов кератиноцитами [7, 8]. С другой стороны, в условиях нарушения функции эпидермального барьера развивается иммунное воспаление в коже в ответ на внешнее воздействие аллергенов/антигенов [9]. Многие исследования доказали роль IgE-сенситизации при АтД [7, 10]. Возможность формирования сенситизации организма в ответ на чрескожное введение аллергена показана у пациентов с аллергией к пыльцевым и пищевым аллергенам [11, 12]. Однако не всегда IgE-опосредованные реакции лежат в основе развития клинической симптоматики заболевания. Это дало повод для выделения «IgE-независимого атопического дерматита».

Прогресс в понимании патогенеза АтД связан с открытием мутаций в гене, кодирующем филаггрин — белок, вырабатываемый кератиноцитами. Это показало, что в основе развития заболевания лежит генетически детерминированное нарушение функций эпидермального барьера [13–16]. В этой связи выделены две основные гипотезы патогенеза АтД. Первая гипотеза, «outside-to-inside» (снаружи — внутрь), согласно которой нарушение проницаемости и функции эпидермального барьера кожи является первичным в развитии иммунного ответа при АтД. Вторая гипотеза, «inside-to-outside» (изнутри — наружу), предполагает нарушения функции эпидермального барьера при АтД вторичными вследствие первичных изменений иммунного ответа. Данные гипотезы не противоречат друг другу. Все это еще раз подтверждает многофакторность АтД, а сочетание различных причинных факторов определяет полиморфизм клинических проявлений заболевания. Диагностические критерии заболевания, предложенные J. Hanifin и G. Rajka в 1980 г., усовершенствованы и модифицированы. В 2003 г. группой экспертов Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) предложены модифицированные критерии диагностики АтД для детей и взрослых (табл. 1).

Обязательные признаки	Вспомогательные признаки	Сопутствующие признаки
Зуд Типичная морфология и возрастные особенности локализации высыпаний (поражение лица, шеи и разгибательных поверхностей у младенцев и детей, без вовлечения подмышечных и паховых областей) Хроническое и рецидивирующее течение	Раннее начало Атопия. Семейный и личный анамнез (наличие аллергических заболеваний) Положительные IgE-антитела Ксероз	Хейлит Экзематозное поражение в области сосков грудных желез Атопические сосудистые реакции (бледность лица, белый дермографизм, замедленное побледнение кожи при нажатии) Белый дермографизм Кератоз Ихтиоз обыкновенный Ладонная исчерченность Поражения глаз и периорбитальной области Перифолликулярное воспаление («гусиная кожа»)/улькеризация/пуригоподобные поражения
Необходимо исключать чесотку, себорейный дерматит, контактный дерматит, первичный иммунодефицит, псориаз, ихтиоз, лимфому, дерматомиозит		

Разработаны диагностические шкалы для оценки степени тяжести АтД на основании субъективных и объективных показателей. Наиболее широко используются индексы SCORAD, EASI и IGA [18–21]. В клинической практике диагноз АтД устанавливают на основании клинических симптомов. Необходимо учитывать, что заболевание имеет определенные особенности клинического течения, которые зависят от возраста, тяжести течения, гендерных и расовых различий, воздействия инфекционных, неинфекционных аллергенов, раздражителей и психоэмоциональных факторов, а также ответа на терапию. В этой связи D. Y. M. Leung и соавт. [22] предлагают выделять следующие основные клинические фенотипы АтД (табл. 2).

В зависимости от механизмов развития выделяют следующие фенотипы АтД (табл. 3).

Фенотипы АтД (D. Y. M. Leung и соавт.)

Таблица 2

АтД с дебютом в раннем детском возрасте, спонтанно разрешается до 5-летнего возраста
АтД с дебютом в подростковом возрасте или у взрослых, легкой и средней степени тяжести
АтД с дебютом в подростковом или взрослом периоде, с тяжелым персистирующим течением

Фенотипы АтД в зависимости от механизмов развития

Таблица 3

Экзогенный (IgE-опосредованный)	Эндогенный (не IgE-опосредованный)
+ sIgE-антитела к пищевым и ингаляционным аллергенам	С признаками вторичной инфекции, сопровождающейся колонизацией кожи <i>S. aureus</i> С вирусной инфекцией с развитием тяжелого осложнения — герпетиформной экземы Капоши

Следует заметить, что различные фенотипы АтД нередко имеют общие черты и симптомы и в большинстве случаев доминирующая клиническая картина определяет соответствующий клинический фенотип заболевания. Очень важно, что выделение клинических фенотипов, установление провоцирующих факторов, определение генетических и биологических маркеров помогают в выборе адекватного лечения и профилактике развития респираторных проявлений аллергии (бронхиальной астмы и аллергического ринита) [23–25].

Согласно современным представлениям патогенез АтД обусловлен следующими механизмами:

- 1) нарушение эпидермального барьера на разных уровнях: физическом (рН кожи, роговой слой, десмосомы, плотные межклеточные контакты), биохимическом (липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды) и иммунном (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, клетки Лангерганса) [26, 27];
- 2) нарушение иммунного ответа;
- 3) особенности микробиома кожи;
- 4) развитие IgE-зависимой специфической сенсибилизации к аллергенам;
- 5) аутоиммунные механизмы развития заболевания.

Нарушение функций эпидермального барьера приводит к избыточной трансэпидермальной потере воды. Уменьшение гидратации кожи за счет увеличения трансэпидермальной потери влаги создает благоприятные условия для хронического воспаления в коже, которое, в свою очередь, усиливает зуд, экскориации, образуя дополнительные входные ворота для *S. aureus* и других патогенов [28, 29]. В настоящее время доказано, что нарушения эпидермального барьера при АтД обусловлены генетическими мутациями гена филаггрина, белка, принимающего важнейшее участие в формировании эпителия. Филаггрин образуется из белка профилаггрина, который содержится в кератогиалиновых гранулах кератиноцитов. Ген филаггрина находится на 1q21.3 хромосоме, его мутации при АтД могут приводить к снижению способности корнеоцитов удерживать влагу, а также снижению эластичности и прочности кожи. Наряду с геном филаггрина в развитии заболевания могут участвовать и другие гены. Известны мутации генов белка псориазина, гены так называемого эпидермального дифференциального комплекса, белка клаудина [30, 31].

Иммунопатогенез АтД связан с участием различных популяций иммунокомпетентных клеток. Основными участниками иммунного ответа являются Т-лимфоциты, дендритные клетки, кератиноциты, моноциты и эозинофилы. В настоящее время существует концепция двухфазного иммунного ответа при АтД. Так, в первую фазу иммунного ответа при остром воспалении при АтД происходит активация Th2-иммунного ответа различными антигенами, проникающими через кожу, и выработка специфических IgE антител В-клетками. Активация синтеза IgE-антител — это ведущее патогенетическое звено в развитии АтД. При хроническом течении АтД происходит переключение Th2-типа иммунного ответа на Th1-тип в то время, когда продукция цитокинов Th2-профиля резко уменьшается. Для этой фазы характерно повышение уровней ИЛ-12, ИЛ-5, ИЛ-8 и ИФН- γ , ИЛ-3 и GM-CSF. Иммунный ответ характеризуется не количеством Т-лимфоцитов, а изменением дифференцировки Т-лимфоцитов (Th0) и профиля их цитокинов. Роль ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12, ИФН- γ , ИЛ-31, ИЛ-10 в патогенезе АтД изучена достаточно хорошо. В то же время участие ИЛ-17, ИЛ-22 пока не раскрыто. Появляются сведения об участии ИЛ-25 в патогенезе этого заболевания. Исследование роли цитокинов в механизмах развития АтД крайне перспективно, поскольку именно нарушения в этой системе служат мишенью для разработки новых методов терапии. Большинство современных методов лечения АтД относятся к иммунотерапии, поскольку они направлены на коррекцию дисбаланса иммунного ответа и подавление патологических иммунных реакций. Активно развиваются новые иммунологически обоснованные методы терапии, к которым относятся не только традиционные фармакологические препараты, но и биологические агенты (цитокины, антитела и гибридные белки).

Успех терапии АтД во многом определяется комплексным подходом с использованием терапевтических мероприятий, среди которых следует выделить: элиминацию триггерных факторов, диетотерапию, системную и наружную терапию, а также психокоррекцию. В первую очередь следует исключить причинно-значимые в развитии заболевания факторы, необходимо удаление источников различных аллергенов из окружения ребенка.

Основной и неотъемлемой частью комплексного лечения детей с АтД является диетотерапия, основными принципами которой являются:

- а) исключение из рациона питания доказанных непереносимых пищевых продуктов с соблюдением длительности элиминации;
- б) элиминируемый продукт должен быть заменен на переносимый, сопоставимый по пищевой ценности, содержанию макро- и микронутриентов;
- в) полноценное обеспечение физиологических потребностей организма в энергии, основных пищевых веществах, витаминах и минералах;
- г) соблюдение квоты белка;
- д) обеспечение в диете количества жира, составляющего не более 30% от суточной калорийности рациона;
- е) дробный режим питания: 4–6-разовый прием пищи в зависимости от возраста.

Точное установление пищевого продукта, вызывающего развитие аллергических реакций, правильное определение длительности элиминации в значительной мере определяют эффективность диетотерапии.

В клинической практике нередко встречаются ситуации, когда элиминационные диеты назначаются без доказательства причинно-значимой связи с употреблением непереносимого пищевого продукта и развитием симптомов болезни. Все это приводит к необоснованному исключению многих продуктов питания из рациона ребенка и является причиной развития дефицитных состояний и/или недостаточности макро- и микроэлементов с соответствующими функциональными нарушениями. Несбалансированное питание и недостаточное поступление витаминов и микроэлементов существенно отражаются на общем состоянии ребенка, могут приводить к нарушению минерального и костного метаболизма и утяжелению кожного процесса.

Бесспорное преимущество в достижении положительных результатов лечения принадлежит персонализированной диетотерапии, которая дает возможность подбора индивидуального лечебного питания. Для диетотерапии молочной аллергии у детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, используют следующие виды специализированных продуктов:

- гидролизаты белка коровьего молока, состоящие из смеси пептидов, лишенных антигенных детерминант;
- смеси синтетических аминокислот;
- лечебные соевые смеси с учетом возраста ребенка (старше 6 месяцев жизни при отсутствии аллергических реакций на белки сои);
- гипоаллергенные продукты и блюда прикорма — гипоаллергенные каши, плодовоовощные и мясные пюре.

К лечебным смесям на основе глубокого гидролиза белков коровьего молока относятся: «Альфаре», «Альфаре Аллерджи», «Нутрилак Пептиди СЦТ», «Нутрилон Пепти Аллергия», «Нутрилон Пепти Гастро», «Пептикейт», «Симилак Алиментум», «Фрисопеп АС», «Фрисопеп». При неэффективности высокогидролизированных смесей используются смеси, содержащие свободные аминокислоты, которые назначаются как на короткий, так и длительный периоды.

Из других методов лечения АтД следует указать фототерапию и системную терапию, которые постоянно совершенствуются. Среди методов фототерапии наиболее эффективными считаются узкополосная средневолновая терапия с длиной волны 311 нм и ультрафиолетовая длинноволновая терапия с длиной волны 340–400 нм.

Таблица 4		
Препараты для системной терапии АтД		
Препарат	Дозировка	Длительность приема
Циклоспорин*	150–300 мг/сутки, у детей 3–6 мг/кг/сутки	1–4 недели
Метотрексат*	7,5–25 мг/неделю У детей 0,2–0,7 мг/кг/неделю	4–8 недели
Микофенолат мофетил*	1,0–1,5 г <i>per os</i> дважды в день У детей 30–50 мг/кг/сутки	4–8 недели
Азатиоприн*	1–3 мг/кг/сутки У детей 1–4 мг/кг/сутки	4–8 недели
Примечание. * При использовании данных препаратов необходим систематический контроль над артериальным давлением, функцией почек и печени, уровнями магния и мочевой кислоты.		

Препараты для системной терапии АтД, рекомендуемые при тяжелом течении болезни, представлены в табл. 4. Данные препараты обладают выраженным иммуносупрессивным или цитостатическим действием. Они способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов.

Данные литературы свидетельствуют, что каждый из представленных препаратов для системной терапии АтД может быть эффективным для конкретного больного. Однако они имеют ряд побочных реакций, для предупреждения которых следует строго придерживаться выполнения инструкций к данным препаратам. Очень

важно оценивать риск и пользу при назначении этих препаратов.

В период обострения АтД, протекающего с выраженным зудом кожных покровов, нарушением сна, имеющих другие аллергические проявления, назначаются антигистаминные препараты.

Характерные особенности АтД, отличающие его от других заболеваний кожи, требуют постоянного применения средств наружной терапии. В клиническую практику предложен и внедрен новый подход к проведению наружной терапии АтД. Смысл этого подхода заключается в использовании активных наружных средств не только в период обострений, но и в период ремиссий, когда сохраняются патологические изменения в коже даже без видимых признаков воспаления [31–33]. В соответствии с клиническими проявлениями заболевания и локализацией очагов поражения используются различные лекарственные средства и различные их формы. Для купирования острых проявлений АтД применяются нестероидные и стероидные противовоспалительные наружные средства (табл. 5).

Противовоспалительные средства наружного применения			Таблица 5
Топические кортикостероиды	Нестероидные противовоспалительные средства наружной терапии		
	Препараты «старого» поколения	Препараты «нового» поколения	
I класс — слабой активности (гидрокортизон, преднизолон)	Угольный деготь и его производные	Цинкосодержащие препараты	
II класс — умеренной степени активности (флуометазона пивалат, триамцинолона ацетонид, алклометазона дипропионат)	Нафталан	Глутамол	
III класс — высокой степени активности (метилпреднизолона ацетонат, бетаметазона дипропионат, флутиказона пропионат, мометазона флуорат)	Ихтиол	Пимекролимус	
IV класс — очень высокой степени активности (клобетазола пропионат)	Дерматол	Такролимус	
	АСД III фракции		

Эффективность топических кортикостероидов при АтД хорошо изучена в многочисленных исследованиях. Они по-прежнему остаются «золотым стандартом» для лечения обострений АтД. Они обладают противовоспалительным, противоаллергическим, иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами, которые реализуются через достаточно хорошо изученные механизмы. Они тормозят синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF. Противовоспалительный эффект осуществляется за счет связывания с глюкокортикостероидными (ГКС) рецепторами, расположенными внутри клеток-мишеней. На клеточном уровне выраженное противовоспалительное и антипролиферативное действие топических ГКС связано с ингибированием маркеров воспаления в эндотелиальных клетках и молекул адгезии эндотелия сосудов. Универсальный механизм действия топических ГКС позволяет эффективно контролировать АтД на любой стадии болезни. В настоящее время выделяют несколько классов топических ГКС в зависимости от степени их активности (в Европе I–IV, в США — I–VII).

Топические ГКС применяют строго в соответствии с инструкциями. Они наносятся на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки, длительность до 5–10 дней. Побочные эффекты возникают в случаях неконтролируемого длительного применения без учета локализации очагов поражения.

Для восстановления функций эпидермального барьера в настоящее время используют целый ряд увлажняющих средств, или эмолентов. Регулярное использование этих средств составляет основу базовой терапии АтД. Средства по уходу за кожей в зависимости от цели их применения подразделяют на очищающие, увлажняющие, питательные и противовоспалительные. Их подразделяют также на традиционные (индифферентные) и современные средства лечебной дерматологической косметики [34]. Вещества (вазелин, силикон, парафин) создают на поверхности кожи водонепроницаемую пленку и предотвращают потерю влаги и устраняют сухость кожи. Гигроскопические вещества (глицерин, гиалуроновая кислота, компоненты естественного увлажняющего фактора: мочевины, аминокислоты и др.) способны удерживать влагу. Репаративные вещества (декспантенол, витамины) способствуют регенерации кожи. Комплексы микроэлементов (медь, цинк, марганец) обладают заживляющими свойствами. Клиническая эффективность эмолентов при АтД была продемонстрирована в нескольких мультицентровых исследованиях [35–38]. Особенно важно сочетать эмоленты с топическими ГКС, что позволяет достичь «стероидсберегающего эффекта» и уменьшить потребность применения активных противовоспалительных средств [39].

В настоящее время активно изучаются топические препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-4, фермента, который регулирует метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в иммунных клетках [40]. Они подавляют все фазы воспаления (синтез и продукция провоспалительных цитокинов, выделение свободных радикалов, пролиферация фибробластов, выделение протеолитических ферментов). Для терапии АтД предложены топические формы (крем ципамфиллина и крем крисоборола), эффективность которых в настоящее время исследуется.

В последние годы большой интерес вызывают препараты таргетной терапии, действие которых направлено на определенные иммунопатогенетические механизмы АтД (табл. 6), а именно повышение устойчивости к воздействию специфических антигенов, подавление Th2-иммунного ответа, а также воздействие на определенные

белки, которые участвуют в развитии воспаления.

Биологические препараты для лечения больных АтД		Таблица 6
Мишень	Лекарственное средство	Фазы исследования
ИЛ-4R + ИЛ-13	Дупилумаб, Питракинра	III
ИЛ-13	Лебрикизумаб, Тралокинумаб	III
ИЛ-17	Секукинумаб	II
ИЛ-22	ILV-094	II
ИЛ-31	С1М331 (немолизумаб)	II
ИЛ-31R	BMS-981164	I
ИЛ-12/ИЛ-23p40	Устекинумаб	II
ТСЛП	Medi9929	II
CR Th2	QAW039	II
JAK-ингибитор	Pf-04965842	II-III
PDE-4 ингибитор	Топические Ципамфиллин Крисаборол E6005 Пероральный Апремиласт	II
IgE-специфическая иммуноабсорбция		
CD20	Ритуксимаб	
Гистамин 4 рецептор	ZPL-389	II
АСИТ у пациентов с сенсибилизацией к аэроаллергенам	Экстракты различных аэроаллергенов	II и III

Некоторые препараты, такие как омализумаб, ингибиторы ФНО- α , ИФН- γ , пока не зарегистрированы для лечения АтД. Они применяются при других аллергических и воспалительных заболеваниях.

Активно изучается эффективность и безопасность целого ряда биологических препаратов (рекомбинантных и человеческих), воздействующих на определенные мишени: антагонисты ИЛ-1R, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО- α и его рецепторов, ИЛ-8, ИЛ-31. Интересны исследования, посвященные изучению применения препаратов ИФН- γ при АтД [41].

Наиболее перспективным и обнадеживающим препаратом является дупилумаб, который обладает направленным действием на α -субъединицу рецептора ИЛ-4 (ИЛ4-R α), которая является общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13. Данный препарат уже зарегистрирован в ряде стран Европы, Азии и Америки.

Таким образом, очевидно, что системная иммунотерапия не может быть одинаково эффективна для всех больных АтД. Для них нужна индивидуальная схема лечения в зависимости от участия конкретных иммунных механизмов в каждом конкретном случае. Системная иммунотерапия показана при отсутствии контроля заболевания с помощью стандартных схем терапии. Они показаны в тех случаях, когда тяжесть течения АтД существенно влияет на повседневную активность, психоэмоциональное состояние пациента и оказывает негативное влияние на качество жизни больного.

Еще одним методом, широко применяемым при АтД, является энтеросорбция, смысл которой заключается в выведении из организма аллергенов и токсинов. Для этого используются энтеросорбенты — препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и способные связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексобразования.

Особый интерес представляет «Комплекс с пектином Жидкий уголь для детей», в состав которого входит пектин, инулин и экстракт семян фенхеля. Пектин — пищевое волокно, которое обладает адсорбирующим действием и поэтому связывает и выводит из организма тяжелые металлы, радионуклиды, аллергены, токсические вещества, а также защищает слизистые от раздражения за счет обволакивающего действия. Пектин обладает более высокой сорбционной емкостью по сравнению с другими сорбентами на основе пищевых волокон, лигнина и активированного угля, не травмирует слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и способствует ее репарации. Второй компонент данного комплекса — инулин, который является эффективным пребиотиком. Инулин утилизируется бифидо- и лактобактериями, способствует их росту. При приеме инулина происходит улучшение нарушенного баланса микроорганизмов в кишечнике. Инулин обладает «обволакивающим действием», защищая слизистые оболочки желудка и частично кишечника от механического раздражения пищей. Инулин способен уменьшить действие токсических веществ при попадании в желудок. Третий компонент комплекса — экстракт плодов (семян) фенхеля. Основной составляющей экстракта фенхеля является эфирное масло, которое содержит трансанетол, фенхон, эстрагол, лимонен и другие компоненты. Кроме того, в состав входят флавоноиды, жирные кислоты и сахара. Препараты плодов фенхеля стимулируют пищеварение, усиливают секрецию и перистальтику ЖКТ, обладают спазмолитическим, ветрогонным, антимикробным и слабым противовоспалительным действием.

По данным клинического исследования применение «Комплекса с пектином Жидкий уголь для детей» в комплексной терапии АД у детей по сравнению со стандартной терапией позволило уменьшить тяжесть основных симптомов заболевания, сократить сроки купирования гиперемии кожи на 27,7%, зуда кожи на 41,2%, сухости кожи на 20,3%, а также сократить сроки купирования запора на 24,6% [42].

Актуальным на сегодняшний день является поиск значимых специфических иммунологических и воспалительных маркеров АД. Это поможет для разработки новых лекарственных средств направленного действия, а также даст возможность заранее проводить отбор пациентов, которым необходимо лечение определенными препаратами, что существенно повысит эффективность терапии.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Астафьева Н. Г., Еремина М. Г., Еремин А. В. Индивидуальное бремя atopического дерматита // Саратовский науч.-мед. журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 543–548.
3. Ревякина В. А. Этапная терапия atopического дерматита у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2015, № 1. С. 50–53.
4. Mortz C. G. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // Allergy. 2015, vol. 70, № 7, p. 836–845.
5. Gustaffson D., Sjoberg O., Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopical dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age // Allergy. 2000, vol. 55, № 3, p. 240–245.
6. Schneider L. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities // Pediatr Dermatol. 2016, vol. 33, № 4, p. 388–398.
7. Buddenkotte J., Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopical diseases // Allergy. 2010, vol. 65, № 7, p. 805–821.
8. Schulte-Herbruggen O. Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopical dermatitis and psoriasis // Int. Arch. Allergy Immunol. 2007, vol. 144, № 3, p. 211–216.
9. Heratizadeh A. Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation // Curr Opin. Allergy Clin. Immunol. 2016, vol. 16, p. 458–464.
10. Yohe S., Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing // Arch. Pathol. Lab. Med. 2017, vol. 141, № 11, p. 1544–1557.
11. Li W. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model // Allergy. 2012, vol. 67, № 5, p. 622–629.
12. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. Molecular genetics of atopical eczema // Chem. Immunol. Allergy. 2012, vol. 96, p. 24–29.
13. Фрейдин М. Б. Генетика atopии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006, т. 10, № 3, с. 153–159.
14. Ruether A. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopical dermatitis risk in the population of Northern Germany // Br. J. Dermatol. 2006, vol. 155, № 5, p. 1093–1094.
15. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // N. Engl. J. Med. 2011, vol. 365, № 14, p. 1315–1327.
16. Levin J. S., Friedlander F., del Rosso J. Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 1: the role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopical skin // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013, vol. 6, № 10, p. 16–22.
17. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopical eczema (atopical dermatitis) in adults and children: part II // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018, vol. 32, № 6, p. 850–878.
18. Guidelines for treatment of atopical eczema (atopical dermatitis) part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012, vol. 26, № 8, p. 1045–1060.
19. Guidelines of care for the management of atopical dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopical dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. 2014, vol. 70, № 2, p. 338–351.
20. Brenninkmeijer E. E. Diagnostic criteria for atopical dermatitis: a systematic review // Br. J. Dermatol. 2008, vol. 158, № 4, p. 754–765.
21. Oranje A. P. Practical issues on interpretation of scoring atopical dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score // Curr. Probl. Dermatol. 2011, vol. 41, p. 149–155.
22. Pucci N. Scoring atopical dermatitis in infants and young children: distinctive features of SCORAD index // Allergy. 2005, vol. 60, № 1, p. 113–116.
23. Schmitt J. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopical eczema in trials // J. Allergy Clin. Immunol. 2014, vol. 134, № 4, p. 800–807.
24. Leung D. Y., Guttman Yassky E. Deciphering the Complexities of Atopic Dermatitis: Shifting Paradigms in Treatment Approaches // J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 134, № 4 (Oct.), p. 769–779.
25. Marenholz I. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopical march // Nat. Commun. 2015, vol. 6;

№ 6, p. 8804–8810.

26. Shaker M. New insights into the allergic march // Curr Opin. Pediatr. 2014, vol. 26, № 4, p. 516–520.
27. Antúnez C. Cytokine production, activation marker, and skin homing receptor in children with atopic dermatitis and bronchial asthma // Pediatr Allergy Immunol. 2006, vol. 17, № 3, p. 166–174.
28. Hae-Jin L., Seung-Hun L. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis // Allergy Asthma Immunology Res. 2014, vol. 6, № 4, p. 276–287.
29. Lee S. H., Jeong S. K. An update of the defensive barrier function of skin // Med. J. 2006, vol. 47, № 3, p. 293–306.
30. Bouwstra J. A., Pilgrim K., Ponc M., Elias M. K., Feingold R. Structure of the skin barrier, in Skin barrier. New York: Naylor and Francis, 2006. 65 p.
31. Cork M. J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. 2009, vol. 129, № 8, p. 1892–1908.
32. Baek H. Acute modulations in stratum corneum permeability barrier function affect claudin expression and epidermal tight junction function via changes of epidermal calcium gradient // Yonsey Med. J. 2013, vol. 54, № 2, p. 523–528.
33. Sugavara T. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice // J. Dermatol. Sci. 2013, vol. 70, № 1, p. 2–18.
34. Миченко А. В., Жукова О. В., Львов А. Н. Атопический дерматит: новые горизонты наружной терапии // Фарматека. 2017, № S4, с. 50–53.
35. Callen A. Systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. 2007, vol. 156, № 2, p. 203–221.
36. Maneechotesuwan K. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: A novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease // PLoS Med, 2009, vol. 6, e1000076.
37. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М., 2013.
38. Korting H. C. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010, vol. 24, № 10, p. 1176–1182.
39. Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study // Dermatology. 2007, vol. 214, № 1, p. 61–67.
40. Ohba F. Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: An investigator-blinded, vehicle-controlled study // J. Dermatolog. Treat. 2016, vol. 27, № 5, p. 467–472.
41. Noh G., Jang H. Dual specific oral tolerance induction using interferon gamma for IgE-mediated anaphylactic food allergy and the dissociation of local skin allergy and systemic oral allergy: tolerance or desensitization? // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2014, vol. 24, № 2, p. 87–97.
42. Данилова Е. И., Труслова О. Ю., Рошупкин А. Н., Ветеркова З. А. и др. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: ретроспективное сравнительное (по типу «случай-контроль») исследование. // Вопросы современной педиатрии. 2016. № 15 (3). С. 268–272.

В. А. Ревякина*¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Таганов**

Е. Д. Кувшинова*

И. А. Ларькова*, кандидат медицинских наук

В. А. Мухортых*

* **ФГБУН ФИЦ ПБ, Москва**

** **ФГАОУ ВО РУДН, Москва**

¹ Контактная информация: 5356797@mail.ru

Атопический дерматит, современная стратегия в терапии/ В. А. Ревякина, А. В. Таганов, Е. Д. Кувшинова, И. А. Ларькова, В. А. Мухортых

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 32–37

Теги: заболевания кожи, высыпания, зуд, аллергия