

**СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ
АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ
АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ**



**АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ
У ДЕТЕЙ**

**обновление 2020
(на правах руководства)**

Москва, 2020

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ
АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И
ИММУНОЛОГОВ РОССИИ

**АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ
У ДЕТЕЙ**
обновление 2020
(на правах руководства)

Москва, 2020

УДК 616.5-002

ББК 57.33

A92

ОСНОВНАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА:

Смолкин Ю.С. (руководитель проекта), Балаболкин И.И., Горланов И.А.,
Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., Мигачева Н.Б., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ГРУППА СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА:

Куропатникова Е.А., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Смолкина О.Ю.

Раскрытие информации о возможном конфликте интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поскольку данный документ включил в себя работу многих авторов, никто из них не может интерпретировать Документ и его части, представляя официальное мнение АДАИР за исключением руководителя проекта. Любой запрос информации о Документе или разъяснении его отдельных положений следует направлять в адрес Общероссийской общественной организации Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес для корреспонденции:

117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел/факс: +7 (495) 225-71-04, 225-71-07

www.adair.ru, e-mail: adair@adair.ru

Атопический дерматит у детей: обновление 2020 (на правах руководства).

A92 **Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/**
Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт»,
2020. – 250 с.

ISBN 978-5-6040941-9-8

На сегодняшний день этот документ является полным и всеобъемлющим Соглашением экспертов рабочей группы. Новые данные, появившиеся с течением времени, могут привести к тому, что не все рекомендации, изложенные в Документе, станут приемлемыми для определенной категории пациентов.

Этот Документ не предназначен для использования фармацевтическими компаниями в продвижении лекарств.

Данная работа и отдельные ее части не могут быть воспроизведены, в том числе перепечатаны в любом виде, включая размещение на интернет-сайтах, без разрешения правообладателя.

Любое цитирование Документа или его части без ссылки на данную работу запрещается.

ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт»

443096, г. Самара, ул. Коммунистическая, 27, оф. 1

Тел.: +7 (846) 372-71-71, e-mail: info@print-standart.ru, www.print-standart.ru

Отпечатано в типографии ООО «ПРО-ДВИЖЕНИЕ»

443023, г. Самара, ул. Проезд Южный, д. 180, кв. 34

Тел.: +7 (846) 321-04-04, e-mail: info@pdsamara.ru

Подписано в печать 07.11.2019

Формат 64 × 90 / 8. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 25,81. Тираж 1000 экз. Заказ 325

ISBN 978-5-6040941-9-8



9 785604 094198

© АДАИР, 2020

© ООО «Полиграфическое объединение
«Стандарт», оформление, 2020

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	12
ВСТУПЛЕНИЕ К ОБНОВЛЕННОМУ ИЗДАНИЮ	13
ОСНОВНЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЦЕЛЬ НОВОГО ДОКУМЕНТА	15
КАК РАБОТАТЬ С ДОКУМЕНТОМ	16
К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	17
Литература	19
ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ.....	19
Литература	20
ВОЗРАСТ ДЕБЮТА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	21
Литература	22
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	22
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ИХ ПРАКТИЧЕСКИЙ УЧЕТ	24
МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ДЕФЕКТЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА)	25
Литература	28
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА.....	30
Литература	34
КОМОРБИДНОСТЬ АД. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СВЯЗИ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.....	35
Литература	36
РОЛЬ РЕЛЕВАНТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА. ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ (РЕЛЕВАНТНЫХ) АЛЛЕРГЕНОВ.....	37
Значение пищевой аллергии при атопическом дерматите	38
Литература	42
Значение ингаляционных аллергенных триггеров (аэроаллергенов) при атопическом дерматите	43
Пыльцевые аллергены и атопический дерматит	44
Аллергены клещей домашней пыли и атопический дерматит	44
Аллергены плесневых грибов и атопический дерматит	46
Аллергены перхоти животных и аллергены тараканов как вероятные триггеры атопического дерматита	47
Литература	48
Роль микрофлоры кожи и кишечника как аллергенных триггеров АД.....	50
Литература	56

НЕАЛЛЕРГЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	58
Климат	59
Химические раздражители.....	60
Физические раздражители.....	61
Пища как неаллергенный раздражитель	62
Психосоциальные факторы.....	63
Профессия	65
Литература	65
ДИАГНОЗ.....	68
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – КАК ФОРМУЛИРОВАТЬ ДИАГНОЗ.....	68
Литература	72
КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА.....	73
Диагностические критерии атопического дерматита	73
Симптомы, формы, стадии, течение заболевания.....	75
ИЗМЕНЕНИЕ СПОСОБОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	80
Литература	81
СПЕЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ.....	82
Анамнез	82
Определение концентрации общего сывороточного иммуноглобулина E (IgE) и числа эозинофилов периферической крови.....	84
Кожное тестирование	84
Кожные тесты с пищевыми аллергенами	85
Кожные тесты с ингаляционными аллергенами.....	86
Внутрикожные тесты	87
Аппликационные пробы	87
Противопоказания к кожному тестированию	88
Необоснованные мнения о кожных тестах	89
Возможность и безопасность проведения аллергологического обследования у детей раннего возраста.....	89
Основные положения о кожных тестах, которыми аллергологи и практические педиатры руководствуются в работе:.....	91
Провокационные тесты.....	92
Значение тестов in vitro для диагностики специфической сенсибилизации..	94
Бактериологические и вирусологические исследования.....	95
Биопсия кожи при АД.....	96
ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
Бактериологическое исследование кала (анализ кала на дисбактериоз)....	96
Литература	97

ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПЕДИАТРА ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	100
1. Общие позиции	100
2. Заболевания для проведения дифференциально-диагностического поиска при сомнении в диагнозе атопического дерматита	101
3. Клинические признаки дерматита как основание для дифференциального диагноза.....	102
4. Краткая характеристика заболеваний для дифференциально-диагностического поиска.....	103
Иммунодефициты	103
Аутосомно-доминантный гипер-IgE (синдром Джоба)	104
Аутосомно-рецессивный гипер-IgE-синдром (дефицит DOCK8).....	105
Дефицит PGM3.....	105
Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome).....	105
Синдром Омена	106
Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера	107
Вульгарный ихтиоз	107
Синдром Нетертона	108
Пилинг-синдром.....	110
SAM-синдром.....	110
Другие заболевания.....	110
Себорейный дерматит грудных детей	111
Псориаз.....	112
Бляшечная экзема	112
Строфулюс.....	113
Контактные дерматиты	114
Энтеропатический акродерматит	116
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса.....	117
Метаболические заболевания	118
Инфекция и инвазии	119
Розовый лишай Жибера.....	121
Красный плоский лишай.....	121
5. Осложнения атопического дерматита	122
Бактериальные инфекции	122
Вирусные инфекции	123
Герпетическая экзема Капоши (вакциниформный пустулез).....	123
Контагиозный моллюск (Eczema molluscatum)	124
Экзема coxsackium	124
АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА	124
Литература	126

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ. ТРИ «КИТА» ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	127
УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ КАК ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ УСЛОВИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	129
Устранение сухости и восстановление поврежденного липидного слоя кожи	130
Выбор средств очистки кожи при купании	130
Гидратация кожи	131
Влажная одежда и окклюзия	132
Использование увлажняющих и смягчающих (восстанавливающих липидный барьер кожи) средств.....	132
Как правильно применять увлажняющие/смягчающие средства?	134
Уход за кожей волосистой части головы и волосами.....	135
Исключение (ограничение) воздействия на кожу раздражающих факторов	136
Уход за кожей в зависимости от фазы атопического дерматита	136
НАРУЖНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ	137
Об арсенале противовоспалительных средств.....	138
Какие кортикостероиды использовать при атопическом дерматите у детей: методика применения и практические советы.....	141
Кратко о свойствах и особенностях клинического применения современных наружных кортикостероидов	142
Метилпреднизолона ацепонат	142
Алклометазона дипропионат.....	142
Гидрокортизона 17-бутират.....	143
Мометазона фуоат.....	144
Методика применения наружных глюкокортикостероидов: традиционные и новые принципы.....	144
Ингибиторы кальциневрина.....	146
Практические советы.....	148
Грамотное использование лекарственных форм наружных противовоспалительных препаратов.....	148
1. Выбор препарата для основной наружной противовоспалительной терапии	149
2. Выбор из числа дополнительных препаратов для противовоспалительной терапии атопического дерматита.....	151
Применение «традиционных» препаратов	151
Применение препарата активированного цинк пиритиона (АЦП)	151

3. Выбор оптимальной лекарственной формы наружного противовоспалительного препарата	152
Какие существуют лекарственные формы наружных глюкокортикостероидов и как правильно их применять?	153
4. Выбор лекарственной формы нестандартных противовоспалительных препаратов	154
5. Выбор частоты использования наружного противовоспалительного препарата	155
Наружные глюкокортикостероиды	155
Крем пимекролимуса	157
Мазь такролимуса	157
6. Правила сочетанного применения наружных противовоспалительных препаратов и увлажняющих/смягчающих средств для восстановления структуры пораженной кожи	158
7. Определение возможной повышенной чувствительности к наружному противовоспалительному препарату	159
Кортикостероидные, антибактериальные и противогрибковые наружные препараты для лечения детей с атопическим дерматитом	159
СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ	163
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	164
ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.	166
Литература	166
ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	166
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ	167
Crisaborole	167
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	168
СИСТЕМНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АД. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.....	168
Литература	176
КАК «ПОБЕДИТЬ» ЗУД?	177
Стратегия борьбы с зудом при атопическом дерматите	177
Антигистаминные препараты в лечении детей с атопическим дерматитом..	179
Эффективность применения антигистаминов при атопическом дерматите.	
Выбор препаратов.....	181
Седативные антигистамины («1-го поколения»)	181
Неседативные антигистамины («2-го поколения»)	182
АНТИГИСТАМИННЫЕ И ЛЕКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ. РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020	183
Литература	184
Литература	185

УСТРАНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕНОВ И НЕАЛЛЕРГЕННЫХ ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ	189
Общие положения	189
Исключение аллергенов.....	190
Устранение аэроаллергенов.....	190
Элиминационные мероприятия при аллергии к клещам домашней пыли	190
Элиминационные мероприятия при выявлении у ребенка с атопическим дерматитом сенсibilизации к плесневым грибам.....	191
Элиминационные мероприятия при наличии эпидермальной аллергии	191
Устранение аллергенов у больных с пыльцевой сенсibilизацией	191
Исключение пищевых аллергенов	192
Общие положения.....	192
Конкретные рекомендации.....	193
Особенности элиминационной диеты у детей грудного возраста.....	193
ОБНОВЛЕНИЕ ПОЗИЦИИ ПО СВЯЗИ АД И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.....	195
Литература.....	197
Выбор смеси (формулы) для искусственного вскармливания детей с атопическим дерматитом (при гипо- и агалактии у кормящей матери) 197	
Особенности элиминационной диеты у детей с атопическим дерматитом дошкольного и школьного возраста	199
Исключение неаллергенных провоцирующих факторов.....	200
Устранение «физических» и «химических» триггеров.....	200
Психонейровегетативная терапия	201
ДРУГИЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ (ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТОРПИДНОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА)	202
Циклоспорин А	202
Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil)	203
Интерфероны	203
Кромоглициевая кислота и кромогликат натрия	204
Фототерапия (УФО).....	204
Литература	205
АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ....	208
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОТАЦИЙ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТИТА.....	212
Литература к разделу	213
Литература	213
ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЯ	215
УХОД ЗА КОЖЕЙ ПАЦИЕНТА В ФАЗЕ РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ.....	216

УХОД ЗА КОЖЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С СЕБОРЕЕЙ И ОСОБО ВЫСОКОЙ ЕЕ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ	217
ЭМОЛЕНТЫ КАК ПРОФИЛАКТИКА ДЕРМАТИТА И ОБОСТРЕНИЙ ДЕРМАТИТА. ОБНОВЛЕНИЕ 2020	217
Литература к разделу	218
ИСКЛЮЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕННЫХ И НЕАЛЛЕРГЕННЫХ ТРИГГЕРОВ КАК ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ПРОФИЛАКТИКИ МЕРОПРИЯТИЙ.....	218
КОГДА И КАК ВОЗОБНОВЛЯТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	219
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ	220
Санаторно-курортное лечение.....	220
Литература	223
Иммуноterapia аллергиями (аллерген-иммуноterapia)	224
Иммуномодуляторы.....	227
Препараты ненасыщенных жирных кислот (НЖК)	228
Литература	229
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	230
ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ	230
КОГДА И С КАКИМ СПЕЦИАЛИСТОМ КОНСУЛЬТИРОВАТЬ БОЛЬНОГО АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	232
О ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	233
ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА (РОДИТЕЛЕЙ, ЧЛЕНОВ СЕМЬИ)	233
КАК СНИЗИТЬ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПОВЫСИТЬ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ? ..	235
ПРОБИОТИКИ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ	237
Литература к разделу	238
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ.....	238
Литература	241
ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	242
Литература	246

ПРЕДИСЛОВИЕ

Атопический дерматит (АД). Это словосочетание вошло в медицинскую терминологию России в конце 90-х годов быстро и мощно, и уже около 20 лет является одной из наиболее обсуждаемых тем среди дерматологов, аллергологов и педиатров. Нет другого дерматита, кроме АД, который имел бы такое многообразие наименований в различных странах и даже в разных научных школах одной и той же страны. Вот лишь некоторые из них: «атопический нейродермит», «атопическая экзема», «диффузный нейродермит», «детская экзема», «эндогенная экзема», «аллергодерматоз». На сегодняшний день диагноз «атопический дерматит» устанавливается не только дерматологами, но и аллергологами, терапевтами и педиатрами, не имеющими специальной дерматологической подготовки. В связи с этим для врачей, не имеющих отношения к дерматологии, существуют сложности дифференциальной диагностики ряда болезней, поражения кожи при которых похожи на атопический дерматит – от банальных (чесотка) до фатальных (первичные иммунодефициты). Кроме того, разобщенность врачей разных специализаций и школ мешает выработке единых стандартов в диагностике, лечении и профилактике атопического дерматита как у детей, так и у взрослых больных. Необходимо ясно представлять – когда, в какой момент, с какими симптомами поражения кожи консультации дерматолога и аллерголога становятся обязательными. Сложность проблемы состоит и в том, что четкие критерии тяжести и стадийности заболевания сложны для использования в педиатрической практике. Известные шкалы оценки тяжести АД (SCORAD и другие), объединяют ряд объективных и субъективных признаков и требуют существенного времени для вычисления, в связи с чем в ежедневной работе педиатра практически не используются. Отсутствие учета критериев тяжести локального поражения оставляет место для более чем свободной трактовки использования препаратов наружного действия в пределах инструкций, утвержденных Минздравом. Наличие в инструкции по применению препарата показания «атопический дерматит» или «зудящие дерматиты» предоставляет возможность использования лекарственного средства при любой стадии и степени выраженности заболевания, указывая лишь суточную кратность и максимальную длительность допустимого применения. Это оставляет решение задачи по использованию того или иного препарата за врачом. Остаются открытыми вопросы применения антигистаминных препаратов при АД, которые всегда ассоциируются с понятием «аллергия», применяются неоправданно часто и бесконтрольно, – то есть без соответствующих показаний. В то же время огульное отрицание их применения при атопическом дерматите также неоправданно, так как антигистамины имеют совершенно определенные показания для назначения при атопическом дерматите у детей. Также остается

большой проблемой широко распространенное мнение о существенном значении различных заболеваний в развитии АД («дисбактериоз кишечника», «паразитоз», «патология желчевыделительной системы», «пищевая аллергия» и др.). Поиск этих заболеваний как причины АД и их лечение сопровождаются неоправданными диагностическими процедурами, необоснованным назначением лекарственных препаратов, ограничением питания ребенка и кормящей матери. При этом адекватная терапия АД либо не проводится, либо осуществляется не в полном объеме, что приводит к нарастающему прогрессированию дерматита.

ВСТУПЛЕНИЕ К ОБНОВЛЕННОМУ ИЗДАНИЮ

Данные клинических исследований обновляются постоянно. Современные документы имеют свойство устаревать еще до момента их выхода. Авторы полностью отдавали себе отчет о том, что информация, изложенная в оригинальном издании «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России» актуальна только на момент ее написания. Принципы курации пациента, изложенные в оригинальной версии Документа будут полезными еще долгое время, особенно это касается глав где приводятся определение заболевания, критерии диагноза АД и основные этапы его диагностики. Это наиболее консервативные разделы, которые должны сохраняться стабильно в течение длительного времени, чтобы врачи и исследователи понимали под термином «атопический дерматит» сходные понятия и использовали единые подходы к определению его этиологии. Главы, посвященные патогенезу были написаны с учетом разрешенной терапии и несли своей целью раскрыть для практического специалиста патогенетические основы действия лекарств при АД. Разделы, в которых обсуждается терапия заболевания, основаны на актуальных рекомендациях профильных обществ и являются постоянно обновляемыми.

Понимая недостаток времени у практикующего специалиста, коллектив Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России выпустил краткую версию согласительного документа в виде позиционных статей в журнале «Аллергология и иммунология в педиатрии» (<https://journal.adair.ru/>), с которыми рекомендовано ознакомиться всем интересующимся. Мы всячески призываем наших читателей следить за публикациями в периодической научной печати и использовать последние результаты и рекомендации профильных сообществ.

Постоянное обновление текста документа требует значительных усилий и невозможно «в режиме реального времени», но в текущем году произошли значительные изменения в принципах терапии тяжелого АД у детей по причине появления первого препарата биологической терапии. Блокаторы IL4 стали

доступны с 6 лет и открыли новую эру в лечении тяжелого дерматита у детей (ссылка на инструкцию). Авторы считают необходимым дополнить главы, посвященные лечению, анализом безопасности и рекомендованными схемами применения биологических моноклональных антител и определить их место среди системных препаратов. Кроме того, вышел ряд мета-анализов исследований, касающихся связей атопического дерматита с системными заболеваниями, вскармливанием и приемом пробиотиков и микроэлементов у детей. Эти проблемы являются широко обсуждаемыми и позиция по этим проблемам должна быть освящена в Документе важными при терапии АД и их необходимо пояснить для широкого круга читателей.

Не подвергается сомнению факт того, что мета-анализы крайне важны для развития современной медицины, т. к. позволяют обобщить данные, полученные в разных исследованиях, но, как и у любого метода, у них есть ряд ограничений. Не вдаваясь в математическую составляющую анализа среди методологических проблем, прослеживаются:

- представленность исследований, опубликованных в журналах на английском языке, что ведет к большему цитированию работ из США и Европы и сдвигает фокус на эти страны. Создается впечатление универсальности выводов, хотя на деле они могут быть верны только для стран с высоким доходом и социальным индексом с определенными генетическими вариантами чаще представленными в исследуемой популяции.
- включение работ, для которых доступны первичные данные (в виде математических таблиц). Практика прикрепления электронных документов к статьям появилась недавно после широкого перехода публикаций в режим онлайн-изданий. Тем самым многие исследования могут исключаться из анализа, что приводит к искажению информации.
- гетерогенность групп и конечных точек. Многие авторы используют популяции различные по возрасту, наследственной отягощенности, предшествующему аллергологическому опыту. Конечные точки наблюдения и методы их фиксации могут быть разными, например наличие пищевой аллергии можно фиксировать как сведения сообщаемые пациентом со слов, проводя лабораторные исследования, прик-тесты или провокационную оральную пробу. Ясно, что в даже в одной популяции частота исследуемого события будет значительно отличаться в зависимости от метода оценки.

Не стоит немедленно использовать выводы, полученные в научных исследованиях, в рутинной практике, особенно при наличии эффективного, более безопасного традиционного метода.

Обновление данных будет построено как дополнение к существующему тексту и рекомендовано к ознакомлению после прочтения текста оригинального документа.

Результаты исследований и мета-анализов представлены в виде отношения рисков для различных групп и могут быть сложны для восприятия. Коллектив авторов решил дать пояснение к полученным данным и изложить его в виде короткого заключения в конце соответствующих разделов.

ОСНОВНЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЦЕЛЬ НОВОГО ДОКУМЕНТА

Результаты проводимых во многих странах исследований в области этиопатогенеза АД, разработки новых методов его терапии и профилактики периодически обобщаются в виде согласительных документов, руководств, являющихся результатом согласования позиций различных специалистов и организаций, связанных с изучением АД. В России первая попытка достичь консенсуса в этом вопросе была сделана Союзом педиатров России в 2000 году, в результате чего появилась научно-практическая программа: «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика», образцом для которого послужил документ «Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика, М., 1997». Это был первый опыт согласования мнений педиатров, детских аллергологов и дерматологов в попытке выработать единый взгляд на одну проблему с позиций не только разных специальностей, но и разных педиатрических и дерматологических школ. Сам факт создания подобного документа имел, несомненно, положительное значение, так как основной его заслугой можно считать активную позицию преодоления среди педиатров, аллергологов и дерматологов необоснованной кортикостероидофобии.

Следующая попытка – объединение в единый документ позиций терапевтов и педиатров, аллергологов и дерматологов, сделанная Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. Документ под названием «Российский Национальный Согласительный Документ по Атопическому Дерматиту», вышедший в свет в 2002 году имеет принципиальные отличия по характеру построения и подачи материалов, разделенный на отдельные брошюры, основной из которых является «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей». Этот документ претендовал как на большой охват врачей, заинтересованных данной проблемой, поскольку был создан как для «взрослых», так и для детских аллергологов-иммунологов и дерматологов, претендовал на большую доказательность, так как в нем присутствовало существенное количество

материалов, основанных на контролируемых исследованиях. Появление этого документа было следующим важнейшим шагом на пути формирования единства позиций в подготовке стандартов по диагностике, лечению и профилактике атопического дерматита. И тем не менее даже эта работа, несмотря на усилия лучших аллергологов-иммунологов и дерматологов России, для педиатров была недостаточной. Оставалась задача внесения ясности в ту часть деятельности врачей, которая касается детей, страдающих атопическим дерматитом. При этом существовала необходимость специального подхода к представлению его практическим педиатрам, детским аллергологам и дерматологам, что связано с желанием лучшего, более живого донесения материала. В связи с этим в 2006 году группой экспертов был создан первый согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра». Документ был издан исключительно с практической целью, в нем четко расставлены акценты на наиболее существенных для педиатра вопросах, возникающих в практической деятельности. Кроме того, следует выделить важную особенность данной работы, которая по праву заслуживает название «документ» в связи с тем, что все рекомендации по применению фармацевтических препаратов и продуктов лечебного питания строго соответствовали инструкциям, утвержденным Минздравом. Этот документ дал в руки детскому врачу ясный и максимально обоснованный алгоритм действий по диагностике и, главное, по лечению атопического дерматита у детей, что соответствует целям и задачам Устава Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

За 12 лет со времени издания этого документа в 2006 году накопилась новая научная информация, пересмотрен патогенез атопического дерматита, и, как следствие, уточнен алгоритм терапии, появились новые препараты для лечения этого заболевания, в связи с чем возникла необходимость коррекции и переиздания Документа с учетом результатов мировых и отечественных исследований.

КАК РАБОТАТЬ С ДОКУМЕНТОМ

Авторы Согласительного документа надеются, что он будет полезен педиатрам в каждодневной практической деятельности. В связи с этим документ выстроен таким образом, чтобы его можно было использовать и как руководство при возникновении сложных диагностических ситуаций, и как основу для выработки лечебной стратегии. Кроме того, в конце многих разделов вынесены ключевые положения, отражающие резюме обсуждаемых позиций, что позволит применять документ как настольный справочник по атопическому дерматиту в ежедневной работе. К этому же призваны и все иллюстративные материалы:

схемы и алгоритмы по диагностике, терапии, подбору питания и профилактике. Изложение содержания выстроено в определенной последовательности, логика которого продиктована состоянием знаний об атопическом дерматите и позицией авторов Документа. Учитывая практическую направленность работы, необходимые, но специальные научные данные, требуемые для обоснования каких-либо практических положений, даны курсивом в квадратных скобках и при первом ознакомлении их можно не прочитывать.

К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В середине 90-х годов основным достижением явилось признание главенствующей роли атопии в генезе нескольких видов дерматита, что выразилось в объединенном диагнозе «атопический дерматит». Диагноз «атопический дерматит» заменил разрозненную терминологию, которая до настоящего времени еще используется в отдельных европейских странах. Эти позиции отражены в первом отечественном согласительном документе 2001 года «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика». Термин «атопический» призван был подчеркнуть главенствующую роль атопической аллергии в возникновении и развитии заболевания. Однако на этом дискуссия не прекратилась, так как появилось большое число фактов, подтверждающих мнение Сульцбергер и Кока, высказанное еще в 1934 году, что атопический механизм далеко не всегда является главенствующим при этом заболевании. Насколько непросто выработать единую концепцию этиологии, патогенеза и обозначения такого заболевания, как атопический дерматит, свидетельствует дискуссия Европейской комиссии по номенклатуре заболеваний, развернувшаяся в 2001 году по поводу определения дерматологических аспектов аллергии. Тогда Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) был предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита», который подразделялся на аллергический (как IgE-ассоциированный, так и не-IgE-ассоциированный) и неаллергический варианты.

В течение последнего десятилетия в связи со значительным прогрессом в понимании механизмов этиологии и патогенеза АД в научном сообществе ведется активное обсуждение его определения. Учитывая гетерогенность клинических проявлений и множество факторов, влияющих на реализацию и прогрессирование заболевания, врачи различных специальностей (дерматологи, аллергологи-иммунологи, педиатры) по-разному трактовали определение АД, его диагностические критерии и подходы к лечению и профилактике, что в определенной степени сохраняется и в настоящее время [1, 2].

В большей степени обсуждение этих вопросов велось на дерматологических форумах и в дерматологических журналах. Тем не менее аллергологи-иммунологи

также внесли вклад в научные дебаты по поводу механизмов аллергической сенсibilизации при АД и разделения заболевания на атопический (экзогенный, «extrinsic»), связанный преимущественно с аллергическими механизмами и гиперпродукцией IgE, и неатопический (эндогенный, «intrinsic»), в патогенезе которого преобладают неаллергические механизмы [3, 4]. Однако к настоящему времени в профессиональном сообществе сформировалась общая концепция, рассматривающая различные варианты АД как одну нозологическую форму, поскольку они имеют сходные типичные клинические проявления, развиваются при наличии генетической предрасположенности под действием общих триггеров, характеризуются рецидивирующим течением и, следовательно, требуют общих подходов к лечению и профилактике [5, 6].

Давать определение – всегда неблагодарная задача, так как все характеристики заболевания «втиснуть» в несколько фраз очень сложно, тем более когда это касается такого многокомпонентного по патогенезу заболевания, как атопический дерматит. В предыдущей редакции Документа нами было предложено «рабочее определение», не претендовавшее на «исчерпывающую глобальность», которое, как мы считали, каждый ученый и практикующий врач мог модифицировать так, как считает необходимым:

«Атопический дерматит является хроническим аллергическим лихенифицирующим воспалением кожи, возникающим в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как атопическими, так и неатопическими механизмами. Сопровождается кожным зудом и частым инфицированием».

В настоящее время похожее по сути определение предложено Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов: «АД является аллергическим заболеванием кожи, возникающим у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющим хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующимся кожным зудом и обусловленным гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям» [7].

Учитывая все существующие определения теории и взгляды, а также мнения экспертов, взявших на себя труд и ответственность создания данного согласительного документа на сегодняшний день атопический дерматит можно рассматривать как:

«ХРОНИЧЕСКОЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ВОСПАЛЕНИЕ КОЖИ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ КАК ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА, ТАК И ВЛЕКУЩЕЕ ДАЛЬНЕЙШУЮ ЕГО ДИСФУНКЦИЮ, ЧТО ДОСТИГАЕТ МАКСИМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НА ФОНЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К IgE-ОПОСРЕДОВАННОЙ

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ, РЕАЛИЗУЕМОЙ В СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ К ОКРУЖАЮЩИМ АЛЛЕРГЕНАМ».

Подобное определение видится нам как наиболее краткое и реалистичное с учетом всех достижений последних лет.

Литература

1. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Paller A.S., et al. What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy*. 2017; 72: 2026–2030.
2. Laird M., Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1027: 93–104.
3. Flohr C., Johansson S.G.O., Wahlgren C.F., Williams H.C. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 150–158.
4. Roguedas-Contios A.M., Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(3): 233–236.
5. Wollenberg A., Feichtner K. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook. *Allergy*. 2013; 68: 1509–1519.
6. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 2(49): 12–22.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. академика РАН Р.М. Хаитова, профессора Н.И. Ильиной. Москва, 2014. – 124 с.

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Клиническая гетерогенность АД не позволяет точно определить его частоту; тем не менее результаты многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что он является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи у детей [1]. Наиболее часто АД дебютирует в раннем возрасте и его распространенность в детской популяции может достигать 10–30 %, в то время как среди взрослого населения его частота существенно ниже 1–3 % [1, 2]. Наиболее часто АД начинается в возрасте от 3-х до 6 месяцев, у 60 % на первом году жизни и у 90 % пациентов в первые 5 лет [3]. Важной современной тенденцией эпидемиологии АД у детей является регистрируемый повсеместно рост его распространенности, хотя показатели в разных странах и регионах значительно

отличаются [4]. По данным масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), в котором были проанализированы информационные карты более чем 1 200 000 пациентов из 106 стран, средняя распространенность симптомов АД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9 %, а в возрасте 13–14 лет – 7,3 %, с явной тенденцией к ее увеличению как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим развитием [5]. В различных регионах Российской Федерации распространенность симптомов АД составила от 6,2 до 15,5 % и при повторном исследовании через 5 лет наблюдения возросла в 1,9 раза [6]. Третья (последняя) фаза данного исследования показала, что в странах с наиболее высокими показателями распространенности АД (Великобритания, Новая Зеландия) этот рост, вероятно, достиг своего плато. В то же время в странах с низким социально-экономическим уровнем развития (Латинская Америка, Юго-Восточная Азия), особенно в младших возрастных группах, сохраняется неуклонное увеличение распространенности АД.

В то же время распространенность среди детей раннего возраста – то есть периода, характеризующегося пиком заболеваемости АД, – в настоящее время изучена в России недостаточно, поскольку эта группа не выделена в Федеральных формах статистической отчетности и не была предусмотрена в масштабных международных эпидемиологических исследованиях. Однако результаты недавно опубликованного сравнительного исследования распространенности АД у детей в возрасте 1 года в некоторых странах Европы и центральной Америки свидетельствуют о выраженной вариабельности этого показателя: от 10,6 % в Испании до 28,2 % в Гондурасе [7]. Проведенные в Российской Федерации эпидемиологические исследования также подтверждают предположения о достаточной вариабельности данных по распространенности АД у детей раннего и младшего возраста в различных регионах нашей страны (от 4,2 % до 20 %) [8, 9, 10].

Литература

1. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3–16.
2. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(7): 630–8.
3. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E. & Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2017; 73: 696–704.
4. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., Mommers M., van Schayck C.P., Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic

eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. PLoS ONE 2012; 7: e39803.

5. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41: 73–85.

6. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М. с соавт. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(3): 279–294.

7. Draaisma E., Garcia-Marcos L., Mallol J., Solé D., Pérez-Fernández V., Brand P.L.; EISL Study Group. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(4): 359–366.

8. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014; 3: 11–14.

9. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика и факторы риска. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15(1-1): 55–62.

10. Мигачева Н.Б., Жестков А.В. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста г. Самара. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(1): 98–101.

ВОЗРАСТ ДЕБЮТА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит считается преимущественно детским заболеванием. Большинство случаев манифестирует на первом году. Примерно у трети детей АД сочетается с пищевой аллергией и гораздо реже с аэросенсибилизацией. В разных регионах распространенность аллергических и неаллергических форм дерматита может быть различная из-за генетических особенностей популяции. Спектр сенсibilизации закономерно отличается в зависимости от антигенного окружения. Молоко, яйцо и пшеница являются наиболее широко распространенными аллергенами в Европе, в странах Америки дополнительно широко распространена аллергия на арахис и рыбу. Современные работы уточняют время дебюта АД и частоту выявления сенсibilизации у больных. По данным мета-анализа Lee H.H. (2019), включившего в себя 27 исследований,

частота первичной заболеваемости дерматита у взрослых составляет 26.1% (95% CI 16.5%–37.2%) [1].

Эта работа показывает, что изменение состояния иммунной системы, характера воздействия внешних факторов на кожу, присоединение коморбидных состояний могут изменять привычное течение дерматита и смещать время его начала. Региональные различия во времени дебюта дерматита достаточно выраженные: в США частота первичного АД у взрослых может достигать 55%, по сравнению с европейскими странами, где она примерно 20%, причем на обоих континентах половых различий не зафиксировано. Подобно дерматиту в детском возрасте, примерно треть пациентов сенсibilизированы к различным аллергенам. В отличие от детей частота встречаемости сенсibilизации к пищевым продуктам не превышает 2%. Наиболее часто у трети сенсibilизированных пациентов выявляют гиперчувствительность к домашней пыли, пыльце растений, эпителию животных. Клиническая симптоматика у взрослых более разнообразна, менее четко выражены типичные локализации поражений кожи чем у детей. Частота сочетания с аллергическим ринитом значительно выше у детей, но коморбидность с астмой не отличается в зависимости от возраста.

Атопический дерматит у детей и взрослых имеет различные клинические особенности. Примерно у четверти пациентов АД дебютирует во взрослом возрасте. Сенсibilизация к аллергенам может сочетаться с АД примерно у трети пациентов, но у детей ведущую роль имеют пищевые аллергены, а у взрослых клещи домашней пыли, пыльца растений и антигены животных.

Литература

1. Lee, Harrison H., et al. «A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis.» Journal of the American Academy of Dermatology 80.6 (2019): 1526-1532, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1241>

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Возникновение атопического дерматита определяется многими причинами. Многофакторность возникновения и многообразие вариантов поражения кожи как по распространенности поражения, так и по его локализации определяет сложность восприятия АД как единой нозологической формы. В настоящее время основными считают различные генетически предопределенные дефекты эпидермального барьера и иммунной системы, которые реализуются при воздействии факторов окружающей среды, то есть АД воспринимается как заболевание, реализуемое вследствие взаимодействия факторов, определяемых двумя группами генов, которые фенотипически реализуют свои свойства

при воздействии определенных триггеров внешней среды. Поэтому при оценке состояния ребенка, динамики симптомов дерматита и эффективности лечения следует учитывать значение и взаимодействие многих факторов, от которых зависят проявления болезни. К атопическому дерматиту вполне применимы слова о связи этиологии и патогенеза болезни, данные классиком отечественной медицины И.В. Давыдовским, который отмечал, что «...каких-то вполне четких граней между этиологией и патогенезом искать не приходится. Именно патогенетические механизмы придают этиологическим факторам творческий характер, своеобразно расцветивают картины болезней». Оценка механизмов развития АД не может быть упрощенной, однозначной. Как невозможно утверждение, что АД – исключительно аллергическое заболевание или, более того, аллергическое заболевание, вызванное пищевой аллергией, так невозможно настаивать и на том, что в генезе развития АД аллергическая гиперчувствительность не значима. Подобные «крайние» позиции приводят к прямым диагностическим и терапевтическим ошибкам. Признание пищевой аллергии у детей, особенно раннего возраста, единственной или основной причиной АД, ведет к настойчивому поиску несуществующего во многих случаях релевантного пищевого аллергена, что приводит к серьезным и неоправданным ограничениям в питании кормящей матери и ребенка.

Основные факторы, влияющие на возникновение и выраженность воспаления при АД принято обозначать термином «триггеры», который буквально переводится как «пустить в ход; привести в движение», а применительно к заболеванию его можно перевести как «фактор, провоцирующий обострение болезни». Триггер может вызывать как аллергическую реакцию, так и воспаление, опосредованное иммунными и неиммунными механизмами. Кроме того, один и тот же «провокатор» может быть как аллергическим, так и неаллергическим триггером. Например, в первом случае пищевой продукт вызывает истинную аллергическую реакцию, во втором клиническая картина обострения атопического дерматита после употребления продукта неотличима от аллергической реакции, но специфических IgE-антител в крови и коже больного обнаружить не удастся.

В качестве примеров типично аллергической реакции можно привести обострения атопического дерматита при контакте ребенка с домашними животными, при кормлении аллергенной пищей, в период пыления растений, пыльца которых является аллергеном для конкретного ребенка. При этом в анамнезе прослеживается отчетливая связь обострения болезни с воздействием определенного аллергена, а также определяются специфические антитела в составе IgE к этому аллергену (шерсти животных, пищевому продукту или пыльце растений). Примерами не связанного с иммунными механизмами обострения дерматита может служить усиление или появление симптомов при перегревании (например, при купании в очень теплой воде), потении, физической нагрузке,

использовании жесткой, а также хлорированной воды для купания [1]. АД, не связанный с IgE-сенсibilизацией, наиболее часто (от 45 % до 64 %) встречается у дошкольников [2, 3] и взрослых (40 %) [4].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ИХ ПРАКТИЧЕСКИЙ УЧЕТ

К настоящему времени получен достаточный объем данных о генетической предрасположенности к атопическому дерматиту, основанный на клинических исследованиях. Эта информация приобретена в результате исследования близнецов, сбора родительского анамнеза. Согласно одному исследованию частота конкордантности атопического дерматита у монозиготных близнецов составляет 72 % в сравнении с 23 % у дизиготных [5]. Другое исследование свидетельствует даже о том, что среди монозиготных близнецов 86 % имеют атопический дерматит, если болен sibс. Разница в частоте встречаемости атопического дерматита среди монозиготных и дизиготных близнецов оказалась очень значительной. У дизиготных близнецов риск «дублирования» атопического дерматита составил только 21 %, а это, как известно, равно риску у sibсов-недвойняшек [8]. В 56 % наблюдений детей с атопическим дерматитом один из родителей страдал атопическим заболеванием [6], и при этом 42 % родственников первой линии пациентов с атопическим дерматитом имеют атопию [7]. В одном из эпидемиологических исследований, проведенных еще в 1986 году, установлено: если оба родителя имеют атопический дерматит – у 81 % их детей также диагностируется это заболевание. Риск того, что у детей разовьется атопический дерматит существенно повышается, если их родители также больны атопическим дерматитом (родители не больны – риск 10 %; 1 родитель болен – риск 50 %; оба родителя больны – риск 75 %) [5, 7].

У 80 % детей, страдающих АД, отмечается отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез: АД, пищевая аллергия, поллиноз, бронхиальная астма у родителей и близких родственников. Чаще всего выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60–70 %), реже по линии отца. При наличии этих заболеваний у обоих родителей риск развития АД у ребенка составляет 60–80 % [9].

На основании подобных исследований следует говорить о том, что предрасположенность к атопическому дерматиту, несомненно, наследуется, а также на генетическом уровне имеется взаимосвязь атопического дерматита и атопических заболеваний.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА (ДЕФЕКТЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА)

Кожа служит барьером для защиты организма от факторов и антигенов внешней среды, таких как патогенные микроорганизмы, аллергенные факторы, ксенобиотики, ирританты различной природы (физические и химические воздействия), токсичные вещества. Эпидермис включает в себя четыре основных слоя: роговой, гранулярный (зернистый), шиповатый и базальный. Роговой слой (*stratum corneum*) представляет собой черепицеобразно расположенные безъядерные роговые чешуйки богатые кератином. Между корнеоцитами находится слой межклеточных липидов, которые синтезируются в ламеллярных тельцах зернистого слоя. Нарушение эпидермального барьера при АД происходит в результате нарушения обоих компонентов рогового слоя [10, 11, 12]. Повреждающие мутации в генах, критически важных для нормальной барьерной функции кожи, высоко коррелируют с ранними и тяжелыми формами АД, при этом они обычно связаны с увеличением уровня сывороточного IgE. Среди них особую роль играют мутации в генах филаггрина (FLG), десмоглеина-1 (DSG1), корнеодесмозина (CDSN) и ингибитора сериновой протеазы Kazaltype 5 (SPINK5) [13].

[Известно, что в норме процесс кератинизации в клетках эпидермиса регулируется особым белком – филаггрином (FLG). Он способствует агрегации отдельных разрозненных филаментов, составляющих цитоскелет клеток, в единый комплекс (от англ. f'illaggrin, filament aggregating protein – белок, способствующий агрегации филаментов). Результатом этого является формирование постклеточных структур, богатых белком, не имеющих органелл и называемых корнеоцитами. Филаггрин образуется из полимерного белка профилаггрина, который содержит от 10 до 12 мономеров филаггрина, и меньшее количество мономеров в профилаггрине (то есть 10 против 12) связано с повышенным риском развития АД [12, 14]. На границе зернистого и рогового слоя профилаггрин-полимеры расщепляются на FLG – мономеры с помощью определенных протеаз, таких как каспаза 1. Затем эти мономеры собирают кератин для усиления рогового слоя. В заключение в верхней части рогового слоя FLG деградирует с образованием свободных аминокислот, уроганиновой (UCA) и пирролидинкарбоновой кислот (PCA). Все вместе они образуют натуральный увлажняющий фактор (NMF), который способствует удержанию воды и гидратации кожи [10]. UCA отвечает за кислотную мантию кожи, а PCA обеспечивает естественные увлажняющие факторы в коже. Этот процесс деградации опосредуется протеазами, а именно каспазой 14, кальпаином 1 и блеомицин гидролазой [15]. Содержание воды в роговом слое в пораженной и видимо непораженной сухой коже при АД снижено в результате уменьшения содержания NMF и увеличения трансэпидермальной потери воды

(ТЭПВ). Дефицит FLG также приводит к увеличению pH кожи, который, в свою очередь, усиливает функцию сериновых протеаз kallikrein (KLK) 5, KLK7 и KLK14, которые несут ответственность за отшелушивание корнеоцитов [10].

Таким образом, мутации в гене FLG, находящемся на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), приводят к нарушению эпидермального барьера, проникновению через кожу аллергенов и их воздействию на иммунную систему. Впервые мутация гена филаггрина была обнаружена в 2006 году [16], а в настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене FLG – R501X, 2282de14, R2447X и S3247X. Такую мутацию имеют от 20 до 50 % пациентов с АД. По-видимому, именно это является причиной дефектного эпидермального барьера у больных с АД. Мутации в гене FLG выявлены у 10 % населения Европы. Спектр мутаций в странах Европы, Азии и Африки различен, что, вероятно, может объяснить различия в степени тяжести АД [17, 18, 19].

Подтверждением роли дефектов филаггрина в формировании АД явились исследования их корреляции с клинической картиной заболевания. Установлено, что у пациентов, имеющих эти мутации, ТЭПВ была выше нормы, у них же отмечалась сухость кожи даже при отсутствии проявлений АД. Кроме того, у детей, имеющих мутации в гене FLG, атопический дерматит начинался раньше и протекал тяжелее [20]. При этом у пациентов с АД, имеющих мутацию гена FLG, заболевание не только имеет более тяжелое течение, но и чаще сочетается с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом [21, 22]. Таким образом, **если ранее считалось, что АД является, прежде всего, аллергическим заболеванием, то в настоящее время его все чаще рассматривают как заболевание с нарушением эпидермального барьера. Это полностью изменяет взгляд на АД и подчеркивает важность нормализации кожного барьера в лечении и профилактике АД** [23]. Повышенная проницаемость кожи для экзогенных веществ была предложена как наиболее правдоподобный механизм, связывающий дефицит филаггрина и АД, однако исследования, в которых использовали эквиваленты кожи (in vitro модели кожи человека, с фибробластами и кератиноцитами) и модели кожи животных дали противоречивые результаты. Кроме того, существует три варианта аллелей FLG в популяции кодирующих белок профилаггрин, включающие 10, 11 или 12 повторов, которые соответственно могут генерировать 10, 11 или 12 мономеров FLG [16, 24]. Таким образом, эти копии числовых вариантов дополнительно влияют на количество FLG в роговом слое и могут быть фактором риска развития АД.

Значительная доля нарушений барьерной функции эпидермиса при АД связана с метаболизмом межклеточных липидов. Межклеточные липиды являются фундаментальной частью рогового слоя и рассматриваются как «связывающий раствор» в «кирпичной» модели эпидермиса. Эти липиды состоят из церамидов, свободных жирных кислот и холестерина (в соотношении 1:1:1) [12]. Липиды формируются и хранятся в пластинчатых тельцах зернистого

слоя и высвобождаются во внеклеточное пространство, когда кератиноциты дифференцируются в роговом слое эпидермиса [25]. Аномалии в ферментах, ответственных за обработку липидов и транспортировку из пластинчатых телец, приводят к множеству заболеваний, связанных с недостаточной барьерной функцией кожи. Хотя об эпидермальных липидах при АД известно мало, снижение содержания керамидов с длинной цепью также может способствовать дефекту эпидермального барьера, и многие смягчающие средства теперь содержат керамиды, а некоторые – и продукты распада FLG.

Дефект десмосом (corneodesmosin (CDSN) и desmoglein-1 (DSG1)) играет большую роль в нарушении эпидермального барьера, поскольку целостность кожного барьера зависит от клеточной адгезии. Десмосома представляет собой соединяющий белковый комплекс в эпидермисе, который выступает в качестве якоря для кератинового цитоскелета и облегчает адгезию клеток, сопротивляясь механическому воздействию [26, 27]. Было обнаружено, что мутации в двух десмосомальных белках в коже человека – десмоглеине-1 и корнеодесмозине (corneodesmosin) вызывают тяжелый АД. Полная потеря экспрессии корнеодесмозина из-за мутаций в гене CDSN приводит к пилинг-синдрому кожи (тип В), диффузному ихтиотическому и эритродермическому поражению кожи с ассоциированным тяжелым зудом и атопией [28]. Генетический дефицит десмоглеина-1 приводит к тяжелой форме дерматита, с множественной аллергией, и развитию синдрома SAM, связанного с повышенным уровнем IgE [29].

Отшелушивание корнеоцитов жестко регулируется сериновыми протеазами и их ингибиторами. Ингибиторы сериновой протеазы включают лимфоэпителиальный Kazaltype 5 ингибитор сериновой протеазы (LEKTI), который кодируется геном SPINK5 [30]. Нарушения, связанные с мутацией и генетическими полиморфизмами генов, кодирующих KLK и LEKTI могут наблюдаться при АД-подобных фенотипах [31, 32]. Так, например, синдром Нетертона (Netherton) вызван мутациями в гене SPINK5. Пациенты с этим заболеванием имеют тяжелую форму дерматита, аллергический риноконъюнктивит, астму и высокий уровень IgE в сыворотке. Более того, недавние исследования показывают, что полиморфизмы в гене SPINK5 связаны с АД [33].

В настоящее время дисфункция барьера кожи и иммунной системы, приводящие к кожному воспалению, рассматриваются как основные этиопатогенетические составляющие возникновения АД, однако их удельный вес в патогенезе остается предметом обсуждения [9, 34]. Несмотря на то что нулевые мутации гена FLG представляет собой самый сильный фактор риска для АД, у 60 % людей, несущих мутацию этого гена, нет симптомов АД [16]. Напротив, значительная часть пациентов с АД не имеют мутации в гене FLG [35]. Таким образом, очевидно, что для развития заболевания необходимы дополнительные факторы. Помимо мутаций с потерей функции в гене FLG, другие факторы, такие как состояние метилирования ДНК или вариации числа копий FLG,

состояние окружающей среды, включающие раздражение кожи и механические повреждения, низкую влажность, а также цитокиновая среда в коже с уменьшением филаггрина в результате воздействия Th2-цитокинов, IL-17, IL-22, IL-25 или IL-31, микроорганизмы, колонизирующие кожу, местные и системные методы лечения, способны модулировать экспрессию филаггрина вторично [17]. Это может в какой-то степени объяснить, почему мутации в гене FLG с потерей функции присутствуют только примерно у одной трети европейских пациентов с АД.

Литература

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387(10023): 1109–1122.
2. Bohme M., Wickman M., Lennart Nordvall S., Svartengren M. and Wahlgren C.F. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1226–1231.
3. Cabon N., Ducombs G., Mortureux P., Perromat M. and Taieb A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996; 35: 27–32.
4. Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H.U., Akdis C.A. and Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001; 56: 841–849.
5. Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 719–23.
6. Uehara M., Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1993; 73: 62–63.
7. Taylor B., Wadsworth J., Wadsworth M. et al. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1938–45 war. *Lancet*. 1984; 2: 1255–1257.
8. Schultz Larsen F., Holm N.V., Henningsen K. Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487–494.
9. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018.4:1
10. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm. Regen.* 2017; 37(1): 14.
11. Levin J., Friedlander S.F., Del Rosso J.Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum - Part 1: The role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6(10): 16–22.

12. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 350–358.
13. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35(1): 161–183.
14. Harding C.R., Aho S. and Bosko C.A. Filaggrin – revisited. *International Journal of Cosmetic Science*, 2013;1–12; 26. Leung MBD. Atopic Dermatitis: A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242(1): 233–246.
15. Hoste E., Kemperman P., Devos M., Denecker G., Kezic S., Yau N. et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 2233–41.
16. McGrath J.A. Filaggrin and skin barrier defects. *Australasian Journal of Dermatology* (2008) 49, 67–74.
17. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 1155–66.
18. Bager P., Wohlfahrt J., Thyssen J.P., Melbye M. Filaggrin genotype and skin diseases independent of atopic dermatitis in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27(2): 162–168.
19. Hadson T.J. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006; 38: 399–400.
20. 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: 1333–1336.
21. Bieber Th. Atopic Dermatitis *Ann Dermatol.* 2010; 22: 125–137.
22. Weidinger S. et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121, 1203–1209.
23. Novak N., Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011; 66: 830–839.
24. Brown S.J. et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 98–104.
25. Levin J., Friedlander S.F., Del Rosso J.Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum – Part 2: Other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6(11): 49–54.
26. Kottke M.D., Delva E., Kowalczyk A.P. The desmosome: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 5): 797–806.

27. Jonca N, Leclerc EA, Caubet C, et al. Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses. *Eur J Dermatol* 2011;21(Suppl 2):35–42.

28. Oji V, Eck K.M., Aufenvenne K. et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet* 2010; 87(2): 274–81.

29. Samuelov L., Sarig O., Harmon R.M. et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013; (10): 1244–1248.

30. Deraison C., Bonnart C., Lopez F., Besson C., Robinson R., Jayakumar A. et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*. 2007; 18: 3607–3619.

31. Vasilopoulos Y., Sharaf N., di Giovine F., Simon M., Cork M.J., Duff G.W. et al. The 3'-UTR AACCins5874 in the stratum corneum chymotryptic enzyme gene (SCCE/KLK7), associated with atopic dermatitis; causes an increased mRNA expression without altering its stability. *J Dermatol Sci*. 2011; 61: 131–133.

32. Chavanas S., Bodemer C., Rochat A., Hamel-Teillac D., Ali M., Irvine A.D. et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet*. 2000; 25: 141–142.

33. Zhao L.P., Di Z., Zhang L., Wang L., Ma L., Lv Y. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 572–577.

34. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy* 2012; 96: 45–49.

35. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1315–1327.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

Нарушение кожного барьера, основанное не только на уменьшенной экспрессии FLG, но и на других механизмах, представляет собой данность, присутствующую почти у каждого пациента с АД. В частности, Th2-цитокины IL-4 и IL-13, IL-25 и IL-33, а также растворимые факторы, такие как тимус-стромальный лимфопоэтин (TLSP), способствующий Th2-ответам, были обнаружены в коже пациентов с АД в больших количествах. Эти факторы способны модулировать функцию кератиноцитов и целостность кожного барьера [1, 2]. Высокий уровень Th2-цитокinov в коже АД увеличивает содержание сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7), а повышенные уровни сериновых протеаз приводят к дисфункции кожного барьера [3]. Кроме того, фактор некроза

опухолей (TNF) вместе с Th2-цитокинами IL-4, IL-13 и IL-31 усиливает секрецию TSLP кератиноцитов и разрушает структуру липидов за счет уменьшения продуцирования длинноцепочечных свободных жирных кислот и керамидов [4]. Один из значимых цитокинов, продуцируемых кератиноцитами после повреждения, – это TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин. Широко обсуждается роль TSLP в патогенезе зуда кожи. Тимический стромальный лимфопоэтин продуцируется кератиноцитами, фибробластами, является мощным ростовым фактором для лимфоцитов, оказывает влияние на врожденные лимфоидные клетки – 2 (ILC-2), после чего, они начинают продуцировать IL-5, IL-13. TSLP воздействует на макрофаги и наивные Т-лимфоциты, приводя к дифференцировке последних в CD4+Th2-клетки. Синтез TSLP способен запустить иммунную реакцию, провоцировать воспаление без антигена после любого повреждения кератиноцита. Появление ксероза кожи, механического повреждения после расчеса, избыточная бактериальная колонизация вызывает появление в коже TSLP, который в свою очередь вызывает усиление распознавания белковых эпитопов дендритными клетками с последующей их миграцией и презентацией антигена лимфоцитам [5]. Феномен повышенной проницаемости кожи объясняет развитие сенсibilизации к белкам, которые не попадали пациенту в пищу. Предположительно первичная сенсibilизация к арахису, яйцу происходит именно через кожу. Косвенно факт подтверждается тем, что начиная с года значительная часть обострений АД обусловлена аэроаллергенами (клещи пыли, пыльца, белки пищи). В зависимости от преобладания иммунного воспаления или нарушения строения эпидермиса условно выделяют разные эндотипы атопического дерматита: в сочетании с аллергическим воспалением, без IgE-зависимых реакций или чаще – смешанные формы. Развитие первичной сенсibilизации через кожу и последующие обострения после повторного контакта с антигеном остаются одним из основных проявлений так называемого внешнего фенотипа АД. Воспаление на фоне повреждения и синтеза эпителиальных цитокинов – TSLP, IL-33, IL-32 – определяющий триггер обострения «внутреннего» дерматита [6].

Особый интерес в патогенезе атопического дерматита представляют альтернативные пути активации CD4-клеток. Это объясняет «неаллергический» фенотип АД, а также обострения IgE-ассоциированного фенотипа АД в особых условиях. Среди активаторов следует отметить следующие. **Суперантигены** – ведущую роль играют антигены золотистого стафилококка, способные активировать одну из цепей TCR-рецептора ($V\beta$), независимо от рецепторного взаимодействия с антигеном. Учитывая, что $V\beta$ -цепь присутствует у 10 % всех CD3+ лимфоцитов организма, получается каскадная реакция поликлональной активации. **Митогены** – лектины (конканавалин А и фитогемагглютинин), содержащиеся в растениях, способны активировать CD3+, вызывая их пролиферацию. **Липиды**. Клетки, экспрессирующие на своей поверхности

рецептор CD1+, способны распознавать липиды и липопротеины бактерий в качестве полноценных антигенов и презентировать их CD3+, CD16+ лимфоцитам (натуральные килеры с T-рецептором). Активированные CD4+ клетки, в зависимости от стимуляционного сигнала дифференцируются на субпопуляции Th0, Th1 и Th2. Основное отличие между этими клетками заключается в спектре продуцируемых цитокинов и, следовательно, в реализуемом эффекте.

Уникальный механизм цитокиновой стимуляции обеспечивается разнонаправленным действием цитокинов на целевые клетки. Так, цитокины Th1-клеток при воздействии на B-клетки запускают синтез IgG2, который активирует фагоцитоз и участвует в защите от бактерий. Напротив, цитокины IL-4, IL-5, IL-13 переключают синтез иммуноглобулина B-клеткой на IgE, который участвует в реакции гиперчувствительности. Параллельно цитокины разных субпопуляций (Th1/Th2) T-хелперов взаимно угнетают дифференцировку лимфоцитов противоположной фракции. Если в ходе иммунного ответа первоначально синтезировался INF γ , то наивные T-лимфоциты в присутствии этого цитокина будут дифференцироваться в Th1-клетки. Напротив, при АД под влиянием тимического лимфостромального протеина идет переключение на синтез IL-4, что ведет образованию Th2-клеток.

О важной роли T-лимфоцитов в патогенезе АД известно давно. В основе развития АД лежит генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма – парадигма T-хелперов 1-го и 2-го типа. Характерной чертой такого генотипа является поляризация иммунного ответа в пользу преобладания и преимущественного активирования Th2-лимфоцитов, что сопровождается высоким уровнем IL-4, IL-5 и общего IgE. IL-4 снижает содержание FLG в кератиноцитах и экспрессию антимикробных пептидов (АМП). IL-5 в свою очередь контролирует продукцию, активацию, выживание и миграцию эозинофилов. При этом отмечается снижение продукции γ -интерферона, который модулирует иммунный ответ и подавляет рост кератиноцитов. Он может тормозить синтез IgE и стимулировать синтез защитных антител [7, 8]. Однако воспалительные изменения на коже при АД могут развиваться и без участия IgE, тем более что, по данным литературы, приблизительно у 25 % больных уровень IgE не превышает нормального. Активированные Th2-лимфоциты могут продуцировать IL-31, уровень которого повышен при АД и коррелирует с активностью патологического процесса, с этим цитокином связан зуд при АД [9]. В последние годы обсуждается роль Th17-лимфоцитов, которые обладают способностью продуцировать IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-26 [10].

Таким образом, нарушение эпидермального барьера в настоящее время признано одним из основных факторов в патогенезе АД, однако остается спорный вопрос: что первично. Либо барьерная дисфункция является вторичной по отношению к воспалительной реакции на раздражители и аллергены (гипотеза

«изнутри – наружу»), либо нарушение эпидермального барьера первично («снаружи – внутрь»).

Ранее предлагавшееся разделение АД условно на два типа (*extrinsic* и *intrinsic*) с современной точки зрения на патогенез болезни можно рассмотреть следующим образом. Пациенты с *extrinsic*-типом АД обычно имеют повышенное содержание IgE, мутации в гене FLG с нарушенным эпидермальным барьером, имеют раннее начало заболевания и традиционно – Th2-доминантный ответ [11, 12]. С другой стороны, у пациентов с *intrinsic*-типом АД имеются другие особенности: они обычно не имеют повышенного содержания IgE и мутации в гене FLG, но определяется активация Th17 и Th22 в большей степени, чем у пациентов с *extrinsic* АД. Основное событие, характеризующее трансформацию воспаления в хроническое, – это переключение с Th2 на Th1-зависимый процесс. Система регулирующих Th17 и Th22-лимфоцитов, продуцирует специфические цитокины IL-22 и в меньшей степени IL-17, поддерживающих длительный процесс кожного воспаления. При этом поддержание воспаления обеспечивается хемотаксисом эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов в очаг воспаления; образующийся клеточный инфильтрат обуславливает гипертрофию кожи [13].

Таким образом, сочетание патогенетических механизмов ведет к сложному, смешанному типу воспаления. Индивидуально или даже в зависимости от стадии заболевания наблюдается преобладание разных цитокинов, порой оказывающих антагонистическое действие, что делает симптоматику дерматита изменчивой и многообразной: даже у одного пациента характер поражения кожи дерматита может быстро изменяться и иметь одновременно черты острого и хронического воспаления.

Доказательную информацию о наследуемости атопического дерматита, морфогенетических аспектах нарушения эпидермального барьера и роль иммуногенетических факторов трудно переоценить. Теперь педиатр в своей каждодневной практике может использовать эту информацию для того, чтобы:

- диагностировать атопический дерматит с определенной вероятностью, если родители больного ребенка страдают атопическим заболеванием и, с еще большей вероятностью, если один из родителей страдает атопическим дерматитом, и с максимальной вероятностью, если оба родителя страдают атопическим дерматитом;
- предлагать своевременные меры по первичной и вторичной профилактике атопического дерматита в семьях, имеющих предрасположенность к атопическому дерматиту, где рождения ребенка ожидают, и родившийся ребенок еще не имеет симптомов дерматита;
- более доказательно обосновывать свои действия перед пациентом или его родителями по профилактике и лечению атопического дерматита;

- применять в своей работе современные, доказанные контролируемые исследования, методы терапии атопического дерматита, основанные на представлении о молекулярно-генетических механизмах его возникновения и развития.

Литература

1. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 96: 45–49.
2. Howell M.D., Kim B.E., Gao P. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: R7–R12.22.
3. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. et al. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 259–261.
4. Danso M.O., van Drongelen V., Mulder A. et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1941–1950.
5. Jang H., Matsuda A., Jung K., Karasawa K., Matsuda K., Oida K., Kim S.H. Skin pH is the master switch of kallikrein 5-mediated skin barrier destruction in a murine atopic dermatitis model. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016; 136(1): 127–135.
6. Furue M., Chiba T., Tsuji G., Ulzii D., Kido-Nakahara M., Nakahara T., & Kadono T. (2017). Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*, 66(3), 398–403.
7. Sehra S., Krishnamurthy P., Koh B. et al. Increased Th2 activity and diminished skin barrier function cooperate in allergic skin inflammation. *Eur J Immunol*. 2016; 46: 2609–2613.
8. Egbuniwe I.U., Karagiannis S.N., Nestle F.O. et al. Revisiting the role of B cells in skin immune surveillance. *Trends Immunol*. 2015; 36: 102–111.
9. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm. Regen*. 2017; 37(1): 14.
10. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis—New Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct; 19(10): 3086.
11. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010; 58: 1–7.
12. Mori T., Ishida K., Mukumoto S., Yamada Y., Imokawa G., Kabashima K. et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 83–90.

13. Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman S.C. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 361–70.

КОМОРБИДНОСТЬ АД. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СВЯЗИ С ДРУГИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.

Общая коморбидность АД изучалась во многих исследованиях. Не вызывает сомнения ассоциированность АД с аллергическими заболеваниями (астмой, ринитом, пищевой аллергией), нарушением строения и функционирования эпителиального барьера.

Список нозологий между которыми открываются новые взаимодействия постоянно расширяется. Причиной коморбидности могут быть нарушения базовых межклеточных взаимодействий в ходе иммунной реакции. Открытие ассоциированных с дерматитом генов, ответственных за изменения в иммунной системе и склонность к пациентам дают более глубокое понимание причин возникновения патологического процесса.

Склонность больных дерматитом к стафилококковым инфекциям подтверждается более частыми мутациями рецепторов врожденного иммунитета на клетках фагоцитах. У пациентов полиморфизм Toll-like рецептора 2 (TLR2) rs5743708 и Toll-like рецептора 4 (TLR4) rs4986790 встречался чаще, чем в популяции.

Снижение сывороточного гидроксикальциферола (витамина D) было продемонстрировано не только при дерматите, но и при ожирении, диабете, онкологических заболеваниях и было связано с повышенной частотой инфекций. Недавно подтверждены полиморфизм и повышенная частота мутаций в гене VDR, кодирующего обмен витамина D у детей с дерматитом, причем подобные мутации ранее фиксировались при бронхиальной астме и различались в зависимости от региона и генетического варианта [1].

Нарушение проницаемости эпителиального барьера, за который кроме филлагрина ответственна протеаза SPINK5 (ингибитор kaza15) достоверно чаще выявлялась у пациентов с АД и БА, чем в гр. контроля [2]. Тотальный дефицит SPINK5 описан при синдроме Неттертона – генетическом заболевании, в клинической картине которого поражения волос и кожи занимают ключевое место. Дисфункция кожного барьера играет ключевое значение в развитии дерматита и присоединении сенсibilизации.

Клинические проявления генетических исследований нашли свое место в нижеприведенных мета-анализах.

Новые данные показывают повышение риска воспалительных и опухолевых заболеваний у пациентов с атопическим дерматитом. При АД более высокие показатели распространенности чем в популяции имеют:

- аутовоспалительные заболевания кишечника наблюдаются примерно в 2 раза чаще (RR 1.83). особенно болезнь Крона (RR 2.06) и язвенный колит (RR 1.7) [3].
- Бактериальные инфекции различной локализации, в том числе не связанные с кожей (отиты, гнойные ангины, инфекции мочеполовой системы, но не пневмонии) [4].
- Кардиоваскулярные заболевания (RR 1,12–1,26). Риски инфаркта выше на 12%, инсульта на 10%, стенокардии на 18% и сердечной недостаточности на 26% [5].
- Онкологические заболевания солидных органов. В частности чаще встречаются опухоли почек, центральной нервной системы, карцинома, но реже опухоли дыхательной системы и легких. Риски меланомы достоверно не отличались [6].

Литература

1. Zhang, Li, et al. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunological Investigations*. 2020;1-2 (49): 166-177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>
2. Zhang Y, Wang HC, Feng C, Yan M. Analysis of the Association of Polymorphisms rs5743708 in TLR2 and rs4986790 in TLR4 with Atopic Dermatitis Risk. *Immunol Invest*. 2019;48(2):169-180. doi:10.1080/08820139.2018.1508228
3. Shi X, Chen Q, Wang F. The Bidirectional Association between Inflammatory Bowel Disease and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020;236(6):546-553. doi:10.1159/000505290
4. Serrano L, Patel KR, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):904-912. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.028
5. Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1821-1829. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.030
6. Halling-Overgaard AS, Ravnborg N, Silverberg JI, Egeberg A, Thyssen JP. Atopic dermatitis and cancer in solid organs: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):e81-e82. doi:10.1111/jdv.15230

РОЛЬ РЕЛЕВАНТНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА. ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ (РЕЛЕВАНТНЫХ) АЛЛЕРГЕНОВ

Выявление иммунного или неиммунного механизмов реакции на тот или иной фактор окружающей среды требуется для обоснования рекомендаций пациентам по устранению причинных факторов. Самый распространенный пример: у ребенка возникает обострение дерматита после употребления в пищу клубники или апельсинов. В этом случае обострение дерматита может быть связано как с истинными аллергическими (атопическими) реакциями, так и с неиммунными механизмами – высвобождением медиаторов воспаления при воздействии биологически активных веществ, содержащихся в этих фруктах или ягодах. В первом случае врач обязан дать рекомендации по полному исключению продукта, а во втором – если реакция возникает только при употреблении в пищу больших количеств продукта – можно не исключать их полностью, пробовать давать небольшое, переносимое ребенком количество, использовать термически обработанный продукт, другой его сорт.

Широко распространено ошибочное мнение, что атопический дерматит, особенно у детей раннего возраста, является «проявлением пищевой аллергии». Это связано с прочно укоренившимся представлением о том, что пищевая аллергия является не только первой и главной, но и единственной основой развития атопического дерматита, что противоречит современным представлениям об этиопатогенезе АД. При этом, вопреки распространенному среди педиатров мнению о «множественности» пищевой аллергии у большинства детей (чем обосновывается якобы бесполезность выявления конкретных аллергенов), было установлено, что большинство больных (91 %) реагировали только на один или два продукта питания. Кроме того, пищевые продукты нельзя считать исключительными аллергенными триггерами АД. Имеются убедительные доказательства участия не только пищевых, но и ингаляционных, микробных аллергенов в возникновении и обострении атопического дерматита. Основные из наиболее часто регистрируемых представлены в таблице 1.

Таблица 1
Наиболее распространенные аллергенные триггеры
при атопическом дерматите

Пищевые аллергены
Молоко
Яйцо
Орехи
Соя
Пшеница
Ракообразные
Рыба
Аэроаллергены
Пыльца
Плесневые грибы (споры)
Пылевые клещи
Перхоть животных
Тараканы
Аллергены микроорганизмов
Бактерии
<i>Staphylococcus aureus</i>
Стрептококки
Грибы
<i>Malassezia furfur</i>
Trichophyton
Candida

Значение пищевой аллергии при атопическом дерматите

Попытки связать возникновение и развитие атопического дерматита с пищевой аллергией имеют давнюю историю. В 1918 году Talbot был одним из первых врачей, кто сообщил об улучшении состояния кожи у больного с экземой при исключении из его пищевого рациона молока и куриных яиц [1]. В дальнейшем в немногочисленных работах были получены научные доказательства связи атопического дерматита с аллергической реакцией на отдельные пищевые продукты. Мощный импульс к научному обоснованию значения пищевой аллергии при атопическом дерматите был получен после предложения Воск S.A. с соавторами проводить пищевые провокационные пробы двойным слепым методом [2]. Основываясь на результатах этих тестов, исследователи доказали роль аллергенов куриных яиц и коровьего молока в развитии атопического

дерматита [3]. Было выявлено также, что замена строгой элиминационной диеты вскармливанием смесью на основе высокогидролизованного белка создавала условия для отчетливой ремиссии атопического дерматита у детей с тяжелыми, устойчивыми к терапии формами болезни [4]. Н.А. Sampson, признанный одним из мировых лидеров в вопросах пищевой аллергии и атопического дерматита, с соавторами обследовали сотни детей с атопическим дерматитом для доказательства пищевой гиперчувствительности с помощью двойных слепых плацебо-контролируемых провокаций с пищевыми аллергенами. Доказано, что чаще всего у больных атопическим дерматитом имеется непереносимость куриных яиц, молока, орехов и рыбы; при этом наиболее часто встречается аллергия к куриным яйцам [5]. Важен и практический результат этих исследований – всем больным, у которых выявлена аллергия на определенные пищевые продукты, назначалась соответствующая элиминационная диета, в результате чего наблюдалось существенное снижение выраженности или полное исчезновение симптомов атопического дерматита [6, 7].

Действительно, у детей с АД, ближайшие родственники которых больны атопическими заболеваниями, отмечается риск пищевой аллергии [8]. Однако этот риск существенно ниже, чем полагают многие врачи и родители пациентов. Так, согласно результатам 5-летнего многоцентрового исследования, только у 15 % у детей в возрасте 3–18 месяцев с легко выраженными симптомами АД была выявлена пищевая аллергия [9]. В связи с этим Jon Hanifin, один из основных мировых экспертов по АД, отмечает, что вероятность появления пищевой аллергии у ребенка с АД существует, но «Мы должны помнить, однако, что у 85 % младенцев с АД нет пищевой аллергии». Вопрос о взаимосвязи пищевой аллергии и тяжестью течения АД широко обсуждается в литературе и большинство исследователей выявляют такую закономерность. Так, при умеренной выраженности симптомов АД или его тяжелом течении отмечен более высокий риск пищевой аллергии – 30–40 % [8]. Было выявлено также, что у детей в возрасте 3-х месяцев более тяжелое течение АД (тяжесть оценивалась по шкале SCORAD) ассоциировалось с сенсibilизацией к молоку, яйцу, треске, сезаму и арахису [10]. Аналогичная закономерность была выявлена также при обследовании детей первого полугодия жизни, при котором выявлена ассоциация тяжести дерматита с сенсibilизацией к арахису, сырому и вареному яйцу, молоку [11]. О взаимосвязи тяжести течения АД и пищевой аллергии свидетельствуют исследования, в результате которых установлено, что пищевая аллергия выявляется у 30 % детей с умеренной выраженностью симптомов дерматита, а при его тяжелом течении – у 50 % [12].

Вместе с тем, как отмечает Jon Hanifin, «многие думают, что болезнь [АД] вызвана пищевой аллергией, тогда как это наоборот. Пищевая аллергия вызывается болезнью». У большинства пациентов с пищевой аллергией и АД возникновение дерматита предшествует пищевой аллергии. Dr. Hanifin

подчеркивает, что, несмотря на то что у пациентов с АД часто обнаруживают высокие уровни IgE к различным белкам пищи, это нельзя расценивать как доказательство того, что пищевая аллергия является причиной АД. Повышенный уровень IgE свидетельствует только о наличии сенсибилизации к пище, но не о пищевой аллергии: эти термины следует четко разграничивать. Продукция антител во многом является следствием зуда, являющегося ключевым симптомом АД: повреждение кожного барьера вследствие расчесывания облегчает проникновение пищевых аллергенов, которые трансдермально индуцируют продукцию антител, то есть сенсибилизация происходит при проникновении аллергена через поврежденную кожу [8]. Механическое повреждение кожи является не единственным фактором, способствующим чрескожной сенсибилизации к пищевым и другим аллергенам. Было установлено, что дефект филаггрина, структурного белка кожи, участвующего в формировании эпителиального барьера, также играет роль в развитии пищевой аллергии у детей [13, 14].

Среди всех пищевых аллергенов у детей с АД наиболее часто (более 90 %) обострение заболевания вызывают коровье молоко, куриные яйца, арахис, пшеница, соя, орехи и рыба [15]. У детей старшего возраста обострения АД могут быть также связаны с продуктами, перекрестно реагирующими с пылью растений. Они относятся к семействам розовых, зонтичных, пасленовых и включают в себя множество фруктов и овощей: яблоки, морковь, сельдерей, лесной орех и другие. При этом обострения часто отмечаются при употреблении в пищу даже термически обработанных продуктов [16, 17].

Клинические проявления реакций на пищу у больных АД можно подразделить на 3 варианта в зависимости от вида симптомов и времени их появления после еды [18, 19].

Реакции немедленного типа, как правило IgE-опосредованные, появляются в течение от нескольких минут до 2-х часов в виде крапивницы, ангиоотека, гиперемии кожи и зуда и не сопровождаются экзематизацией. Этим симптомам могут сопутствовать немедленные аллергические реакции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и анафилаксия [20]. Кроме того, у некоторых детей через 6–10 часов после немедленной реакции может появляться краснухоподобная сыпь, сохраняющаяся в течение нескольких часов, которая расценивается как «поздняя фаза» IgE-опосредованной аллергической реакции [18].

Реакции замедленного типа обычно возникают в течение от 6 до 48 часов после еды и проявляются обострением экземы в пораженных участках кожи. При этом у 25 % от всего числа пациентов реакции возникают через 2 часа и у 10 % – спустя по крайней мере 16 часов после еды [19, 21].

Третий вариант – комбинация первого и второго, встречающийся у 40 % больных АД, когда после немедленной реакции развивается замедленная [22].

Среди педиатров широко распространено убеждение, что со временем у большинства детей пищевая аллергия «проходит». В действительности пищевая сенсibilизация у детей раннего возраста в большинстве своем является «транзиторной», и в конечном счете развивается толерантность к пищевым продуктам или спектр причинно-значимых аллергенов меняется в сторону ингаляционных. То есть предрасположенность к аллергии не исчезает, но спектр сенсibilизации меняется в связи с появлением толерантности к большинству причинно-значимых пищевых аллергенов. Например, в исследовании Sampson, наблюдавшего пациентов с сочетанием атопического дерматита и пищевой аллергии, показано, что у 26 % детей пищевая гиперчувствительность исчезла в течение первого года исключения аллергенов из питания, а еще у 11 % детей реакция исчезла в течение второго года жизни [23].

Ключевые положения раздела

1. Аллергическая сенсibilизация не является единственной и главной причиной атопического дерматита. В случае участия в развитии атопического дерматита аллергической сенсibilизации пищевая аллергия выявляется только у 30–40 % детей с этим заболеванием в качестве лишь возможного фактора, провоцирующего обострения болезни.

2. Дети первых месяцев жизни наиболее часто контактируют с пищевыми аллергенами, и это определяет преобладание у них пищевой аллергии как одного из «провокаторов» обострений АД.

3. Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование. Проведение аллергологического обследования с помощью элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является не только информативным, но и необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта.

4. Неверным является утверждение о нецелесообразности аллергологического обследования у детей раннего возраста, основанное на ошибочном представлении о «множественности» или «поливалентности» пищевой аллергии, так как подавляющее большинство всех больных с АД в сочетании с пищевой аллергией реагируют только на один или два пищевых аллергена.

5. Пищевыми аллергенами, наиболее значимыми при атопическом дерматите, считаются белки куриного яйца, молока и рыбы. В возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсibilизации меняется мало, однако несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам.

6. Процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, с увеличением возраста постепенно, но значительно уменьшается, а в спектре аллергенов

ведущими становятся ингаляционные: аллергены клещей домашней пыли, пылевые, грибковые, эпидермальные.

7. У части детей пищевая аллергия сохраняется и в старшем возрасте, а иногда продолжает играть существенную роль во взрослом периоде жизни.

Литература

1. Talbot F. Eczema in childhood. *Med Clin North Am* 1918; 1: 985–996.
2. Bock S.A., Lee W.Y., Remigio L.K. et al. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 62: 327–334.
3. Atherton D.J., Soothill J.F., Sewell M. et al: A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet* 1978; I: 401–403.
4. Hill D.J., Lynch B.C. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin Allergy* 1982; 12: 313–315.
5. Sampson H.A. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 473–480.
6. Sampson H.A., Ho D.G. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444–451.
7. Atherton D.J., Sewell M., Soothill J.F., Wells R.S. and Chilvers C.E. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic eczema. *Lancet*. 1978; 1: 401–403.
8. Boyce J.A., Assa'ad A.H., Burks A.W. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6 Suppl): S1–S58.
9. American Academy of Dermatology. Dermatologists caution that atopic dermatitis is a strong precursor to food allergies. Press release, February 4, 2011.
10. Flohr C., Perkin M., Logan K., Marrs T., Radulovic S., Campbell L.E. et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 345–350.
11. Toit du G., Roberts G., Sayre P.H., Plaut M., Bahnson H.T., Mitchell H. et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 135–143.
12. Gray C.L., Levin M.E., Zar H.J., Potter P.C., Khumalo N.P., Volkwyn L. et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25: 572–579.
13. Venkataraman D., Soto-Ramirez N., Kurukulaaratchy R.J., Holloway J.W., Karmaus W., Ewart S.L. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 876–882.

14. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009; 41: 602–608.
15. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: S114–S122.
16. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy.* 2007; 62: 3–10.
17. Breuer K., Wulf A., Constien A., Tetau D., Kapp A. and Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy.* 2004; 59: 988–994.
18. Sampson H.A. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 183–192.
19. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A., Baumann U., Constien A., Tetau D. et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 817–824.
20. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A., James J., Jones S. et al. Food allergy: a practice parameter update–2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov. 134 (5): 1016–1025.
21. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A., Staden U., Nocon M., Beyer K. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 268–273.
22. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A., Niggemann B., Rance F., Turjanmaa K. et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007; 62: 723–728.
23. Sampson H.A., Scanlon S.M. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989; 115: 23–27.

Значение ингаляционных аллергенных триггеров (аэроаллергенов) при атопическом дерматите

Многие врачи упорно отказываются ассоциировать атопический дерматит с ингаляционными аллергенами, поскольку контакт с большинством из них происходит постоянно и четкая связь обострения дерматита с воздействием ингаляционного аллергена в большинстве случаев не всегда очевидна. Тем не менее имеются существенные доказательства клинических наблюдений, результатов научных исследований, в том числе – на молекулярном уровне, что не только пищевые, но и ингаляционные аллергены играют существенную роль в генезе АД. Более того, имеются результаты исследований, в которых установлена эффективность иммунотерапии ингаляционными аллергенами при АД [1, 2].

Пыльцевые аллергены и атопический дерматит

Среди ингаляционных пыльцевые аллергены были первыми из всех известных аллергенов, для которых установлена связь с атопическим дерматитом. Это произошло в 1918 году, когда Walker опубликовал результаты наблюдения пациентов с обострением атопического дерматита после воздействия амброзии и лошадиной перхоти [3]. Первые реальные доказательства связи пыльцевой аллергии и атопического дерматита появились в 1950-х годах, когда Tuft с соавторами установили достоверную причинную связь между аллергией к пыльце амброзии и симптомами дерматита [4]. Значительно позже появились сообщения о подобных пациентах с сезонными обострениями заболевания, при которых устранение воздействия пыльцы приводило к ремиссии АД [5] и, наоборот, пребывание пациента в атмосфере, насыщенной пылью, приводило к обострению АД. Косвенным подтверждением значимости пыльцевой аллергии в генезе АД являются многочисленные исследования, посвященные определению сенсibilизации к пыльцевым аллергенам [6]. Так, были выявлены положительные кожные уколочные и аппликационные тесты с основными пыльцевыми аллергенами у больных с сезонным проявлением атопического дерматита [7]. В одном из исследований проводили кожное аппликационное тестирование с аллергенами пылевых клещей, тараканов, плесневых грибов и смесью аллергенов трав у детей с атопическим дерматитом. В результате в 90 % наблюдений, в местах аппликаций аллергенов, обнаружены экзематозные поражения кожи. Другие исследователи получили положительные результаты немедленной аллергической кожной реакции при проведении пробы с пылью березы у больных атопическим дерматитом, заболевание у которых обострялось именно в период пыления березы [8]. Также одним из доказательств значимости пыльцевых аллергенных триггеров в развитии атопического дерматита стало обнаружение у больных с пыльцевой аллергией в участках пораженной кожи аллерген-специфических Т-клеток, имеющих Th2-подобный, или атопический, цитокиновый профиль [9].

Таким образом, пыльцевые аллергены являются одним из этиологически значимых факторов у пациентов, имеющих пыльцевую гиперчувствительность, и становятся аллергенными триггерами, запускающими патологический механизм развития аллергического воспаления кожи, что клинически может проявляться как атопический дерматит, характеризующийся отчетливыми сезонными обострениями.

Аллергены клещей домашней пыли и атопический дерматит

Вопросам аллергии к клещам домашней пыли посвящено наибольшее число научных и клинических исследований, тем или иным образом затрагивающих

тему аэроаллергенов при атопических заболеваниях. Гиперчувствительность к клещу пыли была впервые исследована у больных бронхиальной астмой, и уже затем клиницисты предположили причинную связь между клещевой аллергией и развитием атопического дерматита [10]. Дальнейшее доказательство значения клещевых аллергенов в патогенезе АД получено при обследовании больных, у которых после бронхиальной провокации антигеном пылевого клеща возникали обострения дерматита [11]. Не удивительно, что в домах этих больных выявлялась высокая концентрация пылевого клеща [12]. В пользу того, что аллергены пылевых клещей действительно способны вызывать атопическую реакцию, свидетельствуют повышенные у больных атопическим дерматитом сывороточные уровни специфичных к пылевому клещу антител и чувствительность базофилов [13], а также усиленный Th2-подобный Т-клеточный ответ на клещевые аллергены, который выражался продукцией интерлейкинов 4 и 5 [14]. Кроме того, было установлено, что тяжелое течение АД четко ассоциировано с высокой сенсibilизацией к микроклещам пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* [15]. В последнее время с помощью методов молекулярной диагностики появилась возможность более точного определения сенсibilизации к различным аллергенам и их компонентам. Так, было установлено, что в спектре сенсibilизации у больных АД доминируют аллергены микроклещей пыли, при этом отмечается сенсibilизация к антигенам Der p 1, Der f 1, Der p 2 и Der f 2 у 82 % и 85 % пациентов, реже выявляется сенсibilизация к аллергенам кошки (38 %), собаки (36 %) и пыльцы трав (36 %). IgE к аллергенам тараканов, грибов, пыльцы деревьев, латексу и яду насекомых обнаруживается менее чем у 20 % больных в низких концентрациях [16].

Кроме того, использование рекомбинантных аллергенов для молекулярной диагностики аллергии существенно расширило наши знания о механизмах IgE-опосредованной гиперчувствительности [17]. Одним интересным аспектом, выявленным с помощью методов молекулярной диагностики, явился факт, что сенсibilизация к определенным молекулам аллергена или их комбинации более характерна для одних аллергических заболеваний, чем для других. В частности, выявлено, что IgE-ответ на аллергены пылевого клеща Der p 11 и Der p 18, которые ассоциированы с телом клеща, чаще наблюдается у больных АД [18, 19], в то время как у больных с респираторной аллергией IgE-ответ направлен в основном против фекальных частиц клеща, таких как Der p 1, Der p 2, Der p 5, Der p 23 [20]. Эти результаты могут быть объяснены тем, что пути сенсibilизации при АД и респираторной аллергии различаются.

Таким образом, сомнений в том, что аллергены пылевых клещей способны быть триггерами возникновения и обострения атопического дерматита, сегодня, среди ученых и клиницистов, не остается. Однако, в отличие от пыльцевых и плесневых аллергенов, клещи составляют наше обычное окружение постоянно,

поэтому выявить четкую связь симптомов дерматита и гиперчувствительности к аллергенам клещей домашней пыли непросто. В связи с этим в клинической практике основанием для подозрения сенсibilизации к клещу домашней пыли является «эффект элиминации» – улучшение состояния кожи при нахождении в «беспылевой» среде (отдых вне дома, переезд в другую квартиру) и явное ухудшение состояния кожи в помещениях с высокой концентрацией пыли [12, 21].

Аллергены плесневых грибов и атопический дерматит

Плесневые грибы также могут играть роль аллергенных триггеров обострений АД. В 1939 году Feinberg сообщил о связи усиления симптомов дерматита и повышенной концентрации плесени у 5 из 14 пациентов, чувствительных к аллергенам плесневых грибов [22]. Kesten представил результаты кожного тестирования 2000 пациентов с атопическим дерматитом, две трети из которых были младше шести лет. В этом исследовании примерно 10 % взрослых и 25 % детей имели положительные кожные тесты с аллергенами грибов *Alternaria*, *Aspergillus* и *Penicillium* [23]. Tuft с соавторами провоцировали симптомы дерматита у пациентов, чувствительных к плесени, используя ингаляционные провокации с *Alternaria* в сравнении с пылью талька и еловой пылью. Сыпь развилась у чувствительных пациентов в течение 12–24 часов и сохранялась в течение 4–5 дней [4]. Rajka также показал, что у 2 из 5 пациентов с атопическим дерматитом экзематозное поражение развилось после ингаляции экстракта плесневых грибов [24]. Аппликационное тестирование с грибами, включая *Cladosporium*, *Alternaria* и *Candida*, привело к развитию типичных экзематозных поражений с повышенной экспрессией клеток Лангерганса и дендритных клеток в биоптатах кожи [25].

Вместе с тем четкой корреляции тяжести АД и сенсibilизацией к плесневым грибам не выявляется [26].

Несмотря на то что требуется проведение дополнительных исследований роли плесневых аллергенов при атопическом дерматите, очевидно, что они в большей степени у детей, чем у взрослых, могут быть одним из провоцирующих развитие дерматита факторов [27].

Практически важно и то, что аллергены плесени могут вызывать экзематизацию кожи не только при непосредственном контакте с ней, но и при попадании в организм ингаляционным путем. При этом развиваются реакции как немедленного (атопического) типа, так и замедленные (спустя 12–24 часа), что следует учитывать в повседневной практике.

Аллергены перхоти животных и аллергены тараканов как вероятные триггеры атопического дерматита

Значение этих аллергенов было установлено для больных астмой и аллергическим ринитом, однако в отношении атопического дерматита существует меньше научной информации [28]. Наиболее часто у больных АД выявляется сенсibilизация к перхоти собаки и кошки, что подтверждается результатами кожного или аппликационного тестирования с этими аэроаллергенами [29]. Известно также, что аллергены тараканов играют роль в развитии атопических заболеваний, особенно в условиях эндемических областей их большого распространения и соответствующего климата, как правило в городах [30]. В одном из исследований у детей с атопическим дерматитом было выявлено, что многие больные имели положительные уколочные и внутрикожные тесты не только с перхотью животных, но и аллергенами тараканов. Это указывает на возможное значение этих аллергенов в генезе АД [29]. Было также установлено, что аллергены тараканов могут вызывать не только специфический IgE-ответ, но и экзематозную реакцию кожи, сопровождающуюся гиперплазией эпителия, образованием клеточного инфильтрата и спонгиоза. Полагают, что аллерген тараканов провоцирует развитие АД за счет повышения экспрессии иммунорецептора (DCIR) на тучных клетках [31]. Дополнительным доказательством причинной значимости аллергенов перхоти животных при атопическом дерматите явилась прямая корреляция положительных кожных проб с перхотью и ее концентрацией в помещении, где находились больные. Морфологически на участках пораженной кожи больных атопическим дерматитом, чувствительных к перхоти кошки и другим аэроаллергенам, обнаружены: клеточная пролиферация, увеличение числа клеток, выполняющих процессинг антигена перхоти [25]. Для более точного определения роли аллергенов перхоти животных и тараканов при атопическом дерматите нужны дополнительные исследования, однако уже сейчас ясно, что не учитывать связь дерматита и этих аллергенов нельзя. Поэтому при сборе анамнеза врачом обязательно нужно выяснять наличие данных факторов в квартире или доме, где проживает пациент.

Ключевые положения раздела.

1. В возникновении и развитии атопического дерматита имеют значение не только пищевые аллергенные триггеры, но и ингаляционные, приобретающие основное значение, как правило, у детей в возрасте от 3 лет и старше. У части детей, имеющих наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям по обеим линиям родословной, выявление гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам отмечается в раннем возрасте – к 2 годам и раньше.

2. Аллергия к клещам домашней пыли выявляется с помощью аллергологического тестирования уже в раннем возрасте, но чаще остается

латентной, то есть клинически не значимой, до достижения возраста 3–5 лет. Затем она может стать ведущей и, наряду с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам, определять течение и тяжесть атопического дерматита, что надо учитывать при проведении элиминационных мероприятий.

3. Аллергия к плесневым грибам и перхоти животных должна учитываться при обследовании детей с атопическим дерматитом, так как она может иметь значение в провоцировании обострений и поддержании его хронического течения.

4. Для подтверждения роли пыльцевых, плесневых, эпидермальных аллергенов и аллергенов пылевых клещей необходимо учитывать эффект элиминации – уменьшение выраженности или исчезновение симптомов дерматита при устранении воздействия аллергена.

5. Аэроаллергены являются причинно-значимыми не у всех детей с атопическим дерматитом, поэтому нельзя всем больным давать шаблонные рекомендации по удалению животных из дома, где проживает ребенок, проведению дорогостоящих и требующих больших затрат времени и сил мероприятий по ограничению воздействия аллергенов плесневых грибов, пылевых клещей, тараканов. Это показано только детям с атопическим дерматитом, для которых значимость аэроаллергенов в генезе атопического дерматита **безусловно доказана**.

Литература

1. Campana R., Dzoro S., Mittermann I., Fedenko E., Elisyutina O., Khaitov M., Karaulov A., Valenta R. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug; 17(4): 269–277.
2. Johansson E.K., Bergström A., Kull I., Lind T., Söderhäll C., van Hage M., Wickman M., Ballardini N., Wahlgren C.F. IgE sensitization in relation to preschool eczema and filaggrin mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec; 140(6): 1572–1579.
3. Walker C. Causation of eczema, urticaria. *JAMA*. 1918; 70: 897–900.
4. Tuft L., Tuft H.S., Heck V.M. Atopic dermatitis: Role of the sweating mechanism. *J Invest Dermatol*. 1950; 15: 333–337.
5. Wuthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica*. 1989; 178: 51–53.
6. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M. et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin. Immunol*. 2015; Vol. 136, Issue 1, P. 96–103.
7. Bruynzeel-Koomen C.A.F.M., Bruynzeel P.L.B. A role for IgE in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. 1988; 43: 15–21.

8. Wanankul S., Huiprasert P., Pongprasit P. Eczematous skin reaction from patch testing with aeroallergens in atopic children with and without dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 1993; 10: 209–213.
9. van Reijssen F.C., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M., Kalthoff F.S. et al. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 184–192.
10. Brunsting L.A. Atopic dermatitis of young adults. *Arch Dermatol Syph* 1936; 34: 935–957; Platts-Mills T.A.E., Mitchell E.B., Rowntree S. et al. The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 1983; 8: 233–237.
11. Tupker R.A., De Monchy A.G.R., Coenraads P.J. et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1064–1070.
12. Beck H.I., Korsgaard J. Atopic dermatitis and house dust mites. *Br J Dermatol.* 1989; 120: 245–251.
13. Chapman M.D., Rowntree S., Mitchell E.B. et al. Quantitative assessments of IgG and IgE antibodies to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunology.* 1983; 72: 27–33.
14. Sager N., Feldmann A., Schilling G. et al. House dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: Frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 801–810.
15. Jang Y.H., Sim H.B., et al. House dust mite sensitization is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2017; 29(4), 400–406.
16. Mittermann I., Wikberg G., Johansson C. et al. IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis. *PLoS One* 2016; 11: e0156077.
17. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May; 27 Suppl 23: 1–250.
18. Banerjee S., Resch Y., Chen K.W. et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2015 Jan; 135(1): 102–109.
19. Resch Y., Blatt K., Malkus U. et al. Molecular, Structural and Immunological Characterization of Der p 18, a Chitinase-Like House Dust Mite Allergen. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0160641.
20. Resch Y., Michel S., Kabesch M., Lupinek C., Valenta R., Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct; 136(4): 1083–1091.
21. Harving H., Korsgaard J., Dahl R. et al. House dust mites and atopic dermatitis: A case-control study on the significance of house dust mites as etiologic allergens in atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1990; 65: 25–31.

22. Feinberg S.M. Seasonal atopic dermatitis: The role of inhalant allergens. Arch Dermatol Syphil 1939; 40: 200–207.
23. Kesten B.M. Allergic eczema. N Y State J Med 1954; 54: 2441–2450.
24. Rajka G. Studies in hypersensitivity to molds and staphylococci in prurigo Besmier (atopic dermatitis). Acta Derm Venereol. 1963; 43: 21–39, 86–102.
25. Buckley C.C., Ivison C., Poulter L.W. et al. FcεR1/CD23 receptor distribution in patch test reactions to aeroallergens in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 1992; 99: 184–188.
26. J. Čelakovská, B. Josef, K. Ettler, J. Vaneckova, K. Ettlerova, K. Jan. Sensitization to Fungi in Atopic Dermatitis Patients 14 Year and Older – Association with Other Atopic Diseases and Parameters. Indian J. Dermatol. 2018 Sep–Oct; 63(5): 391–398.
27. Čelakovská J., Bukač J., Ettler K., Vaneckova J., Krcmova I., Ettlerova K. et al. Sensitisation to fungi in atopic dermatitis patients over 14 years of age and the relation to the occurrence of food hypersensitivity reactions. Mycoses. 2018; 61: 88–95.
28. Čelakovská J., Ettlerová K., Ettler K., Vaněčková J., Bukač J. Sensitization to aeroallergens in atopic dermatitis patients: association with concomitant allergic diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Aug; 29(8): 1500–1505.
29. Wananukul S., Huiprasert P., Pongprasit P. Eczematous skin reaction from patch testing with aeroallergens in atopic children with and without dermatitis. Pediatr Dermatol. 1993; 10: 209–213.
30. Jeong S.K., Kim H.J., Youm J.K. et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. J Invest Dermatol. 2008; 128(8): 1930–1939.
31. H. Yang, X. Luo, D.C. Do, Pei-song Gao. Cockroach allergen induces atopic dermatitis and up regulates DCIR expression in mast cell. J.Allergy Clin. Immunol. 2018, Vol. 141, Issue 2, Supplement, Page AB93.

Роль микрофлоры кожи и кишечника как аллергенных триггеров АД

Мало кто из педиатров не наблюдал тяжелую картину вторичного инфицирования кожи при атопическом дерматите, сопровождающемся мацерацией, мокнутием, мучительным зудом. При этом ни у кого из специалистов не вызывает сомнения инфицированность такой кожи. Однако результаты исследований показывают, что патогенная и условно патогенная флора участвует в патологическом процессе значительно чаще, чем мы могли раньше предполагать и на сегодняшний день нарушение состояния микробиома кожи рассматривается как одно из постоянно присутствующих звеньев патогенеза атопического дерматита. Это связано с тем, что повреждение

кожных барьеров у больных атопическим дерматитом является фактором проникновения микроорганизмов, получающих прямой доступ к иммунной системе и активирующих тучные клетки, базофилы, клетки Лангерганса и другие иммунокомпетентные клетки [1]. Основными классами этих микроорганизмов являются бактерии и грибы [2].

Микробиоценоз кожи – видовое разнообразие и взаимоотношение нормальных бактерий, колонизирующих различные биотопы организма. Формирование микробиоценоза регулируется сложными антагонистическими и синергическими отношениями между отдельными представителями, составляющими микробиом определенного биотопа. Он постоянно меняется в зависимости от возраста и условий, в которых находится организм.

Новорожденные обладают довольно однородным микробиомом. Его состав определяется видом родоразрешения. Так, при естественных родах кожа младенца заселяется преимущественно лактобактериями половых путей, а при оперативных родах – микрофлорой кожи матери. Однако к месячному возрасту состав микрофлоры у детей, рожденных как естественным, так и оперативным путем становится одинаковым [3]. С ростом ребенка микробное разнообразие увеличивается, и к возрасту 1,5 лет приближается по составу к микрофлоре взрослых, сохраняя при этом свои особенности из-за структурных и функциональных особенностей детской кожи. Так же как и у взрослых, у детей для каждой анатомической области формируется свой, характерный микробный состав [4].

Микробиом кожи у детей представлен бактериями-комменсалами, находящимися в симбиозе с хозяином. Они способны препятствовать колонизации кожи патогенными микроорганизмами и развитию заболеваний, продуцируя естественные противомикробные вещества. Вследствие лучшей гидратации рогового слоя на коже преобладают бактерии рода *Staphylococcus spp.* Среди симбиотических бактерий основную роль отводят *Staphylococcus epidermidis* – коагулазонегативному виду стафилококков, представителю нормальной микрофлоры кожи человека. *St. epidermidis* способен регулировать иммунный ответ хозяина, способствуя укреплению кожного барьера, препятствуя инвазии патогенными микроорганизмами за счет самостоятельного синтеза бактериоцинов, токсичных для других микроорганизмов, в частности для золотистого стафилококка. Кроме того, *Staphylococcus epidermidis* способен выделять вещества (сериновые протеазы и фенол-растворимые модулины), препятствующие формированию биопленки и росту колоний золотистого стафилококка.

В 2012 году проведено первое исследование изменений микрофлоры кожи больных атопическим дерматитом с использованием технологии ДНК-секвенирования. В исследовании было показано, что обострение атопического

дерматита характеризуется ростом колонизации кожи золотистым стафилококком и снижением микробного разнообразия в области поражения. Стадия ремиссии характеризуется восстановлением микробного разнообразия и уменьшением количества стафилококка. Восстановление микробного пейзажа происходит за счет тех же штаммов, что были до обострения [5].

Есть доказательства того, что изменение микрофлоры, в частности снижение общего микробного разнообразия и увеличение колонизации *S. aureus*, оказывает значительное влияние на развитие кожного воспаления у предрасположенных лиц [6]. Недостаток бактерий-комменсалов на поверхности кожи приводит к сниженной продукции Т-клетками IL-17 и ИНФ- γ и повышенной активности регуляторных Т-клеток, что нарушает способность организма противостоять патогенам [7].

Кожа пациентов, страдающих АД, чрезвычайно восприимчива к колонизации *S. aureus*, которая играет важную роль в обострениях болезни и коррелирует со степенью выраженности местного воспалительного процесса и тяжестью течения заболевания [8]. По данным литературы *S. aureus* инфицирует пораженные кожные покровы детей с АД более чем в 70 % случаев [9, 10].

Патологические механизмы, способствующие инфицированию кожи больного золотистым стафилококком, определяются несостоятельностью кожного барьера, которая способствует адгезии, росту и размножению *S. aureus* при наличии неполноценного иммунного ответа со стороны кожи из-за снижения выброса антимикробных пептидов и обеднения кожи (см. рисунок 1).

Штаммы *S. aureus* могут продуцировать энтеротоксины, действующие как суперантигены [11]. Суперантигеном является антиген, способный одновременно стимулировать реакцию нескольких звеньев иммунного ответа. Обладая способностью связываться с бета-цепью Т-клеточного рецептора и молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II вне стандартного пептидсвязывающего участка, суперантигены стафилококка активируют не одно, а целое семейство клонов Т-лимфоцитов. Это приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов таких, как TNF α , ФНО- α , IL-1 β , IL-12 [12]. Энтеротоксины, имея достаточную молекулярную массу, могут вызывать ранний иммунный ответ без предварительного контакта с антигенпредставляющими дендритными клетками. При АД основную роль в развитии и поддержании воспалительного процесса отводят энтеротоксинам А, В, С (СЭА, СЭВ, СЭС) и токсину синдрома токсического шока 1 (ТСТШ-1) [13]. В научных работах была продемонстрирована способность стимулировать продукцию плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов Е к стафилококковым экзотоксинам. Известно, что штаммы золотистого стафилококка способны вызывать кортикостероид-резистентность. Суперантигены индуцируют резистентность к кортикостероидам, активируя MAPK-каскад и синтез кортикостероидных рецепторов β [14, 15]. Штаммы *S. aureus*, выделенные с кожи стероид-резистентных

больных, способны синтезировать сразу несколько суперантигенов одновременно [16]. Известно, что стафилококковый энтеротоксин В и токсин синдрома токсического шока 1 провоцируют у больных АД синтез Th2-лимфоцитами IL-31, способного подавлять экспрессию гена филаггрина, усиливать синтез провоспалительных цитокинов, индуцировать активацию базофилов и вызывать мучительный зуд [17, 18].

Вопрос о том, насколько существенны в патогенезе АД IgE-антитела против «необычных» антигенов остается пока без однозначного ответа.

Недавно проведенные исследования с помощью молекулярной технологии распознавания аллергенов, включившие большое число пациентов с АД, подтвердили результаты более ранних работ, в которых было установлено, что больные АД наиболее часто сенсибилизированы к аллергенам *Malassezia*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* а также собственным антигенам (аутоаллергенам) [19]. Кроме того, у больных атопическим дерматитом определены повышенные уровни IgE-специфических антител в крови к стафилококковым экзотоксинам, что свидетельствует о том, что атопический ответ на стафилококки обусловлен не только продукцией IgE антител к белковым компонентам их структуры, но и к продуцируемым стафилококками токсинам [12, 19, 20].

В развитии и поддержании патологического процесса в коже принимают активное участие дрожжи и грибы, причем, как правило, являющиеся частью нормальной флоры кожи, но становящиеся патологическим фактором при атопическом дерматите. Наиболее часто упоминается *Malassezia furfur* – липофильный дрожжевой грибок, являющийся частью нормальной микрофлоры и заселяющий кожу всех людей. У больных атопическим дерматитом происходит перераспределение концентрации этого грибка на поверхности кожи и наиболее высокая его концентрация обнаруживается в области шеи, лица, верхней части туловища, при этом исследователи выявили наличие специфических IgE-антител к *Malassezia furfur* у 49 % пациентов с атопическим дерматитом [21, 22]. Наблюдаются и возрастные особенности колонизации кожи: *Malassezia furfur* чаще обнаруживается у детей старшего возраста и взрослых, чем в раннем возрасте [23]. С помощью радиоаллергосорбентного теста и кожных проб была установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью течения дерматита и уровнем специфических IgE к *Malassezia furfur* [24, 25]. Наконец имеются определенные доказательства существенной роли *Malassezia furfur* при атопическом дерматите, основанные на практическом опыте: после терапии противогрибковым препаратом кетоконазолом у больных атопическим дерматитом, имевших поражение кожи в области головы, шеи и верхней части туловища и специфические антитела к *Pityrosporum ovale*, отмечалось явное улучшение состояния кожи.

Хотя эти данные не являются «исчерпывающим» доказательством того, что *Malassezia furfur* обязательно включается в патологический процесс, они свидетельствуют о том, что у некоторых больных атопическим дерматитом этот дрожжеподобный грибок является патогенетически важным микроорганизмом, что, безусловно, требует проведения противогрибкового лечения.

Возможно, что другие грибы, такие как *Candida albicans*, *Trichophyton*, вовлечены в патогенез атопического дерматита. Об этом свидетельствуют отдельные работы, посвященные роли инфекции при атопическом дерматите [26]. Подобные исследования и опыт клиницистов определяют необходимость всегда учитывать возможность присутствия грибковой инфекции, как при осложненных формах, так и визуально обычных симптомах атопического дерматита. Таким образом, при появлении симптомов атопического дерматита, а также при его обострении, даже при отсутствии явных симптомов вторичного инфицирования, всегда необходимо предполагать высокую вероятность присутствия в очаге поражения как бактериальной (чаще *S. aureus*), так и грибковой (чаще *Malassezia furfur*) микрофлоры и учитывать это при выборе применяемого наружного средства.

Хотя сенсibilизация к аллергенам *S. aureus* и *Malassezia* может быть объяснена колонизацией этими микроорганизмами кожи больных АД, частоту сенсibilизации к аллергенам *E. coli* трудно объяснить с учетом того, что эти антигены, как полагают, участвуют в формировании толерантности и их влияние распространяется в основном в кишечнике. Частое обнаружение сенсibilизации к аутоантигенам у больных АД рассматривают как результат повреждения, вызванного аллергической реакцией на экзогенные аллергены. Вместе с тем возникновение IgE-аутосенсibilизации отмечалось уже в раннем детстве и предшествовало появлению сенсibilизации к экзоаллергенам [27, 28, 29]. Кроме того, оказалось, что аутоаллергены могут вызывать CD4⁺ Th1 и CD8⁺ Т-клеточный ответ, который свидетельствует о том, что аллерген-специфические Th1 и CD8⁺ клетки участвуют в генезе экзематозного воспаления кожи при АД [30].

Терапевтические действия должны быть направлены против колонизации пораженной кожи штаммами *S. aureus*. Комбинированная наружная терапия (противомикробная и/или противовоспалительная терапия, местные ингибиторы кальцинейрина), а также нефармакологическое воздействие (текстиль из шелковой ткани) способствуют снижению степени колонизации кожи и купированию клинического обострения АД [31, 32].

Рисунок 1

Роль *S. aureus* в прогрессировании АД



Ключевые положения раздела

1. Сохранение нормального биоценоза кожи является одним из важнейших факторов, препятствующих ее колонизации патогенными микроорганизмами и сапрофитами, способными включаться в патологический процесс при АД.

2. Бактерии *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобные грибы *Malassezia furfur* чаще всего обнаруживаются при АД и всегда присутствуют в большем числе колоний как на пораженных, так и на непораженных участках кожи больных атопическим дерматитом.

3. Бактериальная и грибковая инфекция выступают не только в качестве инфекционных агентов, добавляя к аллергическому воспалению воспаление инфекционное, но и в качестве антигена. Выработка специфических IgE-антител к стафилококковым токсинам и дрожжеподобным грибам является не единственным фактором поддержания аллергического воспаления кожи и хронизации атопического дерматита, так как токсины стафилококка выступают в качестве стимуляторов нескольких звеньев иммунного ответа кожи (в первую очередь Т-клеток и макрофагов), то есть в качестве суперантигенов.

4. Значимая роль бактериальной и грибковой инфекции при атопическом дерматите диктует необходимость учитывать возможность более широкого включения в терапию антибактериальных и противогрибковых средств.

Литература

1. Stalder J.F., Fluhr J.W., Foster T., Glatz M., Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *J Dermatolog Treat.* 2018 Oct 16: 1–8. doi: 10.1080/09546634.2018.1516030.
2. A.S. Paller, H.H. Kong, P. Seed, S. Naik, T.C. Scharschmidt, R.L. Gallo, T. Luger, A. D. Irvine. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin Immunol.* 2019, January, V. 143, N1, P. 26–35.
3. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2010) 107: 11971–11975.
4. K.A. Capone, S.E. Dowd, G.N. Stamatias, and J. Nikolovski, "Diversity of the human skin microbiome early in life," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 131, no. 10, pp. 2026–2032, 2011.
5. Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., Nomicos E., Polley E.C., Komarow H.D.; NISC Comparative Sequence Program., Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May; 22(5): 850–9.
6. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D.H. et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* (2015) 42: 756–66.
7. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W. et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* (2012) 337: 1115–1119.
8. Simpson E.L., Villarreal M., Jepson B., Rafaels N., David G., Hanifin J., Taylor P., Boguniewicz M., Yoshida T., De Benedetto A., Barnes K.C., Leung D.Y.M., Beck L.A. patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J. Invest. Dermatol.* 2018, Oct; 138(10): 2224–2233.
9. Кудрявцева А.В., Морозова О.А., Саввина Ю.А. Инфицирование стафилококком пораженной кожи детей с атопическим дерматитом // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2013; 3(34): 23–29.
10. Geoghegan J.A., Irvine A.D., Foster T.J. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018 Jun; 26(6): 484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
11. Флуер Ф.С., Кудрявцева А.В., Нескородова К.А., Титарев С.И. Продукция энтеротоксинов А, В, С и токсина синдрома токсического шока различными видами стафилококков, выделенных с кожи детей больных атопическим дерматитом. *Педиатрия.* 2017; 96 (6): 87–91.

12. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., Reiser R.F., Yang E., Norris D.A., Hanifin J.M. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1993; 92(Sept): 1374–1380.
13. Leung D.Y., Gately M., Trumble A., Ferguson-Darnell B., Schlievert P.M., Picker L.J. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J. Exp. Med.* 1995, 181: 747–753.
14. Li L.B., Goleva E., Hall C.F., Ou L.S., Leung D.Y. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK–ERK) pathway. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114(5), 1059–1069 (2004).
15. Li L.B., Leung D.Y., Hall C.F., Goleva E. Divergent expression and function of glucocorticoid receptor β in human monocytes and T cells. *J. Leukoc. Biol.* 79(4), 818–827 (2006).
16. Schlievert P.M. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(10): 1562–1567.
17. Kasraie S. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy.* 2010; 65: 712–721.
18. Sugimoto K., Kitukawa Y., Aotsuka A., Wada T., Kubosawa H. et al. Is Atopic Dermatitis One of the superantigen Diseases? *J Dermatolog Clin Res.* 2015; 3: 1052–1053.
19. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T. et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41: 357–369.
20. Sugimoto K. *Staphylococcus-aureus-vs-Atopic-Dermatitis.* *J Pharm Microbiol.* 2016; 2: 8: 1–3.
21. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M. et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25: 106–141.
22. Zhang E., Tanaka T., Tajima M., Tsuboi R., Kato H., Nishikawa A. Anti-*Malassezia*-specific IgE antibodies production in Japanese patients with head and neck atopic dermatitis: relationship between the level of specific IgE antibody and the colonization frequency of cutaneous *Malassezia* species and clinical severity. *Journal of Allergy*, vol. 2011, Article ID 645670, 5 pages, 2011.
23. Broberg A., Faergemann J., Johansson S. et al: *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72: 187–192.

24. Nordvall S.L., Lindgren L., Johansson S.G.O. et al. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* and *Staphylococcus aureus* in patients with very high serum total IgE. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22: 756–761.

25. Wessels M.W., Doeks G., Van Ieperen-Van Dijk A.G. et al. IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1991; 125: 227–232.

26. Javad G., Taheri Sarvtin M., Taghi Hedayati M., Hajheydari Z., Yazdani J., Shokohi T. Evaluation of *Candida* Colonization and Specific Humoral Responses against *Candida albicans* in Patients with Atopic Dermatitis *BioMed Research International*, V. 2015, Article ID 849206, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/849206>

27. Reginald K., Westritschnig K., Linhart B. et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 82–91.

28. Valenta R., Mittermann I., Werfel T. et al. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol*. 2009; 30: 109–116.

29. Navarrete-Dechent C., Perez-Mateluna G., Silva-Valenzuela S. et al. Humoral and cellular autoreactivity to epidermal proteins in atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp. (Warsz)* 2016; 64: 435–442.

30. Roesner L.M., Heratizadeh A., Wieschowski S. et al. Alpha-NAC-specific autoreactive CD8+ T cells in atopic dermatitis are of an effector memory type and secrete IL-4 and IFN-gamma. *J Immunol*. 2016; 196: 3245–3252.

31. Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: new insight and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 860–876.

32. C. Schnopp, J. Ring, and M. Mempel, "The role of antibacterial therapy in atopic eczema," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 11, no. 6, pp. 929–936, 2010.

НЕАЛЛЕРГЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Неаллергенные триггеры, или, как принято их называть, «неспецифические факторы», всегда признавались как важная причина поддержания симптомов всех аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита. Но атопический дерматит стал заболеванием, которое не укладывается в «прокрустово ложе» представлений о болезнях, в происхождении и развитии которых основополагающим механизмом является атопия. Неаллергенные триггеры, по мнению многих специалистов, способны выступать не только как причина поддержания симптомов дерматита и его обострений, но и быть пусковым фактором заболевания. При этом механизмы атопической аллергии включаются позже или даже не играют ведущей роли в развитии дерматита.

Тем не менее диагноз **«атопический дерматит»** выставляется всегда на основании соответствующих критериев, приведенных в разделе «Диагноз», даже если в его запуске не обнаружены атопические механизмы, то есть не установлены причинно-значимые аллергены. Эти вопросы обсуждаются в разделе «Терминология и классификация: трансформация взглядов». Среди причин, способных вызвать появление и обострение атопического дерматита нередко трудно выделить ведущие, являющиеся основной причиной болезни, и второстепенные – лишь усиливающие симптомы. Внешнесредовые факторы, не являющиеся аллергенами, часто выступают в роли триггеров, которые вызывают проявления заболевания, в то время как они не являются первопричиной. Основными неаллергенными триггерами атопического дерматита являются:

- Климат
- Экстремальные значения температуры и влажности
- Химические раздражающие вещества:
 - средства для стирки
 - мыла
 - химические вещества для уборки помещений
 - лосьоны с отдушкой

Физические раздражающие факторы:

- расчесывание
- потение
- синтетическая одежда
- Пища, оказывающая раздражающий эффект (острая, кислая)
- Инфекция
- Психосоциальные стрессоры
- Хронические заболевания
- Эмоциональный стресс
- Нарушение сна

Климат

Одним из наиболее важных и «загадочных» комплексов неаллергенных факторов, явно влияющих на течение атопического дерматита, являются климатические условия, в которых находится больной атопическим дерматитом. Большинство исследователей описывает усиление проявлений заболевания зимой и существенное улучшение летом, да и практикующие врачи постоянно отмечают эту тенденцию. Считается, что «летняя ремиссия» может быть результатом усиленной секреции кожного сала и пота, солнечного ультрафиолетового облучения, купания в открытых водоемах, воздействия морской соли и морского йода, снижения воздействий аллергенов помещения (таких как пылевые клещи

и плесень), уменьшения воздействия инфекции, снижения психологических стрессогенных влияний в течение летнего отдыха. Вместе с тем часть этих же факторов могут ухудшать состояние кожи у других пациентов [1, 2]. Tuft с соавторами отмечал, что поврежденный механизм потоотделения делает чрезмерное потение и сильное перегревание провоцирующими факторами у больных атопическим дерматитом [3]. Распространенное мнение о том, что ультрафиолетовый спектр солнца всегда оказывает благоприятное воздействие на кожу, опровергается данными о повреждающем воздействии ультрафиолетовых лучей на кожу больного атопическим дерматитом, не обработанную специальными фотозащитными кремами. Не только прямое воздействие солнца, но и другие экстремальные значения или внезапные изменения любых климатических условий (например, температуры, влажности) могут ухудшать состояние больных атопическим дерматитом, что является результатом повышенной чувствительности кожи при этом заболевании [4].

В летние месяцы воздействие аллергенов домашнего окружения уменьшается, однако длительное пребывание вне дома увеличивает вероятность влияния на обострение заболевания аллергенов «улицы» (в первую очередь пыльцы растений). Как правило, холодная, сухая погода является неблагоприятной для пациентов с атопическим дерматитом, так как она усиливает эффект «высушивания» кожи пациентов. Жаркая и влажная погода также может ухудшать состояние кожи, так как при этом усиливается перспирация и возрастает вероятность вторичной инфекции. Эта повышенная чувствительность к различным неаллергенным триггерам очень индивидуальна, поэтому влияние этих факторов должно оцениваться конкретно у каждого пациента для того, чтобы дать индивидуальные рекомендации по устранению всех возможных триггеров [1, 5, 6].

Химические раздражители

Кожный барьер при атопическом дерматите поврежден и не может противостоять обычным воздействиям, которые выдерживает нормальная кожа. Вместе с тем некоторые исследователи связывают увеличившуюся в 2–3 раза за последние 30 лет, особенно в городах индустриальных стран, частоту АД с нарастающим распространением различных химических раздражителей, с которыми мы сталкиваемся ежедневно. К ним относятся различные загрязнения воздуха, контактные аллергены, воздействующие на кожу, компоненты косметических продуктов, средств личной гигиены, пищевые добавки [7, 8]. Полагают, что механизм развития и поддержания дерматита обусловлен как прямым воздействием химических веществ на тучные клетки и базофилы, так и их влиянием на другие клетки, участвующие в воспалении, таких как Т-клетки, макрофаги и моноциты, которые функционально связаны с тучными

клетками и базофилами. В частности, установлено, что производные бензола и его метаболиты воздействуют на многие звенья врожденного иммунитета и хронического воспаления, в которых участвуют базофилы и тучные клетки [9].

Поэтому стиральные порошки, отбеливатели, мыла и химические бытовые средства, применяющиеся в доме, действуют как очень сильные раздражители кожи больных атопическим дерматитом. Легкие средства для стирки без отбеливателей большинством пациентов переносятся лучше, однако в выборе бытовых химических средств также необходим индивидуальный подход, который описан в соответствующем разделе данного документа.

Физические раздражители

Основным физическим раздражителем при атопическом дерматите является травматизация кожи в результате ее расчесывания [10, 11]. Расчесывание кожи возникает неизбежно, если зуд у данного больного достаточно выражен. Атопический дерматит часто называют «зудом, который покрывается сыпью» в связи с наблюдениями, согласно которым сыпь развивается только в тех местах, где происходит расчесывание кожи [12, 13]. Расчесывание может инициировать или продлить острый, а также хронический воспалительный процесс, что приводит к постоянной травматизации кожи и обеспечивает входные ворота для проникновения аллергенов и микробов [14].

Среди отличительных особенностей кожных покровов больных атопическим дерматитом заслуживает особого внимания нарушенный механизм потоотделения, что было отмечено еще на заре изучения АД [1, 15]. Поводом для проведения исследований в этом направлении послужили многочисленные жалобы больных на усиление зуда при потении. Различные составляющие секрета потовых желез играют роль в поддержании кожного гомеостаза, включая регуляцию температуры, влажность кожи, защиту от инфекции и раздражающих факторов внешней среды. Эти важные функции обеспечивают такие составляющие пота как естественные увлажняющие факторы, в частности, лактат и калий, антибактериальные белки (дермицидин, дефензины, кателицидин), ингибиторы протеаз, которые формируют защитный барьер кожи [16, 17]. Основа феномена нарушенного потоотделения при АД была установлена исследователями, которые обнаружили, что стимуляция потоотделения у пациентов с атопическим дерматитом вызывает существенно меньшее потение, чем у здоровых людей [10, 18], что, как выяснилось позже, обусловлено блокадой выводных протоков потовых желез. Вместе с тем некоторые потовые железы компенсаторно вырабатывают большее количество секрета, который накапливается в ткани, окружающей железу и выводные протоки, что поддерживает воспаление [19]. Кроме того, на основании проведенных в последние годы анализа состава пота и динамического

исследования потоотделения было выявлено, что существенный вклад в указанные нарушения вносит сам воспалительный процесс. Возможно также, что повышенное содержание глюкозы в секрете потовых желез больных АД изменяет гомеостаз кожи и способствует поддержанию воспаления и зуда, так как была выявлена корреляция повышенного уровня глюкозы в поте и тяжести дерматита. Эти особенности кожи, по мнению большинства клиницистов, являются основой таких важных симптомов атопического дерматита, как сухость и зуд [20, 21].

Среди других важных физических факторов воздействия на кожные покровы при АД известное значение имеет одежда, особенно нательная, непосредственно соприкасающаяся с кожей. В практической работе, к сожалению, врачи не уделяют внимания рекомендациям по ношению одежды из определенной ткани [22]. Вместе с тем доказано, что определенные виды ткани могут обеспечивать более комфортное состояние кожи, что существенно уменьшает зуд, испытываемый больными атопическим дерматитом. С этой целью созданы ткани из натурального шелка и искусственных волокон, с добавлением антимикробных компонентов [23, 24]. Однако в реальных условиях сегодняшнего дня тканью выбора для больных атопическим дерматитом является хлопковая и микрофибра; одежда из этих тканей обеспечивает максимальный комфорт и менее других провоцирует зуд. Шерстяные ткани вызывают большее раздражение и их нельзя рекомендовать для ношения больным атопическим дерматитом. Синтетические волокна, такие как нейлон, полиэстер, латекс, также часто плохо переносятся больными, так как не только содержат остатки химических веществ, применяющихся при их изготовлении, но и потому, что их ношение вызывает перегревание кожи и усиливает потоотделение, которое, как уже указывалось, является нарушенным у пациентов с атопическим дерматитом. Это же относится к флисовой одежде, часто применяемой при занятиях спортом [25].

Пища как неаллергенный раздражитель

Продукты, включенные в рацион ребенка, могут выступать не только в качестве аллергенных триггеров, но и как неаллергенные триггеры раздражения и зуда кожи. Особенно это касается, в первую очередь, фруктов и овощей, таких как томаты и цитрусовые. Чувствительность к этим продуктам индивидуальна, поэтому нет необходимости исключать их у всех больных атопическим дерматитом. Однако у некоторых пациентов томаты, апельсины, грейпфруты и земляника вызывают усиление зуда кожи и обострение дерматита. Эти фрукты и овощи, не являясь первичными аллергенами у данного больного, но, будучи раздражителями, могут вызывать зуд из-за того, что в их состав входят фруктовые кислоты, каротин и другие природные вещества, оказывающие раздражающее действие. Именно это и является причиной необоснованного «обвинения» данных пищевых продуктов

в их «аллергенности». Отсюда пошли и народные рекомендации – исключать все красные и оранжевые фрукты и овощи. Интересно, что в таких ситуациях прослеживается зависимость появления обострения заболевания от количества съеденного продукта, что важно учитывать при опросе больных.

Пища, способная оказать «неспецифическое» раздражающее действие, занимает особое место в рекомендациях аллергологов и педиатров, и эти рекомендации даются на первом приеме, еще до получения информации об аллергенности того или иного продукта, и слишком часто, исключая из рациона ребенка и кормящей матери «стереотипные аллергены» необоснованно снижается их качество жизни. Алгоритм назначения элиминационной диеты описан в соответствующем разделе данного документа.

Психосоциальные факторы

Многие клиницисты согласны с тем, что психосоциальные факторы влияют на течение атопического дерматита и что эти факторы являются важными вторичными триггерными механизмами патогенеза заболевания, и поэтому их следует учитывать при определении режима профилактики обострений и лечения болезни. Эмоциональный и психосоциальный стресс, напряжение на работе или в школе, напряженные отношения в семье могут служить факторами, провоцирующими обострение или хроническое течение атопического дерматита. История изучения этих механизмов развития атопического дерматита имеет давнее начало. Так, заболевание кожи «пруриго Бенье» (описанное в 1892 году и являющееся одним из устаревших синонимов атопического дерматита) было представлено в ассоциации с нервными расстройствами у пациентов [26]. Некоторые исследователи установили, что психологические влияния могут приводить к дисрегуляции вегетативных нервных центров, аномальной сосудистой реакции кожи и высвобождению медиаторов, что все вместе приводит к запуску воспаления [27]. С другой стороны, хронический зуд, который наблюдается у всех больных атопическим дерматитом, особенно при тяжелом его течении, вызывает расстройство сна, повышенную возбудимость и эмоциональный дистресс, что вносит свой вклад в формирование зудо-расчесочного цикла [28, 29]. С развитием нейроиммунологии и появлением представления о роли нейромедиаторов в генезе кожного воспаления, специалисты стали учитывать и вклад вегетативного отдела нервной системы, описанного как аксон-рефлекс. Нейропептиды, выделяемые концевыми С-волоконками (периферические окончания вегетативных нервных волокон, которые продуцируют нейропептиды: субстанция П, нейротензины, кальцитонин-ген-подобный пептид и другие), способны не только поддерживать уже развившееся аллергическое воспаление, но и стать его причинными факторами. Активность этой составляющей атопического дерматита

зависит от того, в каком состоянии находится нейровегетативная регуляция организма данного больного [30].

Природа и механизмы влияния психических факторов на болезнь до сих пор точно не определены. Существует несколько теоретических идей и концепций, которые представляют собой попытку объяснения влияния психики на болезнь и болезни на психику [31]. Основные психологические понятия, которые фигурируют в этих концепциях, – это стресс, депрессия, тревога. Именно эти психологические состояния называют в качестве основных причин соматических расстройств. Атопический дерматит довольно часто возникает в очень раннем возрасте, когда психика ребенка еще очень незрела. В этом возрасте ребенок психологически зависим от матери и не способен на самостоятельное психическое функционирование. Ситуацию ранней связи ребенка с матерью в возрастной психологии называют симбиотической, а специфику функционирования психики в этом возрасте образно обозначают «одной психикой на двоих» [32]. Таким образом, можно предположить, что несамостоятельность психического функционирования ребенка отражается на том, каким образом его психика переживает телесные ощущения и справляется с соматическими импульсами. В этом смысле важно знать и понимать, что большое влияние на развитие атопического дерматита у ребенка имеет психологическое состояние матери, ее умение справляться со своими тревогами и стрессовыми состояниями, а также ее способность выдерживать и успокаивать тревоги ребенка. Исследования показывают, что тяжелые формы атопического дерматита у ребенка, нередко протекающие без ремиссий, сопровождаются резким повышением тревожности у матери. Ее беспокойство за жизнь и здоровье ребенка может принимать критические формы, что, в свою очередь, становится серьезной проблемой для развития самостоятельного автономного психического функционирования ребенка [33]. Так, например, довольно часто обнаруживается, что уже довольно взрослый ребенок (6–9 лет и старше), страдающий атопическим дерматитом, не может спать самостоятельно и спит вместе с родителями, что устраивает все стороны.

Хотя психосоциальные факторы, как правило, не являются первичными причинами заболевания, их следует учитывать при лечении больных атопическим дерматитом для того, чтобы обеспечить максимальный эффект от лечения в период обострения заболевания, особенно у детей старшего возраста и подростков. Несмотря на то что строгих доказательств повышения эффективности терапии АД у детей при включении в комплекс лечения психологической коррекции не выявлено, у ряда больных, имеющих наиболее выраженный психонейровегетативный компонент патогенеза болезни, важной частью комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита должно стать участие психолога в процессе терапии. Особенно это актуально в случаях тяжелых

форм заболевания и в тех случаях, когда атопический дерматит продолжается в старшем возрасте (после 5–6 лет и старше) [34, 35].

Профессия

Выбор профессии больным атопическим дерматитом может существенно повлиять на дальнейшее течение заболевания, что необходимо учитывать при работе с подростками. Исследователи сообщают о большей частоте атопического дерматита у людей, профессия которых связана с воздействием пыли, шерсти, текстиля или химических веществ [1]. Сухая, гиперчувствительная кожа при атопическом дерматите склонна к образованию трещин, шелушению и инфекции, которые следуют за воздействием раздражающих веществ. По этой причине больные, работа которых связана с воздействием раздражающих факторов, имеют более частые обострения заболевания или его хроническое течение. Сообщается, что от 65 % до 75 % больных атопическим дерматитом имеют экзему кистей, и это во многом связано с неспецифическими раздражителями, присутствующими на рабочем месте [36]. Конечно, страдание атопическим дерматитом не может быть основой для выбора «жизненного пути» девушки или молодого человека, тем более что во многих случаях обострение дерматита при работе, связанной с воздействием вредных факторов на кожу, не развивалось [37]. Однако при отсутствии принципиальных соображений в отношении выбора той или иной профессии, особенности заболевания необходимо учитывать при определении рода занятий, так как усиление симптомов дерматита, сопровождающееся нарушением сна, а порой и дневной жизни, а также косметические дефекты, могут значительно снизить качество жизни, а порой и приводить к серьезной психосоциальной дезориентации [38].

Литература

1. Rajka G. Essential Aspects of Atopic Dermatitis. Berlin, Springer-Verlag 1989: 1–261.
2. Nguyen G.H., Andersen L.K., Davis M.D.P. Climate change and atopic dermatitis: is there a link? Int J Dermatol. 2019 Mar; 58(3): 279–282.
3. Tuft L., Tuft H.S., Heck V.M. Atopic dermatitis: Role of the sweating mechanism. J Invest Dermatol 1950; 15: 333–337.
4. Sargen M.R., Hoffstad O., Margolis D.J., Warm, Humid. High Sun Exposure Climates are Associated with Poorly Controlled Eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) Cohort, 2004–2012. J Invest Dermatol. 2014 Jan; 134(1): 51–57.
5. Fleischer A.B., Atopic dermatitis: the relationship to temperature and seasonality in the United States. International Journal of Dermatology. 2019, 58, 465–471.

6. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic Factors Are Associated with Childhood Eczema Prevalence in the United States. *Journal of Investigative Dermatology*. July 2013, Vol.133, Issue 7, P 1752–1759.
7. Just A.C., Whyatt R.M., Perzanowski M.S., Calafat A.M., Perera F.P., Goldstein I.F., Chen Q., Rundle A.G., Miller R.L. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 1475–1480.
8. Kim J., Kim E.H., Oh I., Jung K., Han Y., Cheong H.K., Ahn K. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 495–498.
9. Triggiani M., Loffredo S., Granata F., Staiano R.I., Marone G. Modulation of mast cell and basophil functions by benzene metabolites. *Curr Pharm Des*. 2011 Nov; 17(34): 3830–3835.
10. Hanifin J.M. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73: 211–222.
11. Kido-Nakahara M., Furue M., Ulzii D., Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb; 37(1): 113–122.
12. Ständer S., Luger T.A. *Acta Dermatovenerol Croat*. Itch in atopic dermatitis - pathophysiology and treatment. 2010; 18(4): 289–296.
13. Voisin T., Chiu I.M. Molecular link between itch and atopic dermatitis. *PNAS* December 18, 2018; 115 (51): 12851–12853.
14. Leung D.Y.M. Atopic dermatitis: new insight and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 860–876.
15. Sulzberger M.B., Herrmann F., Zak F.G. Studies of sweating: preliminary report with particular emphasis of a sweat retention syndrome. *J Invest Dermatol*. 1947; 9: 221–242.
16. Watabe A., Sugawara T., Kikuchi K., Yamasaki K., Sakai S., Aiba S. Sweat constitutes several natural moisturizing factors, lactate, urea, sodium, and potassium. *J Dermatol Sci*. 2013; 72(2): 177–82.
17. Mark H., Harding C.R. Amino acid composition, including key derivatives of eccrine sweat: potential biomarkers of certain atopic skin conditions. *Int J Cosmet Sci*. 2013; 35(2): 163–168.
18. Thune P., Kocsis M. Effects of adrenergic stimulating and blocking agents on eccrine sweat secretion in atopic dermatitis and psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1975; 253: 97–103.
19. Shiohara T. (ed): *Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis*. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2011, vol 41, pp 68–79.
20. Murota H., Yamaga K., Ono E., Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018, Oct; 67(4): 455–459.
21. Ono E., Murota H., Mori Y., Yoshioka Y., Nomura Y., Munetsugu T. et al. Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment. *PLoS ONE* (2018) 13(4): e0195960.

22. Swerev M. What dermatologists should know about textiles. *Textiles and the skin Curr Probl Dermatol.* 2003; 31: 1–23.
23. Höfer D. A Real-Life Based Evaluation of the Effectiveness of Antibacterial Fabrics in Treating Atopic Dermatitis. *Dermatology Research and Practice.* Volume 2018, Article ID 7043438, 8 pages.
24. Ricci G., Patrizi A., Bendandi B. et al. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis *Br J Dermatol* 2004; 150: 127–131.
25. Mason R.J. Fabrics for atopic dermatitis. *Fam Health Care.* 2008; 18(2): 63–65.
26. Besnier E. Premiere note et observations preliminaires pour servir introduction a Petude des prurigo diathesiques. *Ann de Dermatol et Syphil* 1892; 23: 634–648.
27. Gil K.M., Sampson H.A. Psychological and social factors of atopic dermatitis. *Allergy.* 1989; 44 Suppl 9: 84–89.
28. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T. et al. Effect of stree on atopic dermatitis: Investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 173–176.
29. Lifschitz C. The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(suppl 1): 34–40.
30. Wallengren J., Hakanson R. Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involment in sensory nerve-mediator responses. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 143: 267–273.
31. Alan J. Husband *Psychoimmunology.* CRC Press; 1993: 192 p.
32. Faleide A.O., Galtung V.K., Unger S., Watten R.G. Children at risk of allergic development: the parents' dyadic relationship. *Psychother Psychosom.* 1988, 49(3–4): 223–229.
33. Letourneau N.L., Kozyrskyj A.L., Cosic N., Ntanda H.N., Anis L., Hart M.J., Campbell T.S., Giesbrecht G.F. Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopic dermatitis. *APrON Team. Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 May; 26: 13–26.
34. Ersser S.J., Cowdell F., Latter S., Gardiner E., Flohr C., Thompson A.R., Jackson K., Farasat H., Ware F., Drury A., Ersser S.J., Cowdell F., Latter S., Gardiner E., Flohr C., Thompson A.R., Jackson K., Farasat H., Ware F., Drury A. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 1. Art. No.: CD004054.
35. Klinnert M.D., Booster G., Copeland M., Moyer Darr J., Meltzer L.J., Miller M., Oland A., Perry S., Wise B.K., Bender B.G. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2018, V.120, Issue 1, P.42–48.

36. Funke U., Fartasch M., Diepgen T.L. Incidence of work-related hand eczema during apprenticeship: first results of a prospective cohort study in the car industry. *Contact Dermatitis*. 2001; 44: 166–172.

37. Wei J., Gerlich J., Vogelberg C., von Mutius E., Windstetter D., Genuneit J., Weinmayr G, Nowak D, Radon K. Do young adults with atopic dermatitis avoid harmful workplace exposure at their first job? A prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016 Apr; 89(3): 397–406.

38. Radon K., Nowak D., Vogelberg C., Ruëff F. Career Advice for Young Allergy Patients. A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Aug; 113(31–32): 519–524.

ДИАГНОЗ

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – КАК ФОРМУЛИРОВАТЬ ДИАГНОЗ

Существует мнение, что «атопический дерматит – системное заболевание с поражением не только кожи, но и внутренних органов и систем организма». Среди таких «сопутствующих» заболеваний выделяют «патологию» органов пищеварения, нервной системы, ЛОР-органов, дыхательной системы, мочевой системы и даже протозойно-паразитарную инвазию [1, 2]. Особого внимания заслуживают так называемые полиорганные или сочетанные атопические заболевания, когда у одного пациента одновременно имеют место атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, связанное с атопией поражение желудочно-кишечного тракта. В таких случаях делались закономерные попытки объединить комплекс этих атопических заболеваний в единый диагноз, в качестве которого предлагалось использовать термин «атопический синдром», «дермореспираторный синдром» и т.д. Еще в начале XX века Соса отмечал, что экзема сочетается с астмой, сенной лихорадкой. Для обобщения аллергической природы этих заболеваний он использовал термин атопия [3]. Сейчас мы знаем, что существует строгая корреляция атопического дерматита с другими атопическими состояниями, такими как астма и аллергический ринит. Приблизительно у 50 % пациентов с атопическим дерматитом заболевание начинается на первом году жизни и у 50–80 % детей в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. Однако, несмотря на значительное число исследований в этом направлении, на сегодняшний день не установлено закономерностей одновременного формирования нескольких атопических заболеваний у одного пациента, а также причинно-следственной связи между атопическим дерматитом и заболеваниями неатопического генеза. Так, у ряда больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой при обострении дерматита, вызванном воздействием внешних средовых аллергенов, дыхательная

система не реагирует на эти аллергены обострением бронхиальной астмы и наоборот – атопический дерматит не обостряется при воздействии провокаторов, приводящих к усилению бронхоспазма. У части детей с так называемым дермореспираторным синдромом действительно имеется одновременное обострение аллергического поражения кожи и дыхательной системы. Более того, для пациентов, имеющих доказанную семейную предрасположенность к атопическим заболеваниям, реализованную в виде атопического дерматита, часто характерно его сочетание с другими атопическими заболеваниями, такими как аллергический ринит и конъюнктивит, бронхиальная астма, острая крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке). Некоторые авторы, вполне обоснованно, трактуют это как «атопическую болезнь». Но это понятие, подчеркивающее единый этиологический механизм происхождения атопических заболеваний, никоим образом не является обоснованием каких-либо единых терапевтических действий до тех пор, пока контролируемые исследования не будет доказано, что «атопическую болезнь» можно лечить по единому стандарту вне зависимости от локализации поражения. Вместе с тем каких-либо определенных закономерностей течения атопических полиорганных поражений не установлено, в связи с чем, до их выяснения и установления механизма патогенеза «сосуществующих» атопических заболеваний для практической работы, объединять эти разные нозологические единицы нецелесообразно. Таким образом, вместо часто выставляемых пациенту «самодеятельных» диагнозов «атопический дермореспираторный синдром», «гастроинтестинодермальный синдром» следует, основываясь на МКБ-10, указывать каждое заболевание в отдельности, например: «Атопический дерматит. Бронхиальная астма. Аллергический ринит», «Атопический дерматит. Эозинофильный гастроэнтерит» и т.д. Тем более что каждое из этих заболеваний требует **специальной терапевтической стратегии**.

Последующее развитие симптомов респираторной аллергии у детей с АД получило обозначение т.н. атопического марша [4]. Понятие «аллергический (атопический) марш» претерпело в последние годы некоторые изменения и подразумевает естественное течение атопического процесса, характеризующееся возрастной последовательностью формирования аллергической сенсibilизации и трансформации клинических проявлений заболевания, и описывает ассоциацию между атопическим дерматитом, IgE-опосредованной пищевой аллергией, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, реализующуюся в семьях с отягощенным по атопии анамнезом [5]. Несмотря на некоторые противоречия в понимании механизмов этого процесса, современные клинические, генетические и экспериментальные исследования подтверждают факт того, что АД является начальной ступенью реализации атопического марша, приводящей к последующему расширению спектра

аллергической сенсibilизации и присоединению других атопических симптомов, в частности респираторной аллергии [6, 7]. В когортных исследованиях показано, что 60–70 % детей с АД в дошкольном возрасте реализуют аллергический ринит, а 30 % – бронхиальную астму, факторами риска ранней реализации которой являются ранний дебют АД, пищевая аллергия и пассивное курение [8, 9]. В целом, более чем в 50 % случаев симптомы других аллергических заболеваний выявляются у детей с АД до 5-летнего возраста, в то время как выраженность кожных проявлений у них значительно уменьшается с возрастом, а к подростковому возрасту симптомы АД могут исчезать в 70 % случаев [10]. Однако результаты опубликованного недавно крупного систематического обзора опровергают такие представления: на примере нескольких европейских стран показано, что при длительном наблюдении детей с АД частота заболевания в данной популяции значительно не снижается вплоть до 20–25-летнего возраста [11]. В другом когортном исследовании пожизненная персистенция АД описана у 10–17 % подростков с АД [12].

Появление и развитие атопического марша зависит от множества различных факторов, таких как наличие определенной мутации гена филаггрина, начала и степени тяжести АД. В настоящее время одной из возможных причин атопического марша исследователи считают дисфункцию кожного барьера, которая приводит к чрескожной сенсibilизации, в том числе – аэроаллергенами и избыточной колонизации кожи микроорганизмами, выступающими в роли как аллергенов, так и суперантигенов. Это индуцирует системный Th2-ответ, что является предрасполагающим фактором к развитию респираторной аллергии и гиперреактивности дыхательных путей [13, 14].

Что касается неаллергических заболеваний, которые часто встречаются у больных атопическим дерматитом, то их патогенетическая связь с поражением кожи также не доказана. Несмотря на то что нейровегетативные расстройства всегда признавались одним из клинических «маркеров» атопических заболеваний, первичность их или вторичность остаются вопросами спорными. Еще в 1892 году Besnier использовал термин *neurodermatitis* (нейродерматит) для описания хронического, «зудящего» кожного состояния, наблюдаемого у пациентов, страдающих от нервного заболевания [15]. С тех пор это семейное заболевание было обозначено термином *пруриго Бенье* (*prurigo Besnier*) в связи с его характеристикой – выраженным зудом. Однако до настоящего времени так и неясно, являются ли изменения нервной системы одним из первичных, «запускающих» болезнь факторов, или хроническое течение атопического дерматита приводит к формированию неврологических нарушений. Значение необходимости коррекции этих нарушений при атопических заболеваниях и атопическом дерматите в частности, признается большинством авторов. Кроме того, атопическому дерматиту нередко сопутствуют дискинезии желудочно-

кишечного тракта, дисметаболическая нефропатия и другие нарушения, относимые к так называемым функциональным расстройствам. Естественно, что при формулировке диагноза в таких случаях следует также придерживаться нозологического принципа и проводить лечение атопического дерматита и других заболеваний в соответствии с существующими стандартами. Понятно естественное желание врача объединить все имеющиеся заболевания в одно целое. И в этом нет ничего предосудительного, но иногда такое чрезмерное объединение меняет терапевтическую тактику. Например, широко распространенное мнение о взаимосвязи состояния желудочно-кишечного тракта и кожи имеет давнюю историю. Представление о том, что «измененный» состав микрофлоры кишечника усиливает «сенсibiliзирующее» влияние пищевых аллергенов в связи с нарушением их «нормальной» абсорбции из желудочно-кишечного тракта и приводит к аллергической реакции, взято на вооружение многими педиатрами, аллергологами, дерматологами. Это находит свое выражение в массированном назначении больным атопическим дерматитом «курсов лечения дисбактериоза». Не отрицая значения кишечной микрофлоры в жизнедеятельности человеческого организма, необходимо обратить внимание врачей на недостаточную научную обоснованность выше приведенного утверждения.

Возможно, микробный пейзаж кишечника действительно влияет на антигенную характеристику адсорбируемого через кишечник пищевого белка, однако давно было доказано, что даже у абсолютно здоровых людей белок пищевого продукта после попадания в кишечник обнаруживается в крови (**в антигеннеизменном виде!**) в количестве, достаточном для формирования иммунного ответа. Значит, дело не в том, сколько попало в кровь белка пищи и как этот процесс контролируется микрофлорой кишечника, а какова реакция иммунной системы на этот пищевой белок. Более того, несмотря на практически поголовную «коррекцию дисбиоза кишечника» больным атопическим дерматитом, отсутствуют научные (полученные в контролируемых клинических исследованиях) данные об эффективности такого лечения. Вместе с тем упорное «лечение» атопического дерматита путем «коррекции» микрофлоры кишечника уводит врача от использования тех методов лечения и профилактики заболевания, эффективность которых доказана (уход за кожей, применение наружных противовоспалительных препаратов, исключение триггеров). В результате теряется время, и без должного лечения создаются условия для формирования тяжелых, торпидных, даже к грамотной терапии, форм дерматита.

Таким образом, атопический дерматит – это заболевание кожи (а не проявление какого-либо «неблагополучия внутренних органов», как настойчиво некоторые педиатры внушают родителям). Так и определили это заболевание

основоположники термина «атопический дерматит» Wise и Sulzberger в 1933 году: «зуд, который покрывается сыпью» [16].

Литература

1. Научно-практическая Программа. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика, М., 2000.
2. Диагностика атопического дерматита у детей. Пособие для врачей. М., 2002.
3. Coca A., Cooke R. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923; 8: 163–182.
4. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69: 17–27.
5. Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(4): 516–520.
6. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur Respir Rev.* 2014; 23(133): 292–298.
7. Hogan M.B., Peele K., Wilson N.W. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *J Allergy (Cairo).* 2012; 2012: 901–940.
8. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P., Visitsunthorn N., Jirapongsananuruk O. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017 Sep; 35(3): 137–143.
9. Huang C.C., Chiang T.L., Chen P.C., Lin S.J., Wen H.J., Guo Y.L. Risk factors for asthma occurrence in children with early-onset atopic dermatitis: An 8-year follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29(2): 159–165.
10. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66(1): 8–16.
11. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen I.E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy.* 2018; 73(3): 696–704.
12. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C., Barington T., Bindsvlev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy.* 2015; 70(7): 836–45.
13. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J. Clin. Cell Immunol.* 2014 Apr; 5(2): 202.
14. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012; 122: 440–447.
15. Besnier E. Premiere note et observations preliminaires pour servir introduction a Petude des prurigo diathesiques. *Ann de Dermatol et Syphil.* 1892; 23: 634–648.

16. Wise F., Sulzberger M. Yearbook of Dermatology and Syphilology. Chicago, Year Book Publishers 1933: 31–70.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии атопического дерматита

Диагностировать атопический дерматит у детей кажется порой довольно простым делом. Характерны вид поражения кожи и определенная локализация, выраженный зуд, связь с аллергенными или неаллергенными триггерами. Действительно, для специалиста скорее существует проблема учета индивидуальных особенностей течения заболевания и обучения родителей ребенка всем аспектам терапии и специальным элиминационным мероприятиям. Но атопический дерматит – заболевание коварное и нередко представляет очень большую сложность для диагностики даже для искушенных специалистов. Это связано с тем, что атопический дерматит способен протекать и «выглядеть» очень разнообразно, а проводить дифференциальную диагностику приходится с достаточно широким спектром заболеваний, сопровождающихся дерматитами, часто очень похожими на атопический дерматит.

Ранжирование признаков атопического дерматита по их значимости дело не очень «благодарное», так как по результатам одних исследований ведущим симптомом является кожный зуд, в других наблюдениях – характерная локализация поражений, в третьих – конституционально повышенная сухость кожи. Кроме того, атопический дерматит проявляется многими другими симптомами и признаками. В связи с этим было предпринято множество попыток для того, чтобы выделить для использования в практике диагностические критерии этого заболевания. Известны, например, диагностические критерии J.M. Hanifin и G. Rajka, 1980 [1], так называемые, Лиллехаммеровские критерии диагностики атопического дерматита [2]. Эти диагностические критерии приведены во многих документах, в том числе вышедших в России.

[В 1980 году Hanifin и Rajka предложили диагностические критерии АД, разделив их на 2 группы – обязательные и дополнительные.]

Таблица 2

Критерии диагностики атопического дерматита

Обязательные критерии:
зуд
типичная морфология и локализация: у взрослых лихенизация и расчесы на сгибательных поверхностях; у детей поражение на лице и в сгибах
хроническое рецидивирующее течение
атопия в анамнезе или отягощенная по атопии наследственность
Дополнительные критерии:
ксероз (сухость кожи)
вульгарный ихтиоз
реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами
повышенный уровень сывороточного IgE
начало заболевания в раннем детском возрасте
частые инфекционные поражения в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета
локализация кожного процесса на кистях и стопах
хейлит
экзема сосков
конъюнктивит
складки Денье-Моргана (суборбитальные складки)
кератоконус (коническое выпячивание роговицы)
передние субкапсулярные катаракты
белый дермографизм

Для постановки диагноза АД необходимо наличие 3 обязательных и 3 и более дополнительных признаков].

Делят эти критерии на основные и дополнительные и приводят в таком количестве, что учитывать их практическому врачу достаточно сложно. И все же наиболее авторитетные авторы считают, что, наряду с видимыми морфологическими изменениями при атопическом дерматите, наиболее характерными признаками являются выраженный зуд и повышенная чувствительность кожи к воздействию раздражающих факторов, что обозначается некоторыми авторами как сниженный «порог зуда» [1, 3].

Среди диагностических критериев предлагалось использовать не только клинические симптомы, но и результаты аллергологического обследования,

характер течения болезни и другие параметры. Со временем оказывалось, что некоторые описанные признаки атопического дерматита были неспецифичными для атопического дерматита, то есть могли наблюдаться и при других заболеваниях и даже у здоровых людей. В связи с этим диагностические критерии постоянно совершенствуются, предлагаются новые их варианты, среди которых наиболее простым и приемлемым для практики является вариант, предложенный на рабочем совещании по атопическому дерматиту в Великобритании. Эти критерии включают обязательное наличие зуда кожи и трех или более из следующих признаков:

- наличие дерматита (или дерматит в анамнезе) в области сгибательных поверхностей конечностей (локтевые и подколенные сгибы, передняя поверхность лодыжек);
- наличие у ближайших родственников бронхиальной астмы или поллиноза;
- распространенная сухость кожи;
- начало дерматита до 2-летнего возраста.

Чувствительность такого набора критериев составляет 85 %, а специфичность – 96 % [3].

Необходимо отметить, что учет лабораторных параметров, в частности – повышенного уровня IgE, которыми пытались дополнить клинические диагностические критерии атопического дерматита, себя не оправдал. В связи с этим для практического врача является принципиально важной информация о том, что **на сегодняшний день для установления диагноза «атопический дерматит» достаточно клинических параметров заболевания.**

Симптомы, формы, стадии, течение заболевания

При атопическом дерматите наблюдаются несколько типов кожного поражения. Для их описания было предложено множество классификаций, в которых учитывались морфологическая характеристика кожного поражения, фаза, течение болезни и другие параметры. Например, предлагают выделять экссудативную, эритематозно-сквамозную (в том числе – с лихенификацией), лихеноидную формы атопического дерматита [4, 5]. Вместе с тем такое подразделение довольно условно, так как у одного больного морфологическая характеристика кожного поражения может быть различной: например, на лице – экссудативный тип кожного воспаления, на руках – лихеноидный и сочетание в других вариантах.

«Классическое» подразделение атопического дерматита на стадии: младенческую, детскую и взрослую также достаточно условно. Эта классификация основана на возрастных особенностях локализации кожного поражения и его

морфологических характеристиках. Принято считать, что в младенческой стадии атопического дерматита поражается лицо, туловище, шея, разгибательные поверхности конечностей, в то время как кожа локтевых и коленных сгибов поражается при хронизации дерматита у детей постарше, подростков и взрослых больных. Однако мы часто встречаем «взрослую» локализацию у детей в первые годы жизни. В то же время часто тяжесть атопического дерматита уменьшается с увеличением возраста по мере созревания ребенка, а у взрослых пациентов сохраняется только склонность к зуду и воспалению при воздействии внешнесредовых раздражителей. Характерно, что хроническая экзема рук может быть первой манифестацией атопического дерматита у значительного числа взрослых пациентов. Тем не менее мы считаем необходимым представить классическое описание стадий АД.

Первые симптомы заболевания появляются обычно не раньше 2–3-х месяцев жизни, чаще между 3 и 6 месяцев жизни. Примерно у 60 % больных АД развивается на первом году жизни и у 90 % до 5 лет жизни. АД может являться первым проявлением атопического марша, в дальнейшем у этих детей может развиваться аллергический ринит и бронхиальная астма. Ведущим симптомом заболевания является трудно контролируемый мучительный кожный зуд, который значительно снижает качество жизни и пациентов и их родителей. Зуд беспокоит пациентов особенно ночью.

В младенческую стадию заболевания высыпания локализируются прежде всего на лице в области щек, при этом носогубный треугольник остается свободным от высыпаний. При прогрессировании процесса высыпания появляются на разгибательных поверхностях конечностей, а в тяжелых случаях могут поражать все тело. Часто поражается периаурикулярная область, что ведет к появлению трещин в заушных областях. Этой стадии АД свойственны экссудативные изменения на коже, что в прошлом обозначалось термином «детская экзема» (от греческого *εσζεο* – «закипание»). Вначале возникает эритема с нечеткими границами, на фоне которой появляются мелкие отечные папулы и микровезикулы (пузырьки размером с булавочную головку), которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат (формируются «серозные колодцы»), образуя участки мокнутия. Клинические проявления младенческой стадии АД характеризуются истинным и эволюционным полиморфизмом. На фоне острых воспалительных явлений появляются эксфолиации, корочки, чешуйки, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. По мере стихания обострения в очагах поражения появляется шелушение и участки дисхромии. Характерен красный дермографизм. Поражение кожи обычно не распространяется на зону подгузников, так как эта область не подвергается расчесыванию. Часто уже в раннем возрасте можно заметить

сухость кожных покровов. У больных развивается лимфоаденопатия как реакция на аллергическое воспаление.

Детская стадия начинается в возрасте 2-х лет и продолжается обычно до 12 лет. Кожный процесс меняет локализацию. Высыпания локализуются прежде всего в локтевых и коленных сгибах, в зоне лучезапястных и голеностопных суставов, где имеются папулезные высыпания, множественные расчесы, образуются очаги лихенификации. Экссудативных проявлений (мокнущих) практически нет. В этом периоде сухость кожи может усиливаться. У больных выявляется стойкий белый дермографизм.

Подростково-взрослая стадия начинается, как правило, в период полового созревания. Процесс локализуется преимущественно на лице, шее, груди и в складках кожи, где на фоне застойной эритемы и инфильтрации имеются очаги выраженной лихенификации. Отмечается сухость кожных покровов. У многих пациентов заболевание во взрослом состоянии регрессирует, но остается выраженная сухость кожи.

Несмотря на принятое многими авторами подразделение течения атопического дерматита на указанные возрастные стадии, оно не имеет существенного значения для выбора терапии. Это связано с тем, что описанная возрастная динамика кожного поражения наблюдается далеко не у всех пациентов. Например, нередко у ребенка раннего возраста имеют место выраженная лихенификация пораженных участков кожи и расположение сыпи, характерное для «взрослой» формы. Тем не менее определенное диагностическое значение возрастная «динамика» локализации поражения кожи может иметь. Например, при дифференциальной диагностике с паразитарными и грибковыми поражениями кожи и некоторыми дерматитами, сопровождающимися иммунодефицитными синдромами, характерная возрастная локализация поражения кожи при атопическом дерматите может стать одним из малых критериев дифференциального диагноза.

Не исключено, что отсутствие постоянной закономерности характера и локализации кожного поражения в зависимости от возраста может отражать гетерогенность механизмов болезни. Однако пока эти закономерности не будут точно установлены, подразделение на младенческую, детскую и взрослую форму атопического дерматита не имеет существенного практического выхода и эти параметры отражать в диагнозе не обязательно, тем более что в МКБ-10 это также не предусмотрено.

Не умаляя достоинств каждой из классификаций, следует подчеркнуть, что в большинстве своем они имеют академическое значение и, несомненно, важны для наиболее точного выбора однородных клинических групп в разработке научных исследований, но для повседневной работы практическому врачу легче пользоваться очевидными, общепринятыми определениями болезни.

Из всех существующих параметров различных классификаций прямое практическое значение имеют фаза заболевания и тяжесть кожного поражения.

Острая фаза болезни характеризуется интенсивным зудом, эритематозными папулами и везикулами, располагающимися на эритематозной коже. Они часто сопровождаются выраженными эксфолиациями и эрозиями, выделением серозного экссудата.

Подострая фаза атопического дерматита сопровождается эритемой, эксфолиациями и шелушением (в том числе на фоне уплотнения (лихенификации) кожи).

В **хроническую фазу** наблюдаются утолщенные бляшки на коже, подчеркнутый рисунок кожи (лихенификация) и фиброзные папулы.

У больных с длительно существующим атопическим дерматитом все три типа изменений могут существовать одновременно на разных участках кожного поражения. В связи с этим следует понимать, что морфологически принципиально отличаются между собой острая и хронические фазы или стадии патологического процесса при атопическом дерматите, поскольку выраженный отек клеток кожи, так называемый спонгиоз, периваскулярная инфильтрация клетками, проникающими в окружающую сосуды кожу из сосудистого русла, эритема кожи, то есть признаки дебюта воспаления, характерны для острой стадии, а признаки атрофии, лихенификации кожи в сочетании с участками гиперкератоза являются следствием длительного воспалительного процесса и характерны именно для хронической фазы или стадии атопического дерматита. Таким образом, подострая фаза наиболее условное понятие, которое может быть как промежуточным состоянием кожи между острой и хронической фазами, так и следствием нового обострения дерматита на фоне уже сформировавшейся хронической фазы.

Для оценки степени тяжести атопического дерматита предложено несколько шкал оценки, которые включают такие параметры, как: выраженность морфологических симптомов дерматита (эритема, отек, экссудация, эксфолиация, лихенификация, сухость), площадь поражения кожи и зуд. Каждый из этих показателей вычисляется отдельно, и по специальной формуле определяется суммарное значение индекса. Наиболее известны системы оценки SCORAD, EASI. Несмотря на то что данные схемы оценки тяжести дерматита позволяют в значительной мере дать объективную оценку тяжести поражения, на практике расчет этих индексов занимает много времени и существенно не влияет на выбор методов лечения и профилактики заболевания. Несомненно, такие точные методы характеристики атопического дерматита необходимы при проведении научных исследований, оценке эффективности новых методов лечения. Но на приеме и у постели больного врач прекрасно может ориентироваться в тяжести заболевания, используя следующие параметры [6]:

Легкое течение: легкая гиперемия, незначительная экссудация, небольшое шелушение, единичные папулы, везикулы, зуд слабый, не нарушающий сон ребенка, увеличение лимфатических узлов незначительное (до размера горошины).

Среднетяжелое течение: множественные очаги поражения кожи с выраженной экссудацией или лихенификацией, множественные расчесы и геморрагические корки. Зуд умеренный или сильный, нарушающий сон ребенка. Лимфатические узлы ощутимо увеличены (до размера фасоли).

Тяжелое течение: множественные, сливающиеся очаги поражения кожи, выраженная экссудация или лихенификация, глубокие трещины, эрозии, множественные геморрагические корки, зуд сильный, мучительный, часто пароксизмальный, серьезно нарушающий сон и самочувствие ребенка. Часто наблюдается инверсия сна (преимущественно дневной сон, так как ночной сон невозможен из-за зуда). Практически все группы лимфатических узлов увеличены до размеров лесного ореха (в очень тяжелых случаях – до размера грецкого ореха).

Дополнительные критерии тяжести атопического дерматита:

- выраженное поражение кожи в виде эритродермии, с наличием риска эксфолиации;
- необходимость постоянного лечения наружными глюкокортикостероидами высокой активности или глюкокортикостероидами системного действия;
- необходимость повторных госпитализаций в связи с тяжелым поражением кожи или кожными инфекциями, связанными с атопическим дерматитом;
- существенное нарушение качества жизни, например: инверсия сна, отказ от нормального образа жизни, общения, пропуски школы из-за болезни, депрессия, при которой требуется специальная психотерапевтическая помощь.

Ключевые положения раздела:

1. В практической работе для постановки диагноза «Атопический дерматит», как правило, достаточно определения клинических параметров. Первым и обязательным клиническим параметром является зуд (1). Из остальных четырех параметров необходимо установить не менее трех. К ним относятся:

- характерная локализация поражения кожи (2);
- наличие у ближайших родственников атопического заболевания (3);
- распространенная сухость кожи (4);
- появление дерматита в возрасте до 2-х лет (5).

2. В расшифровке диагноза «атопический дерматит» практическое значение имеют две характеристики:

- фаза заболевания;
- тяжесть кожного поражения.

3. Фазы атопического дерматита:

1. Острая фаза (зуд, эритематозные папулы и везикулы, на фоне кожной эритемы, часто сопровождающиеся значительными экскориациями и эрозиями, выделением серозного экссудата).

2. Подострая фаза (кожная эритема, экскориации, шелушение, в том числе – на фоне уплотнения (лихенификации) кожи).

3. Хроническая фаза (утолщенные бляшки, лихенификация, фиброзные папулы).

4. У больных с длительным, часто рецидивирующим течением заболевания, изменения кожи, характерные для трех фаз заболевания могут наблюдаться одновременно на разных участках кожного покрова.

5. Учет возрастных особенностей (стадии: младенческая, детская, взрослая) в постановке диагноза не является обязательным. Разделение на возрастные стадии не влияет на терапевтическую стратегию и имеет лишь некоторое дифференциально-диагностическое значение.

ИЗМЕНЕНИЕ СПОСОБОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Атопический дерматит, является заболеванием, снижающим качество жизни. Обострения АД не являются жизнеугрожающими, но косвенно могут влиять на общую летальность. При изучении коморбидности АД были получены новые данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с дерматитом больше частота суицидальных мыслей (на 44%), попыток самоубийств (на 36%), чем в остальной популяции. [1]. Работы вошедшие в этот мета-анализ, легли в подтверждают целесообразность смены концепции в способах оценки тяжести АД. Ранее используемые шкалы (SCORAD, EASI, BSI, IGA) подразумевали преимущественную оценку характера и площади высыпаний на коже и субъективную оценку только одного показателя – зуда у пациента. Подобно бронхиальной астме и хронической крапивнице, где субъективные оценочные шкалы прочно вошли в практику (тесты ACQ & ACT и UAS, соответственно), при АД набирает популярность шкала РОЕМ [2].

РОЕМ (patient – oriented eczema measure) представляет собой опросник, включающий 7 пунктов. Ответы по каждому вопросу ранжируются от 0 до 4 баллов. Общий максимальный результат по тесту может быть до 28 баллов.

Опросник может быть свободно скачан и использован в практике и научных задачах, но требуется уведомление создателей о его месте, способе и целях его применения (email: cebd@nottingham.ac.uk).

РОЕМ для самостоятельного заполнения.

Пожалуйста, обведите один из вариантов ответа на каждый из приведенных ниже семи вопросов, касающихся Вашего атопического дерматита.

Пожалуйста, оставьте незаполненными те вопросы, на которые Вы затрудняетесь ответить.

1. Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

2. Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

3. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

4. Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие (выделялась прозрачная жидкость) из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

5. Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

6. Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

7. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?

Ни одного. 1-2 дня. 3-4 дня. 5-6 дней. Каждый день.

Оценка результатов (баллы):

- 0-2 = Чистый или почти чистый
- 3-7 = Легкий атопический дерматит
- 8-16 = Атопический дерматит средней степени тяжести
- 17-24 = Тяжелый атопический дерматит
- 25 до 28 = Очень тяжелый атопический дерматит

Литература

1. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(2):178-187. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4566

2. «РОЕМ для самостоятельного заполнения». Электронный ресурс. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion-russian.pdf> (время доступа 21.12.2020)

СПЕЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Диагноз атопического дерматита ставится на основании оценки клинических симптомов в соответствии с диагностическими критериями, описанными выше. Аллергологические и другие виды клинико-лабораторных исследований имеют вспомогательное значение, так как не существует каких-либо методов диагностики *in vitro*, на основании которых можно было бы уверенно подтвердить диагноз атопического дерматита [7]. Вместе с тем отдельные лабораторные и специальные исследования помогают получить дополнительную информацию, подтверждающую наличие у больного гиперчувствительности (атопии), выявить причинно-значимые аллергены, что особенно важно, когда клиницист сталкивается со сложным для трактовки больным. При выявлении аллергенов, которые являются значимыми в развитии заболевания у ребенка с атопическим дерматитом необходимо учитывать индивидуальность спектра аллергенов, к которым выявляется гиперчувствительность у каждого ребенка.

С этой целью проводятся **основные методы диагностики:**

- Сбор анамнеза
- Провокационные тесты с аллергенами
- Дополнительные методы диагностики:
- Определение специфических IgE-антител к конкретным аллергенам
- Кожное тестирование аллергенами

Анамнез

Когда речь идет о детях, страдающих атопическим дерматитом, анамнез имеет не только «общеклиническое», но и специальное значение, как и при всех аллергических заболеваниях. Не случайно здесь об анамнезе говорится как о специальной диагностике, и эта часть не выносится в раздел диагностики клинической, как это принято по классическим канонам медицинской науки.

При определенных видах гиперчувствительности опытный аллерголог во время первого опроса родителей больного ребенка может получить ту информацию, которая позволит ему, почти со «стопроцентной» вероятностью, выставить точный диагноз. Внимательное собеседование с родителями больного ребенка помогает установить диагноз атопического дерматита и определить

возможные триггеры. Если анамнез собирается очень тщательно, часто удается выявить провоцирующий фактор, который на первый взгляд не являлся очевидным ни для пациента, ни для врачей, к которым он обращался ранее. В диагностике пищевой аллергии существенное значение имеют сведения, которые четко указывают на связь обострения с приемом конкретного пищевого продукта. При этом учитывается только то обострение, которое развивается во временном диапазоне от несколько минут до 4 часов с момента употребления в пищу подозреваемого продукта. Существующее мнение о том, что реакция может развиваться даже несколько дней после введения в питание «подозреваемой» пищи, а появлению реакции предшествует период «накопления аллергена в организме», лишено научного обоснования. Практикуемое отдельными педиатрами ведение пищевых дневников, как правило, не дает реально полезной информации для выявления «виновного» аллергена, поскольку родители ребенка, несмотря на подробные инструкции, редко в точности им следуют. Выявление сенсibilизации таким способом затруднено, так как из-за преимущественного употребления ребенком комбинированных форм пищи, продукты в них представлены наборами, в которых могут присутствовать «замаскированные» аллергены. Существенное значение для выявления пищевых аллергенов и установления роли пищевой аллергии в генезе атопического дерматита имеет установление непереносимости продуктов, сходных по антигенной структуре с подозреваемым аллергеном. Например, дети, имеющие аллергию на куриное яйцо, чаще всего не переносят и мясо курицы; при непереносимости коровьего молока нередко отмечается аллергия на говядину и, что особенно важно, на ферментные препараты, приготовленные из поджелудочной железы и слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота (панкреатин, фестал, креон, мезим и т.д.) [8]. У детей с пыльцевой аллергией наблюдается обострение дерматита после употребления в пищу растительных продуктов, особенно в свежем виде (овощей, фруктов, ягод). Аллергическая реакция при употреблении в пищу яблок, например, очень часто сопровождается непереносимостью черешни, персиков, орехов, картофеля, киви. Непереносимость плодов цитрусовых сочетается с реакциями на подсолнечное масло, халву, мед, а непереносимость свеклы – с реакциями на шпинат, дыню, бананы [9]. При наличии гиперчувствительности к аллергенам плесневых грибов часто наблюдается аллергическая реакция на дрожжесодержащие продукты, грибы [10, 11].

Аллергию к клещам домашней пыли у ребенка с атопическим дерматитом можно заподозрить при развитии обострений, связанных с уборкой помещения, работе с книгами. При этом виде гиперчувствительности ярко и демонстративно наблюдается эффект так называемой «спонтанной элиминации» – при смене места проживания выраженность симптомов дерматита уменьшается, иногда вплоть до полной клинической ремиссии, ввиду отсутствия контакта

с аллергическим триггером. Важной информацией для врача, собирающего аллергологический анамнез, является сезонность обострений атопического дерматита, обусловленная гиперчувствительностью к аллергенам домашней пыли и плесневых грибов, так как наиболее выраженное обострение дерматита наблюдается ранней весной еще до цветения деревьев и поздней осенью до установления «стойкой зимней погоды» (больше времени проводится в помещении, начинается «отопительный сезон»). Кроме того, некоторыми исследователями выявлена связь повышенной концентрации пылевых аллергенов и тяжестью АД [12].

Значительно меньше затруднения вызывает диагностика аллергии к пыльцевым триггерам (если они являются единственной причиной поддержания дерматита). Связь обострения заболевания с периодом пыления растений, пыльца которых является аллергеном для данного ребенка, настолько очевидна, что проведение аллергологического обследования становится необходимым лишь с целью уточнения спектра аллергенов и степени выраженности пыльцевой аллергии для определения предсезонной терапевтической тактики.

Определение концентрации общего сывороточного иммуноглобулина E (IgE) и числа эозинофилов периферической крови

У больных атопическим дерматитом обычно отмечается повышение уровня общего сывороточного IgE и эозинофилия крови. Эти изменения неспецифичны и их определение не является необходимым условием постановки диагноза атопического дерматита. Вместе с тем обнаружение повышенного уровня сывороточного IgE и эозинофилии в периферической крови может свидетельствовать о значении атопии в генезе дерматита.

Ценность этих исследований при атопическом дерматите очень невысока, так как они не могут помочь в установлении специфических аллергических триггеров кожного воспаления.

Кожное тестирование

Кожные тесты (укольные, скарификационные и аппликационные) являются важной диагностической позицией в определении аллергенов, вызывающих обострение дерматита. Введенные в практику аллергологов в 1911 году, они больше целого века остаются одним из самых достоверных диагностических тестов *in vivo*, доступных специалистам в медицинском учреждении любого уровня. Оппоненты этого метода, необоснованно считая кожное тестирование устаревшим и небезопасным методом исследования, забывают о том, что ориентиром для определения достоверности всех последующих тестов *in vitro* (ИФА, RAST, MAST, ImmunoCAP) являлись и являются именно кожные прик-тесты. Кожные тесты, проводимые с помощью укола или скарификации, а также внутрикожные,

впервые примененные в 1867 году Charles Blackley, стали надежным и недорогим диагностическим методом в сравнении с определением специфического IgE в крови. Они используются для подтверждения клинических данных наличия у пациента IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительности и проводятся с широким спектром ингаляционных и пищевых аллергенов [13, 14]. Положительный результат теста указывает только на наличие аллергенспецифического IgE (т.е. сенсibilизации), но это не означает, что при контакте с аллергеном у пациента разовьется аллергическая реакция. Иными словами, положительный тест подтверждает наличие аллергии, когда имеются клинические и анамнестические данные о появлении симптомов заболевания при воздействии данного рассматриваемого аллергена [15].

Кожные тесты с пищевыми аллергенами

Отрицательные результаты кожных тестов указывают на то, что отсутствует сенсibilизация к данным аллергенам. При наличии отрицательных кожных тестов с пищевыми аллергенами врач может рекомендовать введение в рацион ребенка именно этих продуктов, так как риск развития аллергической реакции при этом минимален, хотя и полностью не исключен. Однако положительные результаты кожного тестирования свидетельствуют **только о наличии сенсibilизации** к пищевому продукту и не являются доказательством его причинной значимости в возникновении обострений дерматита, а значит абсолютным доказательством обязательного исключения пищевого продукта из рациона ребенка [16]. Иными словами, несмотря на положительный результат кожного теста с каким-либо продуктом питания, этот продукт некоторые дети могут переносить нормально. Такое состояние трактуется специалистами как «латентная сенсibilизация» (антитела в коже к пищевому белку присутствуют, но клинические симптомы атопического дерматита при употреблении продукта не возникают). В связи с этим для доказательства непереносимости такого пищевого продукта следует провести пищевой провокационный тест или, что предпочтительнее, элиминационно-провокационный тест. Необходимость в этом возникает чаще всего именно у больных с атопическим дерматитом, так как у них выявляются положительные кожные пробы к множеству пищевых аллергенов, в то время как клинически значимыми оказываются от 1-го до 3-х пищевых продуктов и только крайне редко – более 3-х. Если в таких ситуациях, основываясь только на результатах кожных тестов, без проведения элиминационно-провокационной диеты, исключить из питания ребенка множество продуктов, это исключение будет неоправданным и нанесет большой ущерб его физическому, а порой и психическому развитию.

Таким образом, рекомендации по исключению из диеты множества продуктов питания, на основании только результатов кожных тестов, ведет к

неоправданному лишению пациента некоторых видов пищи [17]. В связи с этим кожное тестирование с пищевыми аллергенами является одним из наиболее достоверных диагностических способов подтверждения **предположений** врача об аллергенности того или иного продукта для данного больного, основанных на информации, полученной при сборе аллергологического анамнеза, но не самостоятельным диагностическим методом, способным полностью опровергнуть клинические наблюдения.

Кожные тесты с ингаляционными аллергенами

Аэроаллергены чаще, чем пищевые продукты, провоцируют обострение болезни у детей старших возрастных групп. Вызвать обострение атопического дерматита может контакт с шерстью и перхотью животных, мылами, парфюмерными препаратами. Своевременное выявление сенсibilизации к этим аллергенам играет решающую роль при назначении профилактических мероприятий, предупреждающих как обострение дерматита, так и дальнейшее развитие аллергического марша, часто ведущее к смене органа-мишени аллергической реакции и развитию респираторной аллергии [18, 19]. Клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* считается основным триггером атопического дерматита у детей старшего возраста. При обнаружении положительных кожных тестов с клещевыми аллергенами и на основании данных анамнеза (эффект элиминации при длительном нахождении в другом помещении) можно обоснованно рекомендовать пациенту мероприятия, направленные на снижение числа клещей домашней пыли в месте его постоянного проживания. Опыт показывает существенное улучшение состояние больных в таких ситуациях [20, 21]. Показаниями к проведению кожных тестов с аллергенами клещей домашней пыли являются:

- круглогодично персистирующее течение атопического дерматита,
- усиление зуда в ночное время (во время сна),
- отсутствие эффекта от элиминационной диеты,
- эффект элиминации (улучшение состояния при смене места жительства) [22].

При сезонных (с апреля по август) обострениях атопического дерматита, когда в качестве основных рассматриваются пыльцевые аллергенные триггеры, целесообразно кожное тестирование с аллергенами из пыльцы растений. В этих случаях положительные результаты кожных тестов и особенно наличие у ребенка других сезонных аллергических заболеваний, обозначаемых общим понятием «поллиноз» (реализуемые заболевания: бронхиальная астма, сезонный аллергический ринит, конъюнктивит), убедительно свидетельствуют в пользу пыльцевой аллергии как причины сезонного обострения дерматита.

При наличии в доме, где проживает больной атопическим дерматитом, животных, птиц, растений, требуется проведение кожных тестов со всеми имеющимися в помещении аэроаллергенами (эпидермальными, аллергенами плесневых грибов) для обоснования конкретных действий, которые врач вынужден будет рекомендовать для уменьшения воздействия на больного причинно-значимых аллергенных триггеров. Это могут быть не только плесневые грибы, клещи домашней пыли, тараканы. Часто необходимо рекомендовать устранение домашних животных, являющихся любимцами семьи. Подобные рекомендации следует давать очень обоснованно и ответственно.

Положение, приведенное в конце предыдущего абзаца, целиком и полностью значимо и для кожных тестов с ингаляционными аллергенами. Кожное тестирование с ингаляционными аллергенами является одним из наиболее достоверных диагностических способов подтверждения предположений врача об аллергенности того или иного аэроаллергена, основанных на информации, полученной при сборе аллергологического анамнеза, но не самостоятельным диагностическим методом, способным полностью опровергнуть клинические наблюдения.

Внутрикожные тесты

Что касается внутрикожных тестов, то их проведение с ингаляционными аллергенами возможно (по соответствующей методике) с разведением, как правило, 100 PNU/мл в сложных диагностических ситуациях, когда клинические данные убедительно свидетельствуют о наличии сенсibilизации к определенным аллергенам, а результаты кожных скарификационных или уколочных тестов сомнительны.

Внутрикожные тесты с пищевыми продуктами проводить категорически запрещено из-за их чрезмерной чувствительности и возможности провокации анафилактической реакции!

Аппликационные пробы

Работы отдельных авторов свидетельствуют том, что у больных атопическим дерматитом, помимо IgE-опосредованной аллергии, может существовать и клеточно-опосредованная гиперчувствительность к пищевым и ингаляционным аллергенам. Эти исследования вносят свой вклад в представление об атопическом дерматите, как о заболевании с многокомпонентным патогенезом. Так, у ряда пациентов установлены положительные результаты аппликационных тестов, отражающих иммунопатологическую реакцию по замедленному типу, например с аллергенами клеща домашней пыли [23]. С помощью аппликационных проб определяется повышенная чувствительность замедленного типа к различным

аллергенам. Однако пока эти данные не нашли достаточного подтверждения и аппликационные тесты в практике широко не применяются. Вместе с тем этот вид аллерготестирования с различными растворимыми и нерастворимыми веществами целесообразно проводить больным атопическим дерматитом при подозрении на сопутствующий аллергический контактный дерматит [24, 25]. Эти тесты также незаменимы для оценки индивидуальной переносимости различных наружных средств, применяемых больным для лечения и ухода за кожей.

Проведение аппликационного теста является очень простым и доступным методом: исследуемое вещество наносится на кожу внутренней (сгибательной) поверхности предплечья. У малышей в возрасте до 4–5 лет тест удобнее проводить на коже спины – можно нанести испытуемое вещество под перфорированный лейкопластырь с марлевой подушечкой. Оценка результатов аппликационных тестов должна проводиться как в течение первого часа после нанесения на кожу аллергена (немедленная реакция), так и спустя 24–48 часов (учет замедленной реакции). Оцениваются гиперемия кожи, зуд, отечность, мокнутие в месте нанесения вещества.

Противопоказания к кожному тестированию

В практике проводить кожное тестирование не всегда представляется возможным. Это может быть полное запрещение или отсрочка на определенный период времени по каким-либо причинам.

Противопоказаниями к проведению кожного тестирования являются, согласно «Инструкции по применению... аллергенов...», следующие:

- выраженное обострение атопического дерматита;
 - острые интеркуррентные инфекции;
 - хронические болезни в стадии декомпенсации;
 - беременность;
 - туберкулезный процесс любой локализации в период обострения;
 - психические заболевания в период обострения;
 - коллагенозы (системные заболевания соединительной ткани);
 - злокачественные заболевания.
- Кроме того, существуют другие ситуации, не регламентированные «Инструкцией...», при которых кожное тестирование проводить нецелесообразно. К ним относятся:
- указание в анамнезе на острую реакцию к определенному аллергену (тестирование не проводится именно с этим аллергеном);
 - наличие у больного выраженного дермографизма (дермографической крапивницы);

- отказ родителей больного ребенка или самого больного от проведения тестирования;
- отсутствие подозрений на аллергическую природу дерматита (тестирование «на всякий случай»);
- одноразовый прием накануне антигистаминного препарата в стандартной дозировке менее чем за 4 суток (72 часа) до тестирования;
- наличие у пациента распространенного или диффузного характера поражения кожи (отсутствуют участки непораженной кожи для проведения тестирования);
- инфекционные заболевания кожи, сопутствующие или осложняющие атопический дерматит.

В этих ситуациях кожное тестирование можно отложить или провести исследование *in vitro* для обнаружения специфических антител исключительно к подозреваемым аллергенам.

Необоснованные мнения о кожных тестах

Кожное тестирование является ценным методом диагностики сенсibilизации и широко используется во всех странах мира. Однако в России у отдельных врачей, не работающих в области аллергологии, укоренилось мнение о низкой достоверности кожного тестирования, опасности его проведения в связи с возможностью развития анафилактических реакций. Отдельные оппоненты метода подчеркивают невозможность кожного тестирования со всеми, в частности пищевыми, аллергенами, а также особую опасность проведения его детям раннего возраста. Следует подчеркнуть, что ни колоссальный опыт, накопленный целым столетием, ни результаты многих тысяч научных публикаций, не подтверждают этих опасений. Некоторые аллергологи не рекомендуют кожное тестирование детям до 3–5 летнего возраста, однако объективных причин таких рекомендаций не существует. В связи с этим **отрицательное отношение к кожному тестированию научно не обосновано, и его не следует принимать во внимание при обследовании ребенка с атопическим дерматитом.**

Возможность и безопасность проведения аллергологического обследования у детей раннего возраста

Итак, вопреки распространенному мнению, источником которого не являются квалифицированные специалисты аллергологических школ, о неинформативности кожного тестирования у детей раннего возраста, не существует обоснованного доказательства этой точки зрения. Согласно рекомендациям ведущих в мире сообществ аллергологов, возрастные ограничения для кожного тестирования отсутствуют. Кожные тесты могут проводиться в любом возрасте, в том числе детям

начиная с месячного возраста, когда кожа в ответ на прик-тест с нанесением гистамина и аллергенного экстракта показательна способна образовать папулу и уртикарный элемент, однако ранее 3-месячного возраста в практике прик-тесты не проводятся [13, 14, 15]. Вместе с тем мнение о неинформативности кожного тестирования у детей раннего возраста основано на исследованиях, в которых установлена сниженная чувствительность к гистамину и кодеину у младенцев, особенно в возрасте до 6–9 месяцев. Однако проведенные исследования выявили высокую информативность и достоверность кожных тестов уколом (prick) у детей этой возрастной группы [13, 14]. У детей раннего возраста правильная оценка результатов кожных тестов имеет также особое значение в определении риска прогрессирования аллергии. Так, у 60 % пациентов с наличием сенсibilизации и отсутствием клинических симптомов при контакте с этими аллергенами в дальнейшем развивается аллергия [26].

Безопасность и информативность кожного тестирования должны обеспечиваться соблюдением правил, касающихся выбора экстракта специфического аллергена, обязательного использования положительного (как правило, гистамина) и отрицательного контроля, учета результата тестирования через 15–20 минут при положительном ответе на гистамин в виде папулы ≥ 3 мм в диаметре [27]. Следует отметить, что у младенцев и пожилых пациентов выраженность кожной реакции на аллерген может быть снижена, что требует особой интерпретации полученных результатов. В частности, у детей раннего возраста чаще выявляется реакция на аллерген в виде большей гиперемии и в меньшей степени – образования волдыря, в связи с чем оценка результатов кожного теста у детей до 2-летнего возраста должна производиться только имеющим опыт специалистом-аллергологом. При определении реакции кожи на гистамин было выявлено, что она нарастала пропорционально возрасту детей: средний диаметр волдыря составлял 0,77 мм в 3-месячном возрасте и увеличивался втрое к 24 месяцам [28]. При этом сенсibilизация к аэроаллергенам в первые 2 года жизни детей определялась в слабой степени, однако обнаруживалась у значительного числа пациентов [29]. В связи со сниженной реактивностью кожи, особенно у грудных детей, некоторые исследователи предложили использовать так называемый кожный индекс (соотношение размеров волдыря, вызванного аллергеном и гистамином) в качестве параметра оценки степени сенсibilизации. Это отношение, равное 0,6 и более, как полагают авторы, указывает на наличие сенсibilизации к аллергену [30, 31]. Однако данная методика оценки результатов кожных тестов не получила широкого распространения.

При кожном уколочном тестировании возможны системные реакции, однако они возникают редко, с одинаковой частотой как у младенцев, так и у детей старшего возраста и взрослых, и не бывают фатальными, если не нарушаются

правила, изложенные в соответствующих инструкциях. До настоящего времени анафилаксия как результат кожного тестирования нигде не описана. Что касается внутрикожных тестов, то их проведение с ингаляционными аллергенами возможно по соответствующей методике в исключительных, сложных диагностических ситуациях, когда клинические данные убедительно свидетельствуют о наличии сенсибилизации к определенным аллергенам, а результаты кожных уколочных тестов сомнительны. Кроме того, внутрикожные тесты с пищевыми продуктами проводить категорически запрещено из-за их чрезмерной чувствительности и возможности анафилактической реакции [32, 33].

***Основные положения о кожных тестах, которыми аллергологи
и практические педиатры руководствуются в работе:***

- Кожные тесты можно проводить детям любого возраста (необходимость их проведения возникает обычно не раньше 6-месячного возраста).
- Кожные тесты можно проводить практически со всеми аллергенами, выпускаемыми медицинской промышленностью для этих целей (если нет противопоказаний, указанных выше).
- Неполная ремиссия дерматита не является противопоказанием к кожному тестированию, так как тестирование не проводится лишь в период обострения.
- Для исключения возможных анафилактических реакций при проведении кожных проб необходимо тщательно изучить анамнез и не проводить тестирование с теми аллергенами, гиперчувствительность к которым очевидна.
- За 2 недели до проведения кожных тестов необходимо прекратить курсовой прием антигистаминного препарата, а разовый прием в обычной дозировке возможен не позднее 4-х суток (72 часов) до проведения тестирования.
- За 2 недели до тестирования на области кожи, где предполагается проведение проб, нельзя наносить глюкокортикостероиды местного действия.
- Педиатрам следует помнить, что проведение кожного тестирования является одной из основных задач врача аллергологического кабинета.

Провокационные тесты

Провокационные тесты при атопическом дерматите в подавляющем большинстве применяются для диагностики пищевой непереносимости. Их проведение необходимо у каждого ребенка с подозрением на непереносимость пищевых продуктов, так как только с их помощью можно точно установить пищевой

продукт, «виновный» в обострении дерматита. Другие методы специальной диагностики: анамнез, кожные пробы и определение в крови IgE-специфических антител к пищевым аллергенам чаще всего не дают полной информации для установления причинно-значимых пищевых продуктов и не являются основанием для исключения из рациона ребенка пищевых продуктов, необходимых для его роста и развития. Ситуации, когда данные анамнеза достоверны ввиду явно выраженного обострения после употребления в пищу определенного продукта избавляют от необходимости проведения провокационного теста, поскольку реакции очевидны и являются по сути уже доказательной провокацией. Такие реакции на пищевые аллергены у детей раннего возраста достаточно редки и не представляют диагностической сложности. Рассмотрим три, наиболее часто встречающиеся, ситуации:

- Результаты кожных тестов и определения аллергенспецифических антител к пищевым продуктам в составе IgE с исследуемым пищевым продуктом – положительны. Здесь можно утверждать наличие сенсибилизации к данным продуктам. Для того чтобы выяснить, действительно ли при наличии сенсибилизации к пищевому продукту пациент его не переносит, необходимо проведение элиминационно-провокационной пробы с этим продуктом.
- Результаты кожных тестов и определения аллергенспецифических антител к пищевым продуктам в составе IgE с исследуемым пищевым продуктом – отрицательны. Это позволяет лишь исключить IgE-опосредованную непереносимость продукта питания, но – недостаточно для вывода о переносимости ребенком данного пищевого продукта, так как у пациента может иметь место неатопическая иммунная непереносимость, например, клеточно-опосредованного типа, проявляющаяся замедленными реакциями. Провокационный тест необходим.
- И, наконец, достаточно часто встречающаяся ситуация – реакция на пищевой продукт действительно имеет место, но она не подтверждается какими-либо исследовательскими тестами, за исключением провокационных, так как не связана с известными иммунными механизмами. При этом все доступные иммунологические тесты дают отрицательный результат. Здесь также необходим именно провокационный тест.

В этих случаях для диагностики пищевой аллергии, в соответствии с большинством международных согласительных документов, целесообразно проведение провокационных тестов с подозреваемым пищевым продуктом [33, 34, 35]. Таким образом, клиническими показаниями для проведения провокационных тестов с пищевыми аллергенами являются:

- подтверждение или исключение наличия пищевой аллергии при сомнительных результатах рутинного диагностического поиска;
- оценка развития толерантности к пищевым продуктам при ранее выявленной аллергии (после продолжительной элиминационной диеты);
- оценка возможности расширения диеты у пациентов с непереносимостью нескольких пищевых продуктов [36].

Какие варианты провокационных пищевых тестов имеются в арсенале врача?

Существует множество различных модификаций, но суть их основного различия сводится к степени информированности пациента (его родителей) и врача о том, какой продукт исследуется. *Открытый* пищевой провокационный тест – и пациент (родители пациента), и врач знают о том, какой именно продукт исследуется. *Слепой* пищевой провокационный тест – пациент (или его родители) не знают о том, какой именно продукт дают ребенку; информацией обладает врач, проводящий пробу. Если проверяемый продукт питания неизвестен ни пациенту, ни врачу, то тест определяется как *двойной слепой*. «Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии является двойная слепая плацебо-контролируемая проба, при которой пациенту последовательно вводят в питание как проверяемый продукт в замаскированном виде, так и плацебо. При этом ни пациент, ни его родители, ни врач не знают, что именно в данный момент вводится в питание. В ходе исследования постоянно фиксируется состояние кожи, и затем оно сопоставляется с приемом исследуемой пищи. Такой точный метод диагностики пищевой непереносимости является достаточно трудоемким и используется исключительно с научной целью или в тех, по счастью редких, клинических наблюдениях, когда открытая пищевая провокация или элиминационно-провокационное тестирование не позволяют установить причину обострений, а выраженность дерматита и торпидность его к грамотной терапии очень существенно снижают качество жизни больного ребенка и его семьи.

У детей старше 3 лет проводятся «слепые» провокационные пробы, заключающиеся в маскировке предполагаемого пищевого аллергена в несвойственной ему форме (например, использование детской молочной смеси при предполагаемой аллергии на белок коровьего молока или включение тестируемого продукта (яичного белка) в состав другого пищевого продукта). Проба с тестируемым продуктом и плацебо, предлагаемым пациенту в одинаковой форме, проводится в разные дни и при отрицательном результате тестирования обязательно заканчивается открытым провокационным тестом. Провокационные пробы обязательно проводятся специально обученным медицинским персоналом в специализированном медицинском учреждении, обеспечивающем возможность оказания пациенту экстренной медицинской помощи в случае развития острой, в том числе системной, аллергической реакции [37]. В процессе тестирования у пациента постоянно контролируются как клинические симптомы, так и основные

функциональные характеристики кардиореспираторной системы. После проведения провокационной пробы пациент должен оставаться под наблюдением специалиста в течение нескольких дней для исключения развития отсроченных аллергических реакций.

Высказываемые предположения о возможности использования результатов провокационной пробы с пищевыми аллергенами для прогнозирования тяжести аллергической реакции на предполагаемый продукт не подтвердились [38]. Тем не менее качество жизни пациентов после проведения провокационной пробы с пищевым аллергеном статистически значимо улучшается, независимо от результата тестирования [39].

Несмотря на то, что провокационные тесты подтвердили свою безопасность в большинстве проводимых исследований [40, 41], на территории Российской Федерации они не сертифицированы, поэтому решающая роль в диагностике пищевой аллергии у детей в России отводится методам диетодиагностики – диагностической элиминационной диете и т.н. диагностическому введению продукта [42, 43].

Значение тестов *in vitro* для диагностики специфической сенсибилизации

У больных с выраженным поражением кожи вследствие атопического дерматита или при наличии сопутствующего дерматиту дермографизма, а также принимающих антигистаминные препараты, вместо кожных уколочных или скарификационных тестов для обнаружения специфического сывороточного IgE к соответствующим аллергенам следует использовать тесты *in vitro* для определения специфического IgE в крови к различным «подозреваемым» аллергенам. Ранее результаты таких исследований интерпретировались с осторожностью, так как они могли быть ложноположительными за счет неспецифического связывания аллергенов, так как были основаны на использовании аллергенов в виде экстрактов и содержали смесь различных аллергенных и неаллергенных компонентов [44]. Эта проблема в настоящее время во многом решена благодаря созданию новых диагностических систем на основе твердофазного иммунофлуоресцентного исследования специфических антител класса IgE к широкому спектру аллергенов. В последние годы появившаяся возможность создания рекомбинантных (произведенных биотехнологически) протеинов позволила одновременно, за один тест, определять наличие специфического IgE к множеству не только «цельных» аллергенов, но и к их отдельным молекулярным компонентам. Таким образом, данный тест позволяет выявить как основной аллерген, так и причину перекрестных реакций.

Практическому врачу, однако, следует помнить: и данные кожных тестов, и положительные результаты определения IgE *in vitro* имеют ограниченное значение

в диагностике аллергии, так как назначение элиминационных мероприятий (диета, устранение источников аэроаллергенов) только на основании выявления специфических IgE-антител является ошибкой, впрочем, ошибкой очень «популярной». При подозрении на аллергию, помимо оценки результатов тестов *in vitro*, необходим тщательный анализ анамнеза и результатов провокационных проб.

Некоторыми исследователями предлагается в качестве теста на наличие пищевой аллергии определять уровень специфических IgG-антител в крови к различным пищевым антигенам. Эти методы диагностики следует оценивать как исследовательские, **их значение в диагностике пищевой аллергии не доказано и назначение элиминационной диеты на основании определения содержания в крови IgG недопустимо.**

Бактериологические и вирусологические исследования

У больных с подозрением на инфицирование кожи целесообразно проводить соответствующее обследование для выявления вирусов или бактерий, ответственных за инфекционные осложнения. Наиболее часто к ним относят вирус герпеса, дерматофиты, стрептококки, золотистый стафилококк. При проведении бактериологических исследований необходимо выделение бактериальной культуры и определение чувствительности к антибиотикам, что при необходимости позволит правильно назначить антибактериальные препараты.

Показаниями для исследования микрофлоры кожи являются:

- фебрилитет (субфебрилитет) при отсутствии иной, кроме дерматита, причины;
- увеличение периферических лимфатических узлов;
- распространенный или диффузный дерматит с множественными участками мокнущего;
- распространенная пиодермия;
- очаги микробной экземы; неэффективность сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и кортикостероидов.

Тем не менее невозможность или отсрочка проведения подобного исследования по любым причинам, не дает основания практическому врачу не проводить необходимую антиинфекционную наружную терапию при явных клинических признаках вторичного инфицирования кожи детей, страдающих атопическим дерматитом.

Биопсия кожи при АД

Вопрос о проведении биопсии кожи для исключения клинически сходных заболеваний (псориазиформный дерматит, кожная Т-клеточная лимфома, периваскулярный дерматит) решается исключительно **консультирующим дерматологом**. Поскольку для атопического дерматита не существует каких-либо специфических морфологических критериев, то для проведения дифференциального диагноза с другими экзематозными поражениями кожи биопсия не показана.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В некоторых руководствах, пособиях для врачей авторы рекомендуют проводить больным атопическим дерматитом дополнительные исследования для исключения «сопутствующих проявлений», таких как заболевания органов пищеварения, нервной системы, ЛОР-органов, протозойно-глистной инвазии и т.д., на том основании, что наличие сопутствующих заболеваний усугубляет течение атопического дерматита. В связи с этим следует отметить, что необходимость диагностики указанных болезней и объем диагностических мероприятий определяется соответствующими протоколами и стандартами и не имеет отношения к диагностике атопического дерматита. Поэтому основанием для исключения, например, глистной инвазии должны служить клинические и эпидемиологические данные, а не наличие атопического дерматита. Настойчивый поиск другого заболевания как причины или фактора, усугубляющего течение атопического дерматита, не только влечет за собой неоправданные материальные расходы, но и во многих случаях служит «обоснованием» отказа от своевременного и правильного лечения. Ярким примером такой ситуации являются попытки лечения атопического дерматита путем коррекции микрофлоры кишечника, когда пациентам длительно «подбирают» курсы пробиотиков, фагов и т.д. с сомнительным эффектом, пренебрегая эффективными методами грамотной терапии.

Бактериологическое исследование кала (анализ кала на дисбактериоз)

Данное исследование не показано в качестве обычного (рутинного) метода обследования больных атопическим дерматитом. Поскольку значение так называемого дисбактериоза кишечника в развитии атопического дерматита не установлено, нет необходимости тратить деньги пациента на выполнение исследования, которое для диагностики атопического дерматита и его лечения не имеет доказанной значимости. Это, конечно, не означает, что больного атопическим дерматитом не надо обследовать в связи с заболеваниями

желудочно-кишечного тракта. Такое обследование необходимо проводить в рамках стандартов, предусмотренных **для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта, если имеются клинические симптомы его поражения, но не для диагностики атопического дерматита.**

Литература

1. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980; 92: 44–47.
2. Schultz Larsen F., Diepgen T., Svensson A. Clinical criteria in diagnosing AD. The Lillehammer criteria 1994. In: G. Raika, ed. Contributions and discussion presented at the 5th International Symposium on Atopic Dermatitis. May 22–25, 1994, Lillehammer, Norway. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1996; 76(suppl 196): 115–119.
3. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C. et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 406–416.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999, 240с.
5. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту (Р.М. Хаитов и А.А. Кубанова, ред). М., Фармарус Принт, 2002, 58–77.
6. Диагностика атопического дерматита у детей. Пособие для врачей. М., 2002.
7. Harrigan E., Rabinowitz L.G. Atopic Dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 1999; 19(2).
8. Mamikoglu B. Beef, pork, and milk allergy (cross reactivity with each other and pet allergies). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Oct; 133(4): 534–537.
9. Popescu Florin-Dan. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J. Methodol.* 2015, Jun 26; 5(2): 31–50.
10. Twaroch T.E., Curin M., Valenta R., Swoboda I. Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 May; 7(3): 205–220.
11. Ferreira H., Alves M, Pineda F., Ferreira C., Silva A., Costa A., Matos Á. Cross-Reactivity Between Molds and Mushrooms *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2017, V.30, N2, P 126–128.
12. Cid B.J., Perez-Mateluna G., Iturriaga C., Zambrano M.J., Vives M.I., Valenzuela P.M., Borzutzky A. Is there an association between indoor allergens and the severity of atopic dermatitis? *Int. J. Dermatol.* 2019 Apr; 58(4): 433–439.
13. Bernstein I., Li J.T., Bernstein D.I., Hamilton R., Spector S., Tan R. et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(3 Suppl 3): S1–148.

14. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18–24.

15. Cox L., Williams B., Sicherer S., Oppenheimer J., Sher L., Hamilton R. et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(6): 580–592.

16. Sampson H.A., Albergo R. Comparison of results of prick skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26–33.

17. Jones S.M., Sampson H.A. The role of allergens in atopic dermatitis. In: Leung DYM, ed. *atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment*. Austin: R G Landes Co, 1996: 41–66.

18. Bjorksten B., Kjellman N.I.M., Zeiger R.S. Development and prevention of allergic disease in childhood. In Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EE, et al (eds): *Allergy Principles and Practice*, ed 5. St. Louis, CV Mosby, 1998, p. 825.

19. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Jul; 116(1): 3–14.

20. Tan B.B., Weald D., Strickland I. et al: Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*. 1996; 347: 15–18.

21. Ricci G., Patrizi A., Specchia F., Menna L., Bottau P., D'Angelo V., Masi M. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000 Aug; 143(2): 379–384.

22. Adinoff A.D., Tellez P., Clark R.A.F. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81: 736–742.

23. Castelain M., Birnbaum J., Castelain P.Y. et al. Patch test reactions to mite antigens: A GERDA multicentre study. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 246–250.

24. Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M., Mortz C.G., Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug; 177(2): 395–405.

25. Jacob S.E., McGowan M., Silverberg N.B., Pelletier J.L., Fonacier L., Mousdicas N. et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2017. 153: 765–770.

26. Bodtger U., Poulsen L.K., Malling H.J. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(1): 149–54.

27. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K., Bresciani M., Burbach G., Darsow U., Durham S. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013; 3: 3.
28. Menardo J.L., Bousquet J., Rodier M., Astruc J., Michel F.B. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75: 646–651.
29. Halász M.R., Gonsales S.L., Solé D., Naspitz C.K. Specific sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* and cutaneous reactivity to histamine in Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997; 7(2): 98–102.
30. Itikawa A., Mallozi M.C., Wandalsen G.F., Solé D. Skin reactivity to inhalant allergens in allergic children and adolescents from a specialized outpatient clinic – Value of the skin index. *Rev Port Imunoalergol*. 2014; 22(4): 257–266.
31. Perackis K., Staden U., Mehl A., Niggemann B. Skin prick test with hen's egg: whole egg or egg white? *Allergy*. 2004; 59(11): 1236–1237.
32. Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners. ASCIA (Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy), 2016, 39 P.
33. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J. et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Mar; 24(2): 195–209.
34. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U., Blanco C., Ebner C., Hourihane J., Knulst A.C., Moneret-Vautrin D.A., Nekam K., Niggemann B., Osterballe M., Ortolani C., Ring J., Schnopp C., Werfel T. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59: 690–697.
35. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., du Toit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halcken S., Hickstein L., Høst A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Niggemann B., Nwaru B.I., Papadopoulos N.G., Poulsen L.K., Santos A.F., Skypala I., Schoepfer A., Van Ree R., Venter C., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Panesar S., de Silva D., Soares-Weiser K., Sheikh A., Ballmer-Weber B.K., Nilsson C., de Jong N.W., Akdis C.A.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8): 1008–1025.
36. Chinthrajah R.S., Tupa D., Prince B.T., Block W.M., Rosa J.S., Singh A.M., Nadeau K. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62(6): 1393–1408.
37. Sampson H., Gerthvan Wijk R., Bindslev-Jensen C., Sicherer S., Teuber S.S., Burks A.W., Dubois A.E.J., Beyer K., Eigenmann P.A., Spergel J.M., Werfel T., Chinchilli V.M. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of

Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1260–1274.

38. Pettersson M.E., Koppelman G.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J., Dubois A.E.J. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. Allergy. 2018; 73(7): 1532–1540.

39. Soller L., Hourihane J., DunnGalvin A. The impact of oral food challenge tests on food allergy health-related quality of life. Allergy. 2014; 69(9): 1255–1257.

40. Karaman S., Bahçeci S.E., Nacaroğlu H.T., Karaman C.Ş., Can D. Is Oral Food Challenge (OFC) test safe for preschool children? Asian Pac J Allergy Immunol. 2017; 35(4): 220–223.

41. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. Children (Basel). 2018; 5(6): 65.

42. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Союз педиатров России. 2015, 27 с.

43. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016, 52 с.

44. Leung D.Y., Hanifin J.M., Charlesworth E.N. et al. Disease management of atopic dermatitis: A practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 79: 197–211.

ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПЕДИАТРА ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

1. Общие позиции

Атопический дерматит характеризуется истинным полиморфизмом сыпи. В типичных случаях заболевание имеет характерную клиническую картину и четкие критерии для постановки диагноза. Однако симптомы и морфологические признаки поражения кожи, свойственные атопическому дерматиту, в виде эритемы, папулезных или папуловезикулезных элементов, сухости, шелушения, трещин, эксфолиаций, инфильтрации и лихенификации кожи, могут встречаться при других кожных болезнях, а также быть проявлениями целого ряда метаболических, неопластических и иммунодефицитных состояний.

Среди дерматологических заболеваний дифференциальную диагностику атопического дерматита в первую очередь следует проводить: с детской почесухой, пеленочным дерматитом, себорейным дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, бляшечной (микробной) экземой, ихтиозом, розовым лишаем Жибера, чесоткой, кандидозом гладкой кожи, псориазом, красным плоским лишаем, простым пузырьковым лишаем.

Также следует дифференцировать с атопическим дерматитом некоторые иммунодефицитные состояния и болезни метаболизма (наследственные нарушения обмена триптофана, фенилкетонурия).

2. Заболевания для проведения дифференциально-диагностического поиска при сомнении в диагнозе атопического дерматита

Иммунодефициты

AD гипер-IgE (синдром Джоба)

AR гипер-IgE

Дефицит PGM3

Wiskott-Aldrich синдром

IPEX синдром

Синдром Омена

Синдром Di George

Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера

Вульгарный ихтиоз

Синдром Нетертона

Пилинг-синдром. Тип B

SAM- синдром

Метаболические заболевания

Наследственные нарушения обмена триптофана

Фенилкетонурия

Энтеропатический акродерматит

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Инфекция и инвазия

Кандидоз гладкой кожи

Простой пузырьковый лишай (простой герпес)

Чесотка

Дерматиты

Контактный (пеленочный дерматит, опрелость, интертригинозный дерматит)

Аллергический контактный дерматит

Себорейный дерматит

Бляшечная экзема

Детская почесуха (строфулюс)

Псориаз

Розовый лишай Жибера

Красный плоский лишай

3. Клинические признаки дерматита как основание для дифференциального диагноза

1. У большинства больных атопический дерматит начинается в возрасте до 1 года и крайне редко дебютирует после 5-летнего возраста. Это означает, что дерматит, впервые проявившийся в возрасте старше 5 лет, с малой вероятностью можно отнести к атопическому. Следует, в первую очередь, исключить: контактный дерматит, бактериальные и вирусные инфекции кожи, чесотку, микробную экзему.

2. Атопический дерматит редко проявляется впервые в возрасте до 6 недель. Любой пациент, у которого экзематозная кожная сыпь появилась с первого месяца жизни, должен быть тщательно обследован в связи с возможным наличием у него иммунодефицитного состояния. Педиатр должен заподозрить наличие иммунодефицитного состояния особенно в тех случаях, когда клиническое течение болезни сопровождается повторной инфекцией и задержкой физического и психомоторного развития. Кроме того, следует учитывать и такие признаки: у детей с иммунодефицитным состоянием и экзематозным поражением кожи добиться полной ремиссии болезни (дерматита) невозможно; несмотря на активное противовоспалительное и антибактериальное лечение, относительные улучшения состояния кратковременны и вскоре после отмены активной терапии вновь развивается обострение дерматита.

3. При появлении дерматита в течение первого месяца жизни помимо иммунодефицитного состояния следует помнить о вероятности себорейного дерматита. Дифференциальный диагноз себорейного и атопического дерматитов у малышей может оказаться довольно сложной задачей. Поражение волосистой части головы, подмышечных впадин и промежности с наибольшей вероятностью указывает на наличие у больного себорейного дерматита, в то время как дерматит, сопровождающийся расчесыванием, с поражением разгибательных областей конечностей, лица и туловища, скорее всего, является атопическим. При этом следует помнить, что зуд у детей первых трех месяцев жизни даже при выраженном поражении кожи не проявляет себя, так как младенцы в этот возрастной период еще не в состоянии демонстрировать свои ощущения, что существенно осложняет диагностику, а ощущение зуда у ребенка в возрасте до 3 месяцев по-видимому может проявлять себя выраженным беспокойством (сильным криком, повышенной подвижностью, тревожным сном, возможно, отсутствием прибавки в весе). Более того, у детей раннего возраста признаки себорейного дерматита могут присутствовать в сочетании с симптомами атопического, то есть, скорее всего, в таких случаях речь идет о сочетании заболеваний. Здесь в диагностике очень помогает установление наследственной предрасположенности к атопии и положительные результаты аллергологического обследования.

4. Следует также помнить, что при атопическом дерматите не наблюдается исключительное поражение кожи в области промежности. У больных, имеющих изолированный дерматит промежности, следует определять причины кожной сыпи, не связанные с атопическим дерматитом, в первую очередь – инфекцию кожи или контактный (ирритатный) дерматит.

5. Любой ребенок из старших возрастных групп должен быть обследован на предмет исключения контактного дерматита с помощью тщательного уточнения анамнеза болезни, а затем применения аппликационного тестирования для подтверждения или опровержения значимости возможных аллергенных триггеров.

6. У всех пациентов с атопическим дерматитом, получавших терапию, при затяжном течении дерматита с частыми упорными обострениями, следует исключать контактный дерматит как возможный результат непереносимости средств наружной терапии, включая даже возможную аллергию на кортикостероид или компоненты, входящие в состав наружного средства.

7. Помимо инфицированностью *S. aureus* важно рассматривать другие инфекции кожи, которые могут осложнить течение атопического дерматита. Они включают в себя *Herpes simplex* и дерматофитные инфекции. В установлении этого может помочь соответствующее культуральное исследование кожных чешуек.

4. Краткая характеристика заболеваний для дифференциально-диагностического поиска

Иммунодефициты

Существует несколько первичных иммунодефицитных заболеваний с выраженным аллергическим воспалением, повышенными уровнями общего IgE, эозинофилией и экзематозной сыпью, которые могут быть расценены как АД [1] (Таблица 3).

Таблица 3

Дифференциальный диагноз АД. Врожденные синдромы.
Иммунодефицитные состояния

Синдром	Ген	Первичный дефект
AD гипер-IgE (синдром Джоба)	<i>STAT3</i>	Нарушение цитокинов
AR гипер-IgE	<i>DOCK8</i>	
Дефицит PGM3	<i>PGM3</i>	Аномальное гликозилирование
Wiskott-Aldrich синдром	<i>WAS</i>	
IPEX синдром	<i>FOXP3</i>	

Синдром Омена	<i>RAG1/2</i>	Лимфопения, недостаток Т-клеток
Синдром Di George	<i>del22q11.2</i>	Лимфопения, недостаток Т-клеток

Аутосомно-доминантный гипер-IgE (синдром Джоба)

Аутосомно-доминантный гипер-IgE-синдром сопровождается экзематозной сыпью в первые недели или месяцы жизни, что является атипичным для АД. Частота встречаемости синдрома составляет 1 на 1000000. Заболевание характеризуется высоким уровнем IgE в ассоциации с АД. Заболевание сопровождается повышением уровня IgE > 2000 МЕ/мл. У больных развиваются частые стафилококковые инфекции кожи и легких. Отмечается повышение уровня эозинофилов.

При аутосомно-доминантном варианте заболевания имеется мутация в гене STAT3. Высыпания на коже при гипер-IgE синдроме обычно похожи на проявления АД, однако в отличие от него они появляются уже в периоде новорожденности. Кожные проявления на лице характеризуются воспалительными папулами и пустулами, похожими на угри новорожденных. Далее процесс на коже может становиться генерализованным и обычно протекает тяжелее, чем АД. Кроме того, высыпания обычно резистентны к стандартной терапии. Для гипер-IgE-синдрома характерна рецидивирующая гнойная инфекция, очень часто проявляющаяся в виде так называемых холодных абсцессов, после разрешения которых на коже остаются рубцы. Наиболее частым бактериальным агентом является *S. aureus*, но также встречаются *Streptococcus* и *Haemophilus*, а иногда выделяются грамм-отрицательные бактерии. Высыпания на коже могут локализоваться в интертригинозных и заушных областях, характерен наружный отит и рецидивирующий фолликулит с локализацией на верхней части спины и груди. На коже лица остаются мелкие рубчики. У 60–80 % больных имеет место хронический кандидоз кожи и слизистых. Типичны грубые черты лица, которые появляются у детей старшего возраста и взрослых, с ассиметрично расположенными глазами, выпуклым лбом и подбородком и характерным носом с широким кончиком. Скелетные аномалии проявляются частыми переломами на фоне минимальной травмы и гипермобильностью суставов. Имеются сообщения о развитии у таких детей сколиоза. Зубные аномалии включают длительное сохранение молочных зубов и задержку прорезывания коренных зубов. При лабораторном исследовании выявляется высокий уровень IgE. Диагностически значимой является цифра в 10 раз превышающая возрастную норму. В литературе имеются данные о снижении Th17-клеток. В периферической крови таких больных отмечается выраженная эозинофилия. Для заболевания характерны эпизоды рецидивирующей пневмонии с абсцессами, ведущими к пневмоцеле и бронхоэктазам. У пациентов имеется

высокий риск развития онкологических заболеваний, особенно неходжкинских лимфом [1, 2, 3].

Аутосомно-рецессивный гипер-IgE-синдром (дефицит DOCK8)

Комбинированный иммунодефицит с выраженной вирусной восприимчивостью, проявляется сыпью, которая обычно более выражена, чем та, которая наблюдается при типичном АД. При аутосомно-рецессивном варианте заболевания имеется мутация в гене DOCK8 (*dedicator of cytokinesis 8*). Для заболевания характерен высокий уровень IgE, выраженная эозинофилия, хронический дерматит, рецидивирующая бактериальная и вирусные инфекции. Высыпания на коже не всегда существуют с рождения, но они протекают более тяжело, чем при доминантной форме. Заболевание нередко осложняется рецидивирующей вирусной инфекцией (простой герпес, папилломавирусная инфекция, контактиозный моллюск). У многих пациентов отмечается бронхиальная астма и пищевая аллергия. В то же время пневмония развивается редко. Кожно-слизистый кандидоз, грубые черты лица и скелетные и зубные аномалии при этой форме встречаются реже. Отмечается высокий риск развития сквамозно-клеточной карциномы и лимфомы кожи. В крови выявляется снижение уровня IgM и лимфопения. Нередко у пациентов имеются неврологические нарушения. Больные с рецессивной формой болезни обычно погибают на втором-третьем десятилетии жизни, в то время как больные с доминантной формой доживают до 50–60 лет [2, 3].

Дефицит PGM3

Врожденное нарушение гликозилирования, приводящее к фенотипу гипер-IgE с необычными особенностями, включая неврологические и скелетные аномалии, увеличение клеток Th17, отмечается экземоподобная сыпь.

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome)

Синдром Вискотта-Олдрича – редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, с переменным клиническим фенотипом, зависящим от типа мутации в гене WAS-протеин. Заболевание характеризуется триадой признаков: иммунодефицит, тромбоцитопения, экзематозные высыпания на коже. В основном болеют мальчики.

Заболевание связано с мутацией в гене WAS-протеин, который расположен на хромосоме Xp11.22. Ген WAS состоит из 12 экзонов и кодирует белок в 502 аминокислоты. WAS-протеин – это цитоплазматический белок, который экспрессируется только в кровяных клетках и играет ключевую роль в регуляции ответа лимфоцитов и тромбоцитов на внешние стимулы. Дефект в WASP приводит к нарушению взаимодействия Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток.

Синдром Вискотта-Олдрича проявляется в первые месяцы жизни в виде петехиальной сыпи и экхимозов, кровавого поноса. Нередко отмечаются носовые кровотечения. Причиной этих проявлений являются тромбоцитопения и нарушение функции тромбоцитов. Тромбоциты у этих пациентов мелкие, с нарушенной структурой и уменьшенным сроком жизни.

Дерматит на коже развивается в первые месяцы жизни. Его клиническая картина соответствует клинике атопического дерматита, однако традиционное лечение не дает результата. Нередко у пациентов имеются и другие IgE-опосредованные аллергические заболевания, такие как крапивница, пищевая аллергия и астма.

Бактериальные инфекции начинаются после элиминации материнских антител и проявляются стафилококковым импетиго, фурункулезом, наружным и средним отитом, пневмонией, менингитом и сепсисом.

Дополняют клиническую картину синдрома Вискотта-Олдрича гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия и аутоиммунные осложнения. Наиболее частыми аутоиммунными манифестациями являются гемолитическая анемия, которая встречается у 36 % пациентов до 5-летнего возраста, васкулит, включая церебральный васкулит (29 %), артрит (29 %), нейтропения (25 %), воспалительные заболевания кишечника (9 %) и нефропатия (3 %). Аутоиммунные гематологические заболевания характеризуются продукцией антител против клеток и белков крови. Аутоиммунные проявления синдрома Вискотта-Олдрича чаще встречаются в европейской популяции и в США, реже в Японии [4].

Риск развития злокачественных опухолей у больных с синдромом Вискотта-Олдрича в 100 раз выше, чем у других детей этой возрастной группы. Наиболее часто у них развиваются неходжкинские лимфомы [5]. Заболевание имеет прогрессирующее течение и приводит к гибели пациентов в подростковом возрасте, которым не проводилась трансплантация костного мозга. Около 40 % больных погибает от инфекции, 21 % от кровотечений, в 23 % случаев развиваются злокачественные опухоли. В литературе имеется описание клинического случая сочетания синдрома Вискотта-Олдрича с ювенильной ксантогранулемой, которая является одной из форм Лангергансо-клеточного гистиоцитоза [6].

При лабораторном исследовании у 100 % пациентов выявляется тромбоцитопения до 80000 в мм³, а в некоторых случаях и до 20000 в мм³. Часто выявляется эозинофилия.

Синдром Омена

Заболевание представляет собой тяжелый комбинированный иммунодефицит с аутосомно-рецессивным наследованием. Симптомы появляются с рождения. Поражение кожи проявляется генерализованной эритродермией с экзематозными

высыпаниями. Отмечается лимфоаденопатия и диффузная алопеция с отсутствием бровей и ресниц [1].

Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера

Еще одна большая группа заболеваний, с которой проводят дифференциальный диагноз АД – это врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера [1] (Таблица 4).

Таблица 4
Дифференциальный диагноз АД. Врожденные синдромы с нарушением эпидермального барьера

Синдром	Ген	Первичный дефект
Вульгарный ихтиоз	<i>FLG</i>	Снижение гидратации кожи и нарушение барьера
Синдром Нетертона	<i>SPINK5</i>	Активация сериновых протеаз
Пилинг-синдром. Тип В	<i>CDSN</i>	Снижение межклеточной адгезии
SAM-синдром	<i>DSG1</i>	Снижение межклеточной адгезии

Вульгарный ихтиоз

Вульгарный ихтиоз – наиболее часто встречающаяся форма ихтиоза, его распространенность 1/250 – 1/1000, однако он часто не распознается и не диагностируется. Впервые заболевание описал в конце XIX столетия Riecke. В середине XX века на основании крупного популяционного исследования был выявлен аутосомно-доминантный путь его наследования. Дерматоз характеризуется замедленным отшелушиванием рогового слоя.

У больных вульгарным ихтиозом имеются мутации в гене филагрина (*FLG*). Тип наследования – семидоминантный. У пациентов, являющихся гомозиготами по данной мутации, отмечается более тяжелое течение заболевания по сравнению с гетерозиготами, которые оставались фенотипически здоровыми или имели минимальные проявления ихтиоза, такими как гиперлинеарность ладоней или незначительное шелушение на коже голени. От 20 до 50 % пациентов с атопическим дерматитом имеют такую мутацию в гене *FLG*. Именно с ней связано нарушение кожного барьера, проникновение через кожу аллергенов и их воздействие на иммунную систему [7, 8, 9, 10].

Вульгарный ихтиоз существует в 2-х формах – классическая, наиболее тяжелая форма фенотипа, встречается с частотой 1/700 при биаллельной мутации

в гене филаггрина. Наиболее частый вариант вульгарного ихтиоза – гетерозиготы, которые составляют 10 % населения Европы.

Клинические проявления вульгарного ихтиоза при рождении отсутствуют, а первые изменения на коже можно заметить после трех месяцев жизни, однако родители чаще замечают сухость кожи у ребенка в возрасте около двух лет. Максимальные проявления вульгарного ихтиоза приходятся на пубертатный период. Клиническая картина заболевания включает три признака: шелушение, фолликулярный гиперкератоз, огрубение и повышенную складчатость кожи ладоней и подошв (гиперлинеарность кожи ладоней и подошв). При вульгарном ихтиозе гиперкератотические чешуйки располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и больше всего выражены на передней и боковых поверхностях голеней. Кожа на этих участках сухая, ороговевшие чешуйки крупные, толстые и темные, с трудом отторгаются от подлежащей поверхности. Сгибы и складки туловища и конечностей свободны от высыпаний. На других участках тела на фоне сухости могут выявляться мелкие, отрубевидные чешуйки серого цвета. Фолликулярный гиперкератоз (гиперкератоз устьев волосяных фолликулов) лучше всего заметен на разгибательных поверхностях плеч и бедер. Изменение папиллярного рисунка кожи ладоней и подошв имеет настолько характерный вид, что нередко является первым признаком заболевания. В динамике клинических проявлений вульгарного ихтиоза отмечается четкая сезонность. Так, в летний период, особенно при пребывании в теплом, влажном климате и на море, сухость кожи значительно уменьшается, а зимой усиливается. Экспрессивность заболевания может быть различной: от мало заметных и часто не диагностируемых форм до выраженного поражения кожи, значительно снижающих качество жизни пациента.

Вульгарный ихтиоз часто сочетается с АД, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой.

Диагноз заболевания устанавливается, прежде всего, на основании типичной клинической картины заболевания, наличия подобного заболевания у родственников и характерной гистологической картины.

Прогноз при вульгарном ихтиозе благоприятный. С возрастом при хорошем уходе за кожей проявления заболевания ослабевают.

Синдром Нетертона

Синдром Нетертона (*Netherton syndrom*) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, для которого свойственно сочетание ихтиоза со структурными аномалиями волосяного стержня, атопией, гипериммуноглобулинемией E (IgE), эозинофилией и задержкой психомоторного развития. Несмотря на то что сообщается о частоте встречаемости синдрома 1:200000 родов, она может быть значительно выше, что связано с трудностью постановки диагноза (1:50000).

Прогноз для большинства детей с тяжелым течением заболевания из-за обезвоживания и рецидивирующей инфекции неблагоприятный.

Синдром Нетертона связан с мутацией гена *SPINK5* (хромосома 5q32), кодирующего ингибитор сериновой протеазы LEKTI (от англ. Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor), что приводит к неограниченному протеолизу десмосом и усиленной десквамации рогового слоя. Данное открытие подчеркивает важность регуляции протеолиза в случае сочетания нарушения барьерной функции эпидермиса с гиперчувствительностью при атопии [11, 12]. При данном заболевании повышается транскутанная абсорбция и растет связанный с ней риск системной токсичности. Это необходимо учитывать при назначении наружной терапии. Например, такой препарат, как такролимус, у пациентов с синдромом Нетертона для наружной терапии применяться не должен.

Дети с синдромом Нетертона рождаются недоношенными, изменения на коже у них появляются внутриутробно или в первые недели жизни. При рождении у больного может отмечаться генерализованная эритродермия. Клинические проявления у некоторых пациентов напоминают пластинчатый ихтиоз или врожденную ихтиозиформную эритродермию. Фенотип «коллодийного бэби» обычно не наблюдается. В дальнейшем на коже появляется картина линейного огибающего ихтиоза с характерной картиной в виде мигрирующих полициклических и серпигинозных эритематозных бляшек с ободком шелушения по периферии. У большинства больных отмечается специфическая аномалия волосяного стержня, называемая *Trichorexis invaginata* (по типу «бамбуковой палки»), которую можно выявить при дерматоскопии. Дефекты волос при рождении могут быть незаметны. Атопия у пациентов с синдромом Нетертона проявляется в виде АД, бронхиальной астмы и тяжелой пищевой аллергии (чаще на орехи и рыбу). Нередко наблюдается крапивница и ангионевротический отек. При обследовании в крови у них выявляется высокий уровень общего IgE и выраженная эозинофилия.

Перинатальные осложнения включают гипернатриемическое обезвоживание, тяжелые инфекции и энтеропатии. Позже в более старшем возрасте распространены бактериальные (*S. aureus*) инфекции и колонизация кожи *Candida albicans*. Нередко встречается папилломавирусная инфекция (ВПЧ). Тяжелые осложнения включают в себя ВПЧ-ассоциированные папилломатозные поражения кожи паховой и промежностной областей и гигантскую кондилому Бушке-Ловенштейна.

Диагностика основана на типичной клинической картине заболевания с поражением кожи и волос в виде «бамбуковых палочек». Идентификация мутации гена *SPINK5* проводится с помощью иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов.

Пилинг-синдром

При этом синдроме имеется полная потеря экспрессии корнеодесмозина из-за мутаций в гене *CDSN*. Отмечается диффузное ихтиозиформное и эритродермическое состояние кожи с ассоциированным тяжелым зудом и атопией.

SAM-синдром

При данном синдроме отмечается снижение межклеточной адгезии, что связано с дефицитом десмоглеина-1. Заболевание проявляется тяжелым дерматитом, множественной аллергией и метаболическими нарушениями; повышен уровень IgE.

При всех этих наследственных синдромах, хотя и присутствуют диффузные поражения кожи по типу АД, повышенные уровни IgE, эозинофилия и другие аллергические заболевания, существуют отличительные «синдромные» признаки, характерные для каждого заболевания, которые могут помочь в диагностике.

Тяжелое и обширное поражение кожи, начавшееся с рождения, может свидетельствовать о наличии генетической причины заболевания. Характерными признаками, связанными с необходимостью дополнительных клинических исследований, являются, несмотря на хороший уход за кожей, рецидивирующие и тяжело протекающие бактериальные инфекции, особенно рецидивирующие абсцессы, лимфадениты или пневмония, стойкая эозинофилия крови (абсолютное количество эозинофилов > 1000 клеток/мкл) [1]. Клональные заболевания, в том числе кожную Т-клеточную лимфому и лимфоцитарный вариант гиперэозинофильного синдрома, следует исключить у пациентов с диффузным поражением кожи после 5 лет.

Другие заболевания

Необходимо проводить дифференциальный диагноз АД и с другими заболеваниями, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5
Дифференциальный диагноз АД

Себорейный дерматит грудных детей
Псориаз
Бляшечная экзема
Строфулюс
Контактные дерматиты
Энтеропатический акродерматит
Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Себорейный дерматит грудных детей

Заболевание появляется в отличие от АД уже на 1–2-й неделе жизни, иногда в конце 1-го месяца и под влиянием рациональной терапии разрешается не позднее 4–6-го месяца жизни. Заболеваемость детей грудного возраста себорейным дерматитом в последние годы снизилась. Этиология и патогенез до настоящего времени остаются неясными. Возможно, развитие заболевания связано с повышенной секрецией сальных желез под влиянием гормонов матери. Другие исследования указывают на нарушение метаболизма жирных кислот в коже, в частности с увеличением содержания холестерина, триглицеридов, парафина и снижением уровня свободных жирных кислот. Значимым фрагментом в развитии заболевания является нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ферментопатии, дисбиоз кишечника). Определенное значение придается избыточной колонизации на коже грибов *Malassezia furfur*. Хороший лечебный эффект от применения кетоконазола подтверждает этиологическую роль этого микроорганизма в развитии себорейного дерматита. Некоторые авторы прослеживают связь себорейного дерматита с атопическим дерматитом и псориазом, так как у части пациентов, перенесших себорейный дерматит в раннем возрасте, в дальнейшем возникают эти заболевания [13, 14].

Излюбленной локализацией высыпаний при себорейном дерматите являются участки кожи, богатые сальными железами (волосистая часть головы, заушные области, лоб). По клиническим проявлениям и течению заболевания различают легкую, среднетяжелую и тяжелую формы себорейного дерматита.

При **легкой форме** себорейного дерматита общее состояние ребенка не страдает. В складках шеи, в подмышечных и паховых областях появляется гиперемия, умеренная инфильтрация, плоские папулезные элементы, покрытые отрубевидными чешуйками в периферической зоне очагов. Волосистая часть головы покрыта желтовато-белыми жирными чешуйками, их еще называют «молочная корка». У ребенка могут наблюдаться нечастые срыгивания и неустойчивый жидкий стул.

При **среднетяжелой форме** помимо поражения естественных складок, краснота и шелушение распространяются на туловище и конечности, а на видимо здоровой коже появляются отсевы пятнисто-папулезных шелушащихся элементов по периферии основных очагов. На волосистой части головы – гиперемия, инфильтрация, скопление плотных жирных корочечуек. Проявления диспепсии могут проявляться частыми срыгиваниями, возникающими практически после каждого кормления, и жидким стулом до 3–4 раз в сутки. Общее состояние ребенка может нарушаться, он становится беспокойным, плохо спит.

При **тяжелой форме** наблюдается обширное поражение кожи, занимающее до 2/3 площади ее покрова в виде гиперемии, инфильтрации, отрубевидного

шелушения. В естественных складках (заушных, шейных, подмышечных, паховых) гиперемия наиболее яркая, отмечаются мацерация эпидермиса, мокнутие, трещины. Волосистая часть головы, лоб, брови, височные области лица покрыты жирными плотными корками, при снятии которых обнажается инфильтрированная гиперемированная поверхность. Общее состояние больных значительно нарушено. Ребенок становится вялым, иногда беспокойным, плохо сосет грудь. Наблюдаются выраженные диспепсические расстройства в виде частого жидкого стула, срыгиваний, не связанных с приемом пищи, и даже рвота. Ребенок плохо прибавляет в весе, у него выявляется гипохромная анемия, умеренная гипопротеинемия, диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов и повышения α_1 - и γ -глобулинов.

Псориаз

Клинические проявления псориаза характеризуются появлением на коже монотипной папулезной сыпи размерами от просяного зерна до крупной бляшки ярко розового цвета, покрытой рыхловатыми чешуйками серебристо-белого цвета. Высыпания располагаются симметрично с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях конечностей и на туловище, имеют ровные края и четкие границы. Для заболевания патогномичен симптом «псориатической триады». Нередко процесс располагается на волосистой части головы с выходом на кожу лба и в заушную область. На голове чешуйки на поверхности бляшек склеиваются кожным салом в плотные чешуекирки желтоватого цвета. Для детей грудного возраста характерна интертригинозная форма псориаза с излюбленной локализацией в аногенитальной области, в крупных складках и в области пупка в виде резко очерченных бляшек насыщенно розового цвета с гладкой, «лакированной», местами мацерированной поверхностью и трещинами в глубине.

Бляшечная экзема

Бляшечная (также нумулярная, монетовидная, микробная) экзема возникает вследствие повышенной чувствительности организма к микробным агентам. Кокковая флора и грибы, находящиеся на поверхности кожи, сенсибилизируют к своим антигенам. Кроме этого в развитии микробной экземы существенную роль играет наличие у ребенка очагов хронической инфекции (заболевания ЛОР-органов, кариозные зубы, инфекция мочевыводящих путей). Заболевание может возникнуть и на месте нерационально леченных гнойничковых высыпаний. Очаг поражения при микробной экземе представляет собой сочную бляшку ярко-розового или синюшного цвета, четко отграниченную от здоровой кожи. Бляшка покрыта серозно-гнойными корками, при снятии которых обнажается мокнущая поверхность, пронизанная «серозными колодцами». Высыпания могут

быть единичными и множественными, чаще – не симметричными и располагаться на любом участке тела. Чаще микробная экзема у детей локализуется в области голеней, бедер, плеч и предплечий. По краям очага может наблюдаться воротничок отслаивающегося рогового слоя, возникают пустулы и корочки. Вокруг бляшек могут возникать вторичные полиморфные высыпания в виде отежных папул, на поверхности которых располагаются быстро эрозирующиеся микровезикулы, и плотных лихеноидных узелков, покрытых геморрагическими корочками, возникающих вследствие расчесов. Заболевание сопровождается сильным зудом.

Строфулюс

Строфулюс (детская почесуха, папулезная крапивница) – хроническое рецидивирующее заболевание с характерными папуловезикулезными высыпаниями, сопровождающееся зудом. Строфулюс – одно из наиболее частых заболеваний, встречающихся в детском возрасте. Большое значение в возникновении строфулюса отводится пищевым аллергенам (коровье молоко и молочные продукты, яйца, рыба, морепродукты, мед, какао, шоколад, цитрусовые, земляника, орехи и др.), укусам насекомых (комары, блохи, клопы), токсико-аллергическим воздействиям при желудочно-кишечных, инфекционных заболеваниях и нарушениях функции печени, гельминтозах, лямблиозе. Развитие строфулюса могут инициировать некоторые медикаменты. Строфулюс часто развивается в период прорезывания зубов (раньше его даже называли tooth rash). Зарубежные авторы связывают возникновение папулезной крапивницы исключительно с укусами блох, москитов и других насекомых.

Заболевание развивается у детей с аллергическим диатезом, чаще на фоне искусственного вскармливания, имеет хроническое рецидивирующее течение. Первые проявления строфулюса возникают после шестого месяца жизни, но наиболее часто он встречается между вторым и четвертым годами жизни. Клинические проявления зависят и от провоцирующего фактора. Для «папулезной крапивницы», вызванной пищевыми агентами и лекарственными препаратами, характерно появление симметричных высыпаний, располагающихся преимущественно на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, реже на коже туловища и на лице. Морфологически сыпь представлена отежными папулами плотноватой консистенции конической формы ярко-розового цвета, до 10 мм в диаметре, на верхушке которых появляется мелкий пузырек. После расчесывания на месте пузырька появляется эрозия, при подсыхании которой образуется плотная серозно-геморрагическая корочка.

Высыпания, появляющиеся после укусов насекомых, обычно несимметричны, чаще возникают на открытых участках кожного покрова, иногда линейно, и сопровождаются отеком окружающих тканей. Элементы сыпи яркие, плотноэластической консистенции, с выраженным экссудативным компонентом.

Пузырек на поверхности такого элемента наполнен серозным или даже геморрагическим содержимым, может иметь довольно крупные размеры (до 5–7 мм). Строфулюс сопровождается сильным приступообразным зудом, может осложняться присоединением вторичной гнойной инфекции вследствие инфицирования расчесов.

Контактные дерматиты

Заболевание, характеризующееся воспалением кожи, возникающим на месте воздействия на нее различных агентов внешней среды физической или химической природы. Различают простой контактный дерматит и аллергический контактный дерматит.

Простой контактный дерматит возникает в ответ на контакт с облигатными раздражителями физической (высокая и низкая температура, трение и давление, излучение и др.), химической (концентрированные кислоты и щелочи, соли тяжелых и щелочных металлов) и биологической природы (сок растений, слизь гусениц и медуз, слюна кровососущих насекомых).

Воспалительная реакция на коже возникает в месте контакта и строго соответствует границам воздействия раздражителя. Время появления высыпания составляет от нескольких минут до 1–2 дней. Клиническая картина зависит от силы и длительности воздействия причинного фактора и, в некоторой степени, от свойств кожи. При кратковременном сильном воздействии возникает эритема, пузыри или некроз кожи. При длительном слабом раздражении развивается застойная эритема, инфильтрация и шелушение.

У детей младшего возраста наиболее часто наблюдаются простые контактные дерматиты вследствие травматического повреждения кожи при плохом уходе, раздражении одеждой и трении соприкасающихся поверхностей. Процесс, возникающий в складках кожи, носит название «опрелость» или «интертриго». При этом появляется воспалительная эритема с мацерацией кожи, сопровождающаяся болезненностью.

У грудных детей вследствие особенностей строения эпидермиса и дермы, недостаточно сформированной водно-липидной мантии, кожа более, чем у взрослых, чувствительна к действию химических раздражителей. Дерматит у детей могут вызывать даже такие часто употребляемые дезинфицирующие средства, как спирт, эфир, йод и др.

Биологические раздражающие факторы нередко обуславливают развитие дерматитов, особенно в летнее время. Контакт с такими растениями, как лютик, молочай, примула, борщевик и др., приводит к появлению у детей красноты и пузырей, сопровождающихся жжением и болезненностью. Высыпания по форме напоминают листья растений, с которыми контактировала кожа. Воспаление кожи происходит вследствие ее контакта с эфирными маслами

и другими раздражающими веществами, содержащимися в растениях. Следует отметить, что в солнечные дни, особенно в утренние часы, вследствие фотосенсибилизирующего действия эфирных масел, реакция на контакт с растениями выражена значительно больше.

Постановка диагноза простого дерматита обычно не вызывает трудностей, так как легко выявляется экзогенный причинный фактор. Воспалительная реакция на коже точно соответствует месту его действия, имеет четкие границы и быстро разрешается после прекращения контакта с ним.

Аллергический контактный дерматит возникает в ответ на действие на кожу факультативного раздражителя, к которому организм оказался сенсибилизированным. У новорожденных и детей грудного возраста аллергический контактный дерматит ранее встречался редко. Однако в одном из недавних исследований было показано, что в группе обследованных детей до 3-х лет из 321 ребенка у 200 имелась сенсибилизация более чем к одному аллергену. Наиболее частыми аллергенами у детей были никель, дихроматы, хлорид кобальта и неомидин. Сенсибилизация к никелю возникает из-за контакта кожи с элементами одежды (пуговицы, пряжки) или с ношением сережек. Пациенты с АД из-за нарушения барьерной функции эпидермиса предрасположены к развитию как простого контактного, так и аллергического контактного дерматита. У пациентов с АД, имеющих мутацию в гене FLG, наиболее часто встречается контактная сенсибилизация на никель. Действующие вещества, вызывающие аллергический контактный дерматит нередко вначале являются гаптенами, которые, соединяясь с белками кожи, образуют полноценный аллерген. Аллергический контактный дерматит развивается после повторного контакта кожи с аллергеном, к которому формируется повышенная чувствительность. Время наступления сенсибилизации колеблется в широких пределах: от нескольких дней до месяцев и даже лет. Выраженность сенсибилизации зависит от состава химического вещества и общего состояния организма. У лиц, ранее сенсибилизированных к тому или иному аллергену, дерматит развивается через 24–48 часов после контакта с ним. Изменения на коже возникают в местах контакта с аллергеном, однако патологический процесс нередко распространяется за границы основного очага. Клиническая картина аллергического контактного дерматита сходна с экземой. В очагах поражения на фоне эритемы появляются мелкие папулы и микровезикулы. Высыпания сопровождаются зудом. При прекращении контакта с причинно значимым фактором аллергический контактный дерматит начинает постепенно регрессировать (в течение 2–4 недель).

У детей грудного возраста процесс на коже часто локализуется в аногенитальной области, в областях контакта кожи с подгузником, или в

периоральной – при контакте с соской или элементами пищи. Высыпания при аллергическом контактном дерматите обычно имеют четкие границы.

Энтеропатический акродерматит

Энтеропатический акродерматит – редкое генетическое заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно, которое обусловлено нарушением всасывания цинка в кишечнике. Оно начинается в раннем возрасте, обычно после перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание. Заболевание характеризуется триадой признаков: поражением кожи, диареей и алопецией. Заболевание связано с нарушением всасывания цинка в кишечнике. Дефицит цинка может быть врожденным и приобретенным. Подобная клиническая картина может наблюдаться и при дефиците цинка другой этиологии, например при длительном парентеральном питании пациента.

При искусственном вскармливании заболевание проявляется на 4–10 неделе жизни. У детей, находящихся на естественном вскармливании, заболевание начинается вскоре после отнятия их от груди. Это, возможно, связано с большим содержанием в коровьем молоке фитанов, которые препятствуют абсорбции цинка в двенадцатиперстной кишке. Классические проявления заболевания включают алопецию, диарею, экзематозные и эрозивные высыпания в акральных областях – периоральной, аногенитальной и на конечностях. На коже появляются везикуло-буллезные и пустулезные высыпания. Пузыри быстро вскрываются с образованием эрозий и корок. В дальнейшем в очагах поражения появляется пластинчатое шелушение, кожа приобретает ярко-розовую или красную окраску и уплотняется, образуя бляшки с четко очерченными границами. По клинике эти высыпания напоминают картину псориаза. Характерно наслоение вторичной микотической (*Candida albicans*) и пиококковой (*S. aureus*) инфекции. Вскоре к поражению кожи присоединяются воспалительные изменения ногтевых фаланг пальцев кистей и стоп, а затем утолщение и деформация ногтевых пластинок.

Для детей с энтеропатическим акродерматитом типичны вялость, сонливость и анорексия. Некоторые дети, напротив, беспокойны, раздражительны, беспричинно кричат. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается диспепсия, не поддающаяся традиционным методам лечения. Характерен частый жидкий, зловонный стул. Еще одним признаком энтеропатического дерматита является дистрофия волос, которые становятся тонкими, тусклыми, ломкими, обесцвечиваются. При прогрессировании заболевания усиленная потеря волос приводит к алопеции. Кроме длинных волос могут выпадать брови и ресницы. Другими симптомами, характерными для энтеропатического акродерматита, являются конъюнктивит, повышенная фоточувствительность, стоматиты, заеды, дистрофия ногтей, рецидивирующая кандидозная и бактериальная инфекции.

Диагноз энтеропатического акродерматита базируется на клинических симптомах заболевания и выявлении сниженного содержания цинка в сыворотке крови. Нормальный уровень цинка в плазме составляет 70–250 мкг/дл. Другим важным показателем является определение цинк-зависимого фермента – сывороточной щелочной фосфатазы. Уровень щелочной фосфатазы может быть снижен, даже если уровень цинка в крови находится на нижней границе нормы; при восполнении цинка сывороточный уровень щелочной фосфатазы будет повышаться [15, 16, 17].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

«Гистиоцитоз X» – лангергансоклочеточный гистиоцитоз (ЛКГ) – термин, используемый для обозначения группы заболеваний, характеризующихся диффузной или очаговой пролиферацией клеток Лангерганса. Гетерогенность ЛКГ иллюстрируется тем, что включает в себя три различных заболевания: синдром Абта – Леттерера – Сиве, синдром Хенда – Шулера – Крисчена и эозинофильную гранулему. Ультраструктурные исследования подтвердили родственность этих трех различных заболеваний, так как при всех вариантах происходит пролиферация клеток Лангерганса.

Заболевание может начаться в любом возрасте, даже в периоде новорожденности, но чаще между 1 и 4 годами. Частота встречаемости у детей в возрасте от 0 до 14 лет составляет 3–5 случаев на миллион. Девочки болеют несколько чаще.

При гистиоцитозе очень часто (по данным литературы, в 50–80 % случаев) в патологический процесс вовлекается кожа, и нередко специфические высыпания являются основным проявлением заболевания. Классическая клиническая картина ЛКГ напоминает клинику себорейного дерматита с поражением кожи волосистой части головы, заушной области, спины, аксиллярной области и промежности. Однако проведение стандартной для себорейного дерматита терапии оказывается неэффективным, что позволяет заподозрить правильный диагноз. Высыпания представлены миллиарными и лентикулярными буровато-розовыми папулами, нередко сочетаются с петехиальной сыпью, мелкими эрозиями и плотными геморрагическими корочками, после разрешения которых образуются поверхностные рубчики. Иногда папулезные элементы с корочками на поверхности располагаются на ладонях и подошвах, что требует исключения чесотки, особенно у маленьких детей. У новорожденных детей при гистиоцитозе преобладают везикулезно-буллезные высыпания, которые могут быть расценены как врожденная ветряная оспа или герпетическая инфекция. Петехиальные и другие геморрагические элементы часто сочетаются с тромбоцитопенией. Реже высыпания представлены узловатыми, гранулематозными и язвенными образованиями, излюбленной локализацией которых является область

промежности. При диссеминированной форме ЛКГ в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки, на деснах возникают эритема, геморрагии, эрозии. Иногда эрозии на деснах у детей в дебюте заболевания могут быть единственными проявлениями гистиоцитоза. Результатом тяжелого гингивита является деструкция костей альвеолярных отростков челюстей и выпадение зубов. Поражение кожи наружного слухового канала приводит к развитию хронического наружного отита. В дальнейшем при присоединении поражения внутренних органов наступает летальный исход.

Синдром Абта – Леттерера – Сиве самая тяжелая форма заболевания. Он начинается остро на 1-м, реже – на 2-м году жизни, а в некоторых случаях может быть врожденным. Дети заметно отстают в физическом и психомоторном развитии, у них плохой аппетит, бледная кожа, они плохо прибавляют в массе тела. Заболевание начинается внезапно с повышения температуры до 38–40 °С, затем лихорадка приобретает гектический тип. На коже волосистой части головы, груди и в межлопаточной области появляются лихеноидные папулы желто-коричневатого цвета и петехии. Папулы быстро покрываются желтовато-серыми, жирными на ощупь чешуйкокорочками, особенно выраженными на волосистой части головы. Как правило, первоначально ребенку ставится ошибочный диагноз – себорейный или атопический дерматит. В дальнейшем в центре папул появляется некроз с последующим образованием штампованных рубчиков. Изменения на коже могут сопровождаться мокнутием и сильным зудом, что приводит к образованию геморрагических корочек. Помимо себорейных зон, папулезная и петехиальная сыпь может локализоваться также в нижней части живота и на бедрах. Наряду с лихеноидными папулами, петехиями и точечными рубчиками могут наблюдаться инфильтративно-опухолевидные образования со склонностью к распаду. Кровоточащие эрозии и язвы чаще всего появляются на слизистой полости рта и в промежности. Помимо кожных проявлений у детей обычно развивается средний гнойный отит и мастоидит. Может отмечаться увеличение периферических лимфатических узлов, которые достигают величины от фасоли до грецкого ореха. Наблюдаются гепатомегалия и спленомегалия. В периферической крови выявляются гипохромная анемия с анизо- и пойкилоцитозом, гипохромией, лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево, моноцитоз, тромбоцитопения, увеличенная СОЭ, снижение показателей времени свертывания крови и длительности кровотечения [18, 19].

Метаболические заболевания

Наследственные нарушения обмена триптофана – состояния, связанные с генетически детерминированными ферментопатиями триптофанового обмена. Начало заболевания приходится на ранний детский возраст. Наблюдаются: гиперемия, отечность, везикулы, мокнутие, корки, себорея. Патологический

процесс локализуется на лице (при интактном носогубном треугольнике), на разгибательных поверхностях конечностей, туловище, ягодицах. У детей старшего возраста отмечаются гиперемия, инфильтрация, папулы, склонные к слиянию, лихенификации, эксфолиации с локализацией в периорбитальной и перианальной областях, на шее, сгибательных поверхностях конечностей, в области суставов. Больных беспокоит зуд кожных покровов разной степени выраженности. Сопутствующими являются неврологические расстройства (мозжечковая атаксия, снижение интеллекта и др.), реактивный панкреатит, гепатит, синдром мальабсорбции. В крови – эозинофилия, высокий уровень общего IgE, дисбаланс CD4+/CD8+. Для диагностики данных состояний необходимы хроматография аминокислот мочи и крови, нагрузочные тесты с триптофаном, тест на ксантуреновую кислоту.

Фенилкетонурия – метаболическое заболевание, характеризующееся положительным тестом на фенилаланин, судорогами, нарастающей умственной отсталостью, фотофобией, слезотечением, гиперкератозом ладоней и подошв. Кожные поражения возникают в раннем детском возрасте у 50 % больных фенилкетонурией и проявляются экземоподобными высыпаниями, схожими с проявлениями атопического дерматита, которые могут существовать неопределенно долгое время. Высыпания на коже при этом заболевании характеризуются выраженной болезненностью. Со временем патологический процесс на коже постепенно смягчается.

Инфекция и инвазии

Чесотка – паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei hominis*. Основными клиническими проявлениями чесотки являются кожный зуд, усиливающийся в ночное время, характерная локализация и своеобразный характер высыпаний. Элементы сыпи локализуются в межпальцевых складках и на боковых поверхностях пальцев кистей, в области сгибательных поверхностей конечностей, на боковых поверхностях туловища, внизу живота и на ягодицах. Высыпания представлены парными папулами, серопапулами (папуловезикулами), иногда везикулами, между которыми виден чесоточный ход в виде беловатой или сероватой, чуть возвышающейся линии длиной до 1 см. Клинические проявления заболевания у новорожденных и детей грудного возраста значительно отличаются от течения этого заболевания у взрослых. У новорожденных и детей первых месяцев жизни чесоточные элементы сыпи разбросаны по всему телу, а иногда встречаются даже на лице и волосистой части головы. Высыпания и чесоточные ходы чаще всего локализуются на ладонях и подошвах, особенно в области тыльной поверхности стоп и на их внутреннем своде. В отличие от взрослых, у маленьких детей клиника заболевания нередко проявляется отеками серопапулами и пузырьками, чем может напоминать картину

строфулюса. У детей, которых купают ежедневно, чесоточные ходы едва заметны, чаще всего их можно видеть только на подошвах, где роговой слой более развит и разрушение ходов задерживается. В тех случаях, когда чесоточные ходы плохо видны, их можно легко обнаружить путем смазывания участков кожи анилиновым красителем, при этом они ярко выделяются на фоне неизменной кожи. Течение болезни часто осложняется присоединением вторичной гнойной инфекции (*S. aureus* или β -гемолитический стрептококк группы А) и появлением пиоаллергидов. Все это затрудняет диагностику чесотки. У 7–10 % пациентов наблюдается постскабиозная лимфоплазия, которая проявляется появлением узелков или даже узлов диаметром 5–20 мм, красноватого или коричневатого цвета. Узелки обычно немногочисленны, чаще локализуются на половом члене, в области мошонки, в подмышечных впадинах. Постскабиозные узелки являются следствием гиперергической реакции на ткани клеща и продукты его жизнедеятельности. После лечения 80 % узелков рассасывается в течение 3 месяцев, после их разрешения остается гиперпигментация. Диагноз чесотки прежде всего устанавливается клинически. Для его подтверждения необходимо провести соскоб с кожи с последующей микроскопией с целью обнаружения чесоточного клеща [20].

Кандидоз гладкой кожи – чаще начинается с поражения крупных складок (интертригинозный кандидоз), где вначале формируются эритематозно-отечные очаги с везикулами, серопапулами, пустулами, эрозиями с мокнутием. Участки поражения имеют четкие фестончатообразные края, окаймленные подрытым венчиком отслаивающегося эпидермиса. Поверхность эрозий гладкая, блестящая, местами мацерированная с белесоватым налетом. По периферии основных очагов рассеяны в результате аутоинокуляции отдельно расположенные, ограниченные отечно-эритематозные пятна, серопапулы, везикулы, пустулы. При распространении воспаления с крупных складок на прилегающие участки возникает кандидоз гладкой кожи. Выделяют эритематозную и везикулезную разновидности. Преобладание эритематозно-отечных очагов с эрозивными участками и мокнутием характерно для эритематозной формы. Наличие преобладающего количества серопапул, везикул, пузырей, пустул на фоне отечно-эритематозной, воспаленной кожи свойственно везикулезной разновидности кандидоза.

Простой пузырьковый лишай (простой герпес) – заболевание, вызываемое вирусом простого герпеса, который имеет сродство к коже, слизистым оболочкам и нервной ткани. Клинически заболевание характеризуется появлением многочисленных пузырьков величиной с булавочную головку, склонных к группировке, расположенных на гиперемированной, отечной коже. Высыпания локализуются, как правило, на лице, в окружности рта, носовых отверстий, половых органов. Реже сыпь локализуется на коже ягодиц, в области крестца, на бедрах,

пальцах рук. Из субъективных ощущений преобладают зуд и жжение в очагах поражения. Содержимое пузырьков в начале прозрачное, а затем, через 2–3 дня, становится мутным. В зависимости от локализации пузырьки существуют от нескольких часов до нескольких дней. Так, на слизистых оболочках (в частности, гениталий) время их существования крайне незначительно, и часто везикулезная стадия заболевания проходит незамеченной. На участках кожи с толстым роговым слоем (пальцы рук, ладони), напротив, пузырьки сохраняются в течение 5–7 дней. Затем пузырьки либо вскрываются с образованием эрозии, либо их содержимое высыхает в корки. В последующем корки отпадают, обнажая или уже эпителизованную поверхность, или эрозию, которая вскоре подвергается эпителизации. Параллельно с регрессом пузырьков элементов ослабевают эритема и отечность. Длительность течения простого герпеса от момента появления высыпаний до их полного разрешения составляет в типичных случаях 7–14 дней.

Розовый лишай Жибера

Острое заболевание из группы эритем инфекционно-аллергической этиологии со своеобразным течением и расположением высыпаний. Часто возникает в весенне-осенний период, на фоне ОРЗ и ОРВИ. Вначале появляется овальный или округлый, крупный, четко очерченный, эритематозный, шелушащийся в центре очаг – «материнская бляшка», располагающаяся в области груди, живота или бедра. Через несколько дней после появления «материнской бляшки» возникает обильная сыпь в виде ярких сочных, розовато-красных или красных, с желтоватым оттенком, пятен. Они имеют преимущественно овальные очертания и нечеткие, слегка отечные края, а своим длинником расположены параллельно линиям «расщепления кожи» (линии Лангера). Наиболее обильно сыпь располагается на боковых поверхностях туловища, спине, плечах и бедрах; редко на шее и лице. Для розового лишая характерно своеобразное «нежное» шелушение в центре овальных пятен, напоминающее смятую папиросную бумагу, что создает впечатление украшения (медальона). По периферии пятен определяется розовый венчик без чешуек. У 25–50 % больных высыпания сопровождаются зудом кожи. Течение болезни циклическое с тенденцией к самопроизвольному разрешению через 6–8 недель.

Красный плоский лишай

Характеризуется симметричными высыпаниями мелких блестящих папул полигональной формы, красного цвета с фиолетовым оттенком, с центральным пупковидным вдавлением, располагающимися преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, боковых поверхностях туловища, ладонях, подошвах, слизистой оболочке полости рта и половых органов. Эфлоресценции нередко

сгруппированы в виде колец, гирлянд, полудуг. Может наблюдаться их линейная и зостериформная конфигурация. На поверхности узелков, особенно после смазывания растительным маслом, можно увидеть сетевидный рисунок в виде опаловых фарфоровидных пятен, нежной сетки светло-белых поверхностных линий и точек (симптом или сетка Уикхема), обусловленный гипергранулезом. Часто встречаются изменения ногтей в виде продольной исчерченности и трещин ногтевых пластинок. В активной прогрессирующей стадии отмечается положительный симптом Кебнера. Течение заболевания, как правило, сопровождается зудом той или иной интенсивности. Течение болезни хроническое, лишь в редких случаях наблюдается острое начало, иногда в виде полиморфной сыпи, сливающейся в крупные очаги вплоть до тотальной эритродермии.

5. Осложнения атопического дерматита

Почти у 80 % детей больных АД наблюдаются осложнения в виде присоединения вторичной инфекции бактериальной (стрептококки и стафилококки), вирусной (простой герпес, контагиозный моллюск) и грибковой природы. Это связано с генетически обусловленным нарушением эпидермального барьера; сниженной продукцией антимикробных пептидов (АМП) кератиноцитами, особенно LL-37 (кателицидина) и β -дефензинов 2 и 3, иммунными нарушениями и постоянным расчесыванием кожи.

Бактериальные инфекции

Кожа у детей с АД особенно при экссудативных проявлениях колонизирована *Staphylococcus aureus* в 90–100 % случаев. Плотность *S. aureus* на коже напрямую коррелирует с тяжестью АД. Механические повреждения кожи (вследствие расчесывания) обнажают межклеточный матрикс, служащий «якорем» для бактерий. Нарушенный локальный иммунный ответ в еще большей степени способствует вторичному инфицированию. *S. aureus* может играть роль триггера в запуске воспалительного каскада. У больных с АД снижена продукция АМП. Стафилококковые токсины, выступая в качестве суперантигена, индуцируют IgE-зависимый ответ и стимулируют массивную активацию Th2-клеток. Это антигены, способные непосредственно и без предварительного процессинга антигенпрезентирующими клетками взаимодействовать с молекулами ГКГС (главного комплекса гистосовместимости). В результате распознавания антиген теряет селективность и вовлекает в патологический процесс большие группы T-клеток. Их активация сопровождается избыточной продукцией различных медиаторов иммунного ответа, что приводит к ряду нежелательных реакций. Тяжесть АД коррелирует с наличием антител класса IgE к суперантигенам [21].

Экзогенные протеазы, вырабатываемые *S. aureus*, также нарушают эпидермальный барьер, способствуя проникновению аллергенов и тем самым вызывают обострение АД.

По данным литературы, наиболее часто течение АД примерно в 78 % осложняется присоединением стафилококковой инфекции. Примерно 16 % культур у инфицированных пациентов с АД – это *Str. pyogenes* и 14 % – это смешанные культуры. Пациенты, инфицированные β -гемолитическим стрептококком группы А, более склонны к повышению температуры, чаще имеют поражение кожи на лице и, особенно в периорбитальной области, имеют бактериемию и целлюлит. Гемолитические стрептококки содержат М-протеин, общий с антигенами миокарда и клубочков почки человека, что способствует образованию антител против данных тканей и развитию ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита.

Вирусные инфекции

Вирусные инфекции, осложняющие течение АД, включают герпетическую экзему, экзему *coxsackium*, *eczema verrucatum* (вызвана вирусом папилломы человека) и *eczema molluskatum* (вызвана вирусом контагиозного моллюска).

Герпетическая экзема Капоши (вакциниформный пустулез)

Герпетическая экзема Капоши осложняет течение АД и некоторых других хронических дерматозов (болезнь Дарье, термические ожоги, пузырчатка). Впервые заболевание было описано венгерским ученым Капоши в 1887 году. Чаще болеют дети младшего возраста. Герпетическая экзема вызывается вирусом простого герпеса чаще I типа (ВПГ-1), реже ВПГ-2. Она может возникать как при первично возникшей у ребенка герпетической инфекции, так и при ее рецидиве, что связано со снижением барьерно-защитных функций кожи у больных с АД. Источником заражения является больной герпесом, находившийся в контакте с ребенком, больным АД. Инкубационный период составляет 2–7 дней. Заболевание начинается остро, вскоре после контакта ребенка и больного простым герпесом. У пациента отмечается ухудшение общего состояния, повышение температуры до 38–40°, выраженное беспокойство, сменяющееся вялостью вплоть до полной прострации, отказом от еды. На коже, пораженной АД, появляются пузырьки и пустулы величиной от булавочной головки до горошины с пупкообразным вдавлением в центре. Содержимое пузырьков, вначале серозное, быстро становится геморрагическим. Элементы сыпи чаще локализуются на лице, шее и волосистой части головы, реже – в местах расчесов на туловище и конечностях. К моменту появления герпетических высыпаний клинические проявления АД резко уменьшаются: кожа бледнеет, прекращается мокнутие, исчезает зуд. Характерна тесная группировка элементов, вследствие чего после вскрытия пузырьков и образования геморрагических корок, лицо ребенка становится

похожим на маску. При высыхании корок легко образуются болезненные кровоточащие трещины, при снятии корок появляются эрозии. Пораженной герпетической инфекцией коже свойственна кровоточивость. После заживления на месте бывших пустулезных элементов у половины больных остаются небольшие рубчики. Заболевание протекает волнообразно, высыпания нередко появляются в несколько этапов. У некоторых больных, кроме изменений на коже, поражается слизистая оболочка полости рта и возникает афтозный стоматит. При попадании вируса на слизистую оболочку век развивается герпетический конъюнктивит и кератит. Почти у всех детей увеличиваются регионарные лимфатические узлы. В тяжелых случаях может развиваться менингоэнцефалит. Герпетическую экзему Капоши необходимо дифференцировать со стрептококковым импетиго. В неясных случаях окончательный диагноз устанавливается с помощью вирусологических исследований. С помощью определения моноклональных антител в мазке, приготовленном из содержимого везикул, можно выявить антигены вируса простого герпеса и установить его тип.

Контагиозный моллюск (Eczema molluscatum)

Является достаточно частым вирусным осложнением АД, особенно у детей первого года жизни. Высыпания часто локализуются в подмышечной и аногенитальной области, в локтевых и подколенных сгибах, представлены мелкими папулами телесного цвета 1–2 мм в диаметре с пупкообразным вдавлением в центре.

Экзема coxsackium

Заболевание было зарегистрировано в 2013 году. Экзема *coxsackium* является недавно предложенным термином для описания необычных кожных высыпаний у больных с АД, в виде везикул и эрозий. Заболевание связано с вирусом *Coxsackie A6* и реже с *Coxsackie A16*. У больных отмечается высокая лихорадка, эрозии в полости рта, боль в горле и высыпания пузырьков на ладонях и подошвах, а также в местах локализации высыпаний, характерных для АД. Экзему *coxsackium* дифференцируют с герпетической экземой Капоши. Высыпания исчезают спонтанно в среднем в течение 12 дней, но могут сохраняться в течение месяца.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

1. При наличии у пациента дерматита, во-первых, следует установить, имеется ли зуд на момент осмотра, или он отмечался в анамнезе. Если зуда нет, и не было, то диагноз атопического дерматита маловероятен и следует провести дифференциальный диагноз для установления другого заболевания (смотрите раздел дифференциальной диагностики).

2. При наличии у больного дерматитом зуда необходимо выявить наличие не менее 3-х критериев из четырех (смотрите раздел «Диагностические критерии атопического дерматита»).

3. При установленном диагнозе «атопический дерматит» необходимо выявить аллергенные и неаллергенные триггеры заболевания.

1) Для установления пищевых причинно-значимых аллергенов целесообразно использовать:

- данные анамнеза,
- результаты провокационных пищевых тестов (или элиминационно-провокационных тестов).

Данные кожных тестов и определение специфических IgE к аллергенам пищи имеют вспомогательное значение, и они обязательно должны быть подтверждены провокационными тестами.

2) При определении значения аэроаллергенов (клещи домашней пыли, тараканы, пыльца растений, перхоть животных, плесневые грибы) в поддержании хронического течения и возникновении обострений атопического дерматита следует использовать:

- данные анамнеза,
- результаты кожных тестов и определения специфических IgE к аэроаллергенам.

3) Неаллергенные триггеры атопического дерматита в основном выявляются с помощью анамнеза. Кроме того, для выявления неаллергических реакций на пищу показано проведение провокационной пищевой пробы. Установить значение химических раздражителей можно с помощью кожных аппликационных тестов.

4. При подозрении на сопутствующую атопическому дерматиту бактериальную инфекцию кожи необходимо провести исследование кожной микрофлоры, желательна с выделением культуры и определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Эти исследования проводятся при наличии у больного фебрилитета (субфебрилитета), увеличения периферических лимфатических узлов, распространенном или диффузном дерматите со множественными участками мокнутия, пиодермии, наличии очагов микробной экземы, неэффективности сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и стероидов. Когда необходимо пересмотреть ранее поставленный диагноз атопического дерматита?

У любого пациента в случае неэффективности лечения первой линии важно пересмотреть диагноз для того, чтобы быть уверенным в том, что у больного действительно имеет место атопический дерматит, а недостаточная эффективность терапии связана только с высокой степенью тяжести заболевания. В этих случаях, в первую очередь, необходимо иметь в виду наличие (или присоединение)

вторичной бактериальной или вирусной (как правило, герпетической) инфекции. Следует рассмотреть также возможность иммунодефицитного состояния, одним из проявлений которого является экзематозное поражение кожи. Необходимо оценить вероятность контактного дерматита, сопутствующего атопическому, еще раз тщательно проверить, все ли аллергенные или неаллергенные триггеры исключены.

Во всех случаях упорного течения дерматита, резистентного к лечению, при наличии глубокого уплотнения кожи, геморрагического характера высыпания, длительного мокнутия необходима консультация дерматолога для дифференциального диагноза и решения вопроса о биопсии кожи.

Литература

1. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2015; 35(1): 161–183.
2. Zhang L.Y., Tian W., Shu L. et al. Clinical Features, STAT3 Gene Mutations and Th17 Cell Analysis in Nine Children with Hyper-IgE Syndrome in Mainland China. *Scand. J. Immunol.* 2013; 78(3): 258–65.
3. Tom W.L. Eichenfield Eczematous disorders. In: Eichenfield L.F., Frieden I.J., Mathes E.F., Zaenglein A.L. *Neonatal and Infant Dermatology*. Third edition. ELSEVIER 2015: 216–232.
4. Kawasaki Y., Toyoda H., Otsuki S. et al. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90(2): 164–168.
5. Tavil B., Erdem A.Y., Azik F. et al. Successful allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in a case of Wiskott-Aldrich syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Transplant.* 2013; 17(6): E146–E148.
6. Jesenak M., Plamenova I., Plank L., Banovcin P. Wiskott-Aldrich syndrome caused by a new mutation associated with multifocal dermal juvenile xanthogranulomas. *Pediatr. Dermatol.* 2013; 30(5): 91–94.
7. McGrath J.A. Filaggrin and skin barrier defects. *Australasian Journal of Dermatology.* (2008) 49, 67–74.
8. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1315–1327.
9. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *British Journal of Dermatology.* 2009; 162: 472–477.
10. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 1155–1166.

11. Chavanas S., Bodemer C., Rochat A., Hamel-Teillac D., Ali M., Irvine A.D. et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000; 25: 141–142.
12. Fortugno P., Bresciani A., Paolini C. Proteolytic activation cascade of the Netherton syndrome – defective protein, LEKTI, in the epidermis: implications for skin homeostasis *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 2223–2232.
13. Gelmetti C.M., Grimalt R. Infantile Seborrhoeic Dermatitis In: Irvin AD, Hoeger HP, Yan AC Harper’s Textbook of Pediatric Dermatology, third edition, 2011; 35: 1–35.8.
14. Gelmetti C., Frasin A.L. Infantile seborreic dermatitis: a disappearing disease. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2008; 18: 155–156.
15. Karadag A.S., Bilgili S.G., Calka O. Acrodermatitis enteropathica in three siblings *Indian J Dermatol, Venereol Leprol.* 2013; 79 (2): 268–269.
16. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. *Israel Medical Association J.* 2011; 13(4): 258.
17. Jung A.G., Mathony U.A., Behre B., Kury S., Schmitt S. et al. Acrodermatitis enteropathica: an uncommon differential diagnosis in childhood – first description of a new sequence variant. *J Deutsch Dermatol Gesellschaft .* 2011; 9(12): 999–1002.
18. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Paediatr Drugs.* 2011; 13(2): 75–86.
19. Larralde M. Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(3): 269–272.
20. Shmidt E., Levitt J. Dermatologic infestations *International Journal of Dermatology.* 2012; 51: 131–141.
21. Nowicka D., Grywalska E. The Role of Immune Defects and Colonization of *Staphylococcus aureus* in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Analytical Cellular Pathology.* 2018; 5: 7 p.

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ. ТРИ «КИТА» ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Все позиции, изложенные выше, призваны служить обоснованием совершенно определенной стратегии терапии атопического дерматита. Нет ничего удивительного в том, что педиатр, получавший невообразимо большое количество информации о различных взглядах на генез атопического дерматита, в том числе об эндогенной его природе, воспринимает дерматит как отражение «страдания» всего организма. И это верно, если речь идет о задействованности клеток иммунной системы и вегетативных нервных окончаний, расположенных не только в коже, но и в большей части органов и тканей детского организма. В этом смысле условно можно говорить о **системности** поражения, так как вся иммунная

система является задействованной. Именно в этом смысле можно использовать и понятие «эндогенность». Зарубежные коллеги в понятие «эндогенный» вкладывают не «кишечно-дисбактериозный компонент», а тот же смысл, что и присутствующий в эндогенной астме, то есть неатопический механизм, связанный с нейромедиаторными и конституциональными особенностями организма больного, ведущими к развитию аллергического воспаления без участия реактивных антител в составе специфических IgE.

При атопическом дерматите поражается именно **кожа**, аллергическое воспаление возникает в **коже**, органом-мишенью при атопическом дерматите являются **кожные покровы**.

Существует три направления терапии, эффективность которых многократно обоснована и тщательно доказана. При этом лечение может быть успешным только тогда, когда оно проводится одновременно по всем трем направлениям. Эти направления являются общепризнанными и составляют «терапию первой линии». Перефразируя известное представление древних о Земле, покоящейся на трех китах, можно подчеркнуть, что стратегия терапии атопического дерматита держится на трех основных позициях, без учета которых добиться быстрого и серьезного успеха в достижении клинической ремиссии при атопическом дерматите не представляется возможным.

С появлением в последние годы современных активных и эффективных, но достаточно безопасных кортикостероидных препаратов, разрешенных к применению у детей, в лечении атопического дерматита отмечен реальный прогресс. Специалисты получили возможность быстро достигать клинической ремиссии и ликвидировать обострения, характерные для атопического дерматита, как для заболевания, имеющего хроническое течение. Именно достаточно высокая активность, а следовательно, эффективность новых кортикостероидов позволила ограничить длительность их применения и достаточно быстро переходить к использованию лечебно-косметических средств, поддерживающих такое состояние кожи, при котором рецидивы минимально возможны. Задача быстрой ликвидации аллергического воспаления и длительного поддержания клинической ремиссии стала решаться еще эффективнее с появлением наружных нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов кальциневрина. Появление представителей этой группы препаратов ознаменовало новый этап в лечении атопического дерматита. Свое по праву законное место стали занимать и современные средства лечебной косметики, многие из которых являются «венцом косметического производства», способные вне обострения и даже при легком воспалении привести кожу ребенка с атопическим дерматитом в состояние, близкое к коже здоровых детей, что позволяет превратить ремиссию заболевания в фактическое выздоровление.

Однако все, даже самые грамотные и обоснованные, терапевтические мероприятия по ликвидации обострения и поддержанию клинической ремиссии могут оказаться почти бесполезными, если не будут удалены аллергенные и неаллергенные триггеры заболевания.

В связи с этим три основополагающие позиции в лечении атопического дерматита мы образно обозначаем как три «кита» терапии и «терапией первой линии», подчеркивая этим, что все остальные методы являются дополнительными и не могут заменить основные позиции [1, 2, 3, 4].

1. ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ

2. НАРУЖНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

3. УСТРАНЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ОБОСТРЕНИЕ (аллергенных и неаллергенных триггеров)

Лечение, проводимое по этим трем направлениям, у больных атопическим дерматитом эффективно и достаточно, чтобы не прибегать к другим методам. Однако для лечения небольшого числа больных, у которых «терапия первой линии», по каким-либо установленным или неустановленным причинам, затруднена или недостаточно эффективна, могут использоваться и дополнительные средства, применение которых рассмотрено в соответствующем разделе Документа.

УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ КАК ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ УСЛОВИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для педиатра понятие «уход за кожей ребенка» никогда не входило в число приоритетных ввиду того, что эта позиция считалась исключительно прерогативой косметологов и в лучшем случае дерматологов, но никак не практикующих терапевтов и педиатров. В связи с этим все познания в этой области ограничивались некоторыми представлениями об обработке кожи новорожденных и детей раннего возраста с помощью детского крема или масла. Современные мамы оказываются зачастую более компетентными в выборе средств по уходу за кожей детей, заинтересованно и самостоятельно изучая диапазон лечебно-косметических кремов, гелей, шампуней, активно представляемых различными участниками косметического рынка. Однако когда родители сталкиваются с «проблемной» кожей детей, страдающих атопическим дерматитом, в набор их представлений о попытке восстановления нормального состояния кожных покровов ребенка никак не входит лечебно-косметический уход.

Существуют общие правила ухода за кожей больных атопическим дерматитом и их вариации, зависящие от фазы болезни (острой, подострой и хронической).

Общие правила:

- устранение сухости кожи и восстановление поврежденного липидного состава кожи,
- исключение воздействия на кожу раздражающих факторов.

Сегодня в арсенале врача присутствует достаточное количество увлажняющих и смягчающих лечебно-косметических средств, специально созданных для ухода за кожей больных, страдающих аллергическими дерматитами и, в первую очередь, атопическим дерматитом. Эти средства предлагаются многими зарубежными и отечественными компаниями, и умение ориентироваться в них является одним из показателей уровня грамотности практического врача. Среди средств лечебно-косметического ухода при атопическом дерматите особого внимания заслуживают высококачественные, прекрасно переносимые детьми. Педиатр должен уметь ориентироваться в арсенале этих средств и рекомендовать их в зависимости от стадии и активности процесса, индивидуальной переносимости и экономических возможностей семьи больного ребенка. Эти средства, несмотря на их многообразие, объединяет способность восстанавливать эпидермальный кожный барьер.

Для устранения сухости кожи используют различные увлажняющие и смягчающие средства. Необходимо отметить, что понятие «смягчающее средство» нельзя приравнивать к «увлажняющее» [5]. Сухость кожи при атопическом дерматите связана с нарушением ее барьерной функции, поэтому только увлажнение кожи (гидратация, насыщение водой) не восстанавливает липидный слой. С другой стороны, применения средств, только восстанавливающих жировой состав кожи, без гидратации, также недостаточно. В связи с этим обязательным условием грамотного ухода за кожей больных атопическим дерматитом является сочетание гидратации с применением смягчающих (липидо-восстанавливающих) средств. Многие современные средства сочетают в себе эти два качества, что делает их использование особенно эффективным [2, 4].

Устранение сухости и восстановление поврежденного липидного слоя кожи

Выбор средств очистки кожи при купании

Поскольку в состав большинства обычных средств гигиены входят Поверхностно-Активные Вещества (ПАВы) средней и сильной степени жесткости и они, как правило, имеют щелочную реакцию ($\text{pH} > 7$), такие средства (твердое мыло, гель для душа, пенка, шампунь) не должны применяться больными АД из-за высушивающего и делипидирующего действия. Следует использовать только специальные муссы, гели, жидкое мыло, обладающие минимальной обезжиривающей активностью, имеющие слабокислую реакцию ($\text{pH} < 7$).

Гидратация кожи

Достаточное насыщение кожи водой является чрезвычайно важной процедурой, уменьшающей сухость кожи и интенсивность ее воспаления при атопическом дерматите. Основные правила купания при АД:

1) Обеспечить достаточную влажность (около 60 %) в помещении, где проживает ребенок.

2) Большинство детей чувствуют себя лучше после купания. В этих случаях купать ребенка можно ежедневно, так как купание не только увлажняет кожу, но и улучшает проникновение в нее наружных противовоспалительных препаратов. Временное исключение из этого правила составляют пациенты с распространенной инфекцией кожи (например, гнойничковой, герпетической). В остальных случаях **запрет купания ребенка с атопическим дерматитом является недопустимым!**

3) Кратковременная длительность ванны (всего 5–10 минут) при температуре воды не выше 34 °С, с постепенным приучением ребенка к температуре воды 27–30 °С (купание в горячей воде вызывает обострение дерматита!), и использование масляных ванн (последние 2 минуты купания) направлены на предотвращение эпидермального обезвоживания. Масла для ванн являются ценным дополнением для ухода за кожей, особенно у детей. Ванны с морской солью целесообразно применять при сочетании АД с вульгарным ихтиозом [6].

4) Если купание под душем лучше переносится пациентами, можно использовать душ.

5) Водопроводную воду перед купанием отстаивать в ванне в течение 1–2 часов (для удаления хлора) с последующим подогреванием или добавлением подогретой воды до нужной температуры. Можно использовать также воду, прошедшую очистку с помощью специальных фильтров.

6) При плохом качестве водопроводной воды можно после купания обмыть кожу ребенка очищенной водой.

7) Для усиления лечебного эффекта водной процедуры и смягчения кожи во время купания добавлять в воду специальные гели-кремы для ванны. Такая ванна, кроме того, уменьшает раздражение кожи, и после завершения процедуры купания продолжает защищать кожу от раздражающих воздействий.

8) Если купание в ванне вызывает болезненные ощущения, можно применять влажный компресс (дополнительная мера для борьбы с ночным зудом кожи). Для компресса необходимо использовать только хорошо очищенную воду. Лучше всего подходит вода природных термальных источников.

9) При возможности следует поддерживать в течение дня достаточное увлажнение кожи орошением специальной водой, наиболее распространена вода термальных источников, которая в обилии представлена в аптеках. Такая вода, помимо увлажнения, оказывает противовоспалительное и противозудное действие, уменьшая тем самым повышенную реактивность кожи. Это средство незаменимо также для очистки кожи без купания (например, в острую фазу дерматита, сопровождающуюся мокнутием кожи). Существуют специальные мицелловые растворы, содержащие липиды, которые применяются для очистки кожи без делипидирования.

Влажная одежда и окклюзия

Гидратация с помощью купания или влажной одежды улучшает трансэпидермальное проникновение наружных кортикостероидных препаратов, ускоряя их терапевтический эффект. Одежда может также защищать кожу от постоянного расчесывания, что обеспечивает более быстрое заживление пораженной кожи. Влажная одежда рекомендуется для использования на серьезно пораженных или хронически измененных участках кожи, где дерматит устойчив к наружному лечению. Чрезмерное применение влажной одежды может привести к переохлаждению кожи или ее мацерации, а также к осложнению вторичной инфекцией. Использование влажной одежды или купания может также усилить сухость и образование трещин, если за этими процедурами не следует нанесение на пораженную кожу увлажняющих средств. Тем не менее лечение с использованием влажной одежды является резервом для больных, имеющих упорное течение дерматита, но оно должно проводиться при тщательном наблюдении врача.

Использование увлажняющих и смягчающих (восстанавливающих липидный барьер кожи) средств

В состав увлажняющих средств входят окклюзионные агенты, увлажнители и липиды. Окклюзионные агенты, такие как вазелин, минеральное масло, образуют пленку на поверхности кожи и препятствуют испарению воды. Увлажнители, например, глицерин, молочная кислота, мочевины, привлекают и удерживают воду. Однако у детей первых месяцев жизни использовать мочевины нежелательно. В этой возрастной группе используют глицерин и декспантенол. В эмульсиях должны содержаться также физиологические липиды, такие как холестерин, церамиды и свободные жирные кислоты в определенных соотношениях. Следует использовать только смягчающие препараты, лишенные белковых аллергенов и гаптенов (контактная аллергия), особенно у детей до 2-х лет. У детей до года необходимо отдавать предпочтение таким формам увлажняющих средств,

как эмульсии и кремы, так как мазевые формы создают часто нежелательную окклюзию и способны ускорить развитие вторичной инфекции поврежденных участков нежной кожи детей раннего возраста при ее инфицировании в результате расчесывания. Новые формы эмоленов включают в себя активные соединения, которые влияют на микробиом кожи пациентов с АД – это бактериальные лизаты – *Aquaphilus dolomite* или *Vitreoscilla filiformis*. Увлажняющие средства выпускаются в форме мази, крема или лосьона. Они не должны иметь запаха, цвета и содержать консерванты. Желательно использовать увлажняющие средства в специальных упаковках, препятствующих их инфицированию (это флаконы с насосами или специальными пробками, а не банки). Средства на мазевой основе (более жирные) можно использовать у детей с выраженным ксерозом в возрасте старше 1 года в холодное время года, но летом у всех детей с АД следует применять кремы и эмульсии (лосьоны) с высоким содержанием воды. В эмульсиях (лосьонах) более высокое содержание воды, которая может испаряться, поэтому их не рекомендуется применять у пациентов со значительным ксерозом. Местные смягчающие и увлажняющие средства наносят непосредственно после ванны или душа, когда кожа еще влажная. У маленьких детей требуется 150–200 г увлажняющих средств в неделю, у взрослых до 500 г. [7, 8].

Ряд клинических испытаний показали, что увлажняющие средства уменьшают симптомы и признаки АД, включающие зуд, эритему, трещины и лихенификацию [7]. Таким образом, увлажнители сами могут уменьшать воспаление и тяжесть состояния пациента с АД. Кроме того, их использование уменьшает количество противовоспалительных средств, необходимых при лечении АД. Эмоленты могут быть основным средством лечения детей с заболеванием легкой степени тяжести и частью лечения умеренных и тяжелых форм АД. Они также являются важным компонентом поддерживающей терапии и профилактики. Поэтому назначение эмоленов является неотъемлемой частью терапии АД и обязательно должно быть включено в комплекс терапии.

В связи с тем, что сравнительных исследований между различными увлажняющими средствами проведено недостаточно, выбор увлажняющего средства в значительной степени зависит от индивидуальных предпочтений. Идеальное средство должно быть безопасным, эффективным, недорогим.

Грамотное использование увлажняющих средств может улучшить барьерные функции кожи, уменьшить кожный зуд и сухость кожи, предотвратить обострение заболевания. Тем не менее они не должны назначаться при вторичной инфекции и на мокнущие поверхности в случае выраженного обострения кожного процесса. Нанесение на пораженные участки кожи эмолента может привести к обострению АД в связи с «рукотворным» распространением инфекционных агентов из очагов поражения на другие участки не инфицированной кожи, сама травматизация пораженной кожи при нанесении эмолента на пораженные участки приводит

к усилению зуда и возникновению обострения. В связи с этим необходимо соблюдать важное правило: на пораженные участки кожи – препарат, на чистые сухие участки кожи – эмомент. Нанесение эмомента на пораженные участки допустимо исключительно только при наличии незначительного обострения в виде гиперемии, но недопустимо при вторичном инфицировании, остром воспалении, мацерации и мокнущи.

Местное лечение всегда должно применяться на гидратированной коже, особенно при использовании терапевтических мазей. Смягчающее средство, если оно является кремом, следует наносить за 15 минут до нанесения противовоспалительной терапии, и когда это мазь, то через 15 минут после [9, 10].

Таким образом, правильный уход за кожей является ключом к успешному лечению АД. Правильное купание и увлажнение кожи приводит к нормализации эпидермального барьера, уменьшению сухости кожи и трансэпидермальной потери воды. Важным является также выбор соответствующего средства ухода за кожей в зависимости от его текстуры, так как гидрофильные средства отличаются по своей вязкости. Некоторые больные предпочитают более вязкие средства, чем требуется для других, поэтому здесь необходим индивидуальный подбор опытным путем. Мази с выраженным окклюзивным эффектом, как правило, плохо переносятся больными из-за их влияния на функцию экзокринных потовых протоков. Их использование может привести к дерматиту, связанному с задержкой потоотделения.

Постоянное применение комбинированных – увлажняющих и восстанавливающих липидный состав кожи средств является существенным компонентом в ускорении наступления ремиссии дерматита и предотвращении его манифестаций [11].

Как правильно применять увлажняющие/смягчающие средства?

Несмотря на использование самых современных средств ухода за кожей, многие пациенты или их родители не получают ожидаемого эффекта от увлажнения-смягчения кожи. Почему? Потому, что нарушается основное правило их применения: **увлажняющее/смягчающее средство необходимо наносить на кожу так часто в течение суток, как требуется у каждого конкретного ребенка, чтобы кожа не оставалась сухой «ни одной минуты».** Как правило, в первые дни требуется 5–10-кратное нанесение на кожу лечебно-косметических средств, а в последующем необходимость в частой обработке уменьшается и составляет не более 3-х раз в сутки (после сна, после купания, перед сном). Кроме того:

- увлажняющее/смягчающее средство обязательно надо применять сразу же после купания, соблюдая правило 3-х минут – после купания кожу промокнуть полотенцем (не вытирать досуха!) и на влажную, еще не

подсохшую кожу, особенно на участки повышенной сухости, в течение 3-х минут после купания, не выходя из ванны, нанести смягчающее/увлажняющее средство;

- существуют средства, содержащие физиологические липидные смеси, которые добавляют в воду при купании. После купания защитная пленка такого средства остается на коже пациента, поэтому после принятия ванны тщательно ополаскивать кожу не требуется. Не требуется применять и увлажняющее/смягчающее средство, поскольку пленка от физиологической липидной смеси, остающаяся после купания продолжает оказывать увлажняющий и смягчающий эффекты.

Уход за кожей волосистой части головы и волосами

При атопическом дерматите нередко поражается и кожа волосистой части головы. Поражение, как правило, носит ограниченный характер и, кроме характерных признаков воспаления, кожа пораженных участков отличается повышенной сухостью со скоплением мелких отрубевидных чешуек. При прогрессировании процесса развивается себорея волосистой части головы, нередко сопутствующая атопическому дерматиту и сопровождающаяся образованием перхоти. Для мытья головы в таких случаях недопустимо использовать шампуни, имеющие высокие значения pH. У здоровых людей поверхность кожи имеет слабо кислую реакцию, неблагоприятную для роста бактерий и грибов, и составляет 5,5 единиц. При мытье щелочными шампунями значение pH кожи временно повышается, сдвигаясь в сторону щелочной реакции, что приводит к повреждению защитного слоя кожи, ее пересушиванию с появлением трещин. Для мытья головы лучше использовать шампуни, значение pH которых приближается к значению pH нормальной кожи. Для ухода за волосами больных с атопическим дерматитом при сухой и гиперчувствительной коже головы разработаны специальные лечебные и профилактические шампуни. Уход за волосами включает две фазы.

Фаза лечения предусматривает использование лечебного шампуня в течение 6 недель. Кратность применения – 2 раза в неделю. Шампунь наносится на влажные волосы, затем смывается. Во время мытья наносятся две аппликации шампуня и лечебное воздействие оказывает вторая аппликация, продолжительность которой составляет 3 минуты (после второго нанесения пациенту или его родителям рекомендуется считать вслух до 180, чтобы выдержать необходимое время для оказания лечебного эффекта).

Фаза чередования предусматривает использование лечебного шампуня и профилактического (поддерживающего) шампуня, предназначенного для сохранения достигнутых результатов лечения.

Исключение (ограничение) воздействия на кожу раздражающих факторов

Учитывая повышенную чувствительность кожи больных атопическим дерматитом, необходимо рекомендовать пациентам следующие основные правила:

1. Следует избегать применения обычного мыла, моющих средств, ношения грубой одежды, перегревания и охлаждения кожи.

2. Должны проводиться основные мероприятия для снижения травматизации кожи, вызываемой расчесыванием. Помогают уменьшить зуд мягкие постельные принадлежности и одежда из хлопчатобумажной ткани, шелка, микрофибры, вискозы. Многие пациенты предпочитают спать в таком белье, так как при обнажении кожи у них возникает (или усиливается) зуд.

3. У маленьких детей для уменьшения расчесывания кожи, особенно во время сна, можно использовать перчатки и носки. Для уменьшения травматизации кожи при расчесывании ногти на пальцах следует стричь коротко, но очень осторожно, не повреждая окружающих тканей. Имеет смысл обрабатывать область подушечек пальцев вблизи ногтей дезинфицирующими средствами.

Уход за кожей в зависимости от фазы атопического дерматита

В острую и подострую фазу дерматита при наличии мокнутия кожи:

- показано применение влажно-высыхающих повязок, примочек, орошений термальной водой;
- пораженные участки кожи следует своевременно очищать от гноя, корок, чешуек, при этом производить это нужно крайне аккуратно, тампонами с дезинфицирующими растворами, избегая травматизации кожи;
- вопреки распространенному мнению, купание детей в эту фазу дерматита не противопоказано, если соблюдаются все правила купания, описанные в соответствующем разделе;
- если купание по каким-то причинам невозможно, в этой фазе дерматита можно применять очистку кожи специальными мицеллярными растворами, а во многих случаях очистка мицеллярными растворами даже более предпочтительна, чем купание;
- использование кремов и мазей в этой фазе атопического дерматита не показано, так как их применение может спровоцировать мокнутие.

В острую и подострую фазу дерматита без мокнутия кожи:

- ежедневное купание с последующим использованием кремов с ненасыщенной текстурой;

- из средств ухода за кожей предпочтение отдается орошениям термальной водой, использованию эмульсий предпочитается специальное мыло, гель, мусс.

В хронической фазе атопического дерматита:

- основным является применение достаточного количества увлажняющих и, главным образом, смягчающих средств;
- обязательным является нанесение увлажняющих/смягчающих средств после купания;
- некоторым больным, имеющим выраженную сухость кожи, можно рекомендовать неоднократную ванну (душ) в течение дня для усиления гидратации кожи с последующим обязательным нанесением на нее увлажняющих/смягчающих средств.

Ключевые положения раздела:

1. Кожа больных атопическим дерматитом характеризуется повышенной сухостью и чувствительностью к раздражающим факторам, что связано с дефектом защитного липидного слоя кожи.

2. Для коррекции нарушенного состояния липидного состава кожи необходим постоянный уход за ней как в периоды обострения, так и ремиссии заболевания.

3. Уход за кожей больных атопическим дерматитом включает адекватное, индивидуальное для каждого пациента, сочетание гидратации кожи с использованием наружных косметических и лечебно-косметических средств.

4. Для ухода за кожей большинства больных атопическим дерматитом наиболее целесообразно применение лечебно-косметических средств, сочетающих в себе увлажняющие и смягчающие компоненты.

5. Среди средств лечебной косметики, предназначенных для восполнения дефектов липидного состава кожи, следует предпочесть содержащие физиологические липидные смеси (церамиды, ненасыщенные жирные кислоты, холестерол).

6. Всем больным при составлении индивидуального плана ухода за кожей необходимо предусмотреть рекомендации по ограничению воздействия на кожу раздражающих факторов.

НАРУЖНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Основой атопического дерматита является аллергическое воспаление кожи. В его возникновении и поддержании играет роль множество факторов как аллергенного, так и неаллергенного свойства. К ним относятся сухость кожи, ее повышенная чувствительность к раздражителям, иммунологические нарушения,

аллергическая реакция немедленного и замедленного типа, инфекция и другие механизмы, описанные в Документе. Несмотря на разнообразную этиологию и клинические симптомы, микроскопическая картина воспаления кожи при атопическом дерматите практически не зависит от сочетания этих «причинных» факторов. Морфология высыпания, клеточный состав воспалительного инфильтрата, цитокиновый профиль его клеток существенно не различаются у пациентов с «иммунной» или «неиммунной» формами болезни. Таким образом, выделение различных вариантов атопического дерматита имеет смысл и для профилактики обострений, выявления и устранения причинно-значимых факторов. Что касается непосредственно лечения, то всем больным атопическим дерматитом необходима противовоспалительная наружная терапия, характер которой должен определяться активностью воспаления кожи и его симптомами, но не причинами, вызывающими это воспаление. Иными словами – применение противовоспалительных средств наружного действия является основным методом терапии с атопическим дерматитом в обострении заболевания, независимо от активности его клинических проявлений и причин возникновения.

Об арсенале противовоспалительных средств

В настоящее время возможности наружной противовоспалительной терапии атопического дерматита у детей значительно расширились по сравнению с предыдущим 10-летним периодом. Это связано как с появлением новых препаратов, так и с получением новой доказательной информации об эффективности и безопасности средств наружного применения, о которых было известно ранее. До конца 90-х годов возможности наружной противовоспалительной терапии были ограничены следующими моментами:

- стойкой кортикостероидофобией, связанной с тем, что отдельные врачи использовали у детей фторированные кортикостероиды, бесконтрольное применение которых вело к побочным эффектам и дискредитации лечения кортикостероидами;
- неподготовленностью в вопросах аллергологии-иммунологии терапевтов и педиатров, относящих атопический дерматит к исключительно дерматологической проблематике;
- ограниченностью арсенала и незнанием наружных кортикостероидных средств, разрешенных к применению у детей;
- неоправданное отнесение наружных противовоспалительных средств, в том числе глюкокортикостероидов, к чисто симптоматическим препаратам, включаемым в терапию только при невозможности достичь ремиссии с помощью применения традиционных сложных прописей (мазей, болтушек,

кремов, примочек), назначения ферментов, бактериальных препаратов и других ничем не обоснованных методов терапии.

Эффективность применения глюкокортикостероидов наружного применения при атопическом дерматите доказана многолетней практикой и многочисленными контролируруемыми исследованиями. Важным моментом в развитии возможностей обоснованной наружной терапии атопического дерматита у детей стало появление в России в конце 90-х годов кортикостероидного препарата наружного применения, разрешенного у детей с 6-месячного возраста – метилпреднизолона ацепоната. Появление этого препарата ознаменовало начало преодоления стойкой кортикостероидофобии среди педиатров. Все кортикостероиды, каждый из которых имеет свои особенности и возможности, такие как метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират, мометазона фуроат, алклометазона дипропионат стали применяться шире и активнее. Однако возможности выбора формы препарата были ограничены, в связи с этим – важным этапом в развитии наружной глюкокортикостероидной терапии явилось появление нескольких форм препаратов (эмульсия, крем, мазь, жирная мазь), позволившие педиатру легко «маневрировать» в выборе терапии не только у детей старших возрастных групп, но и у детей раннего возраста.

Самым последним достижением в этой области явилось появление в России в 2003 году нестероидного противовоспалительного препарата, относящегося к группе ингибиторов кальциневрина, – пимекролимуса. Немного позже в практику вошел препарат этой же группы – такролимус. Эти препараты прекрасно дополняют глюкокортикостероиды в наружной терапии атопического дерматита, а порой, при легких формах, и даже в отдельных случаях, при среднетяжелых формах, принимают «эстафету» ликвидации активности аллергического воспаления, а самое главное, позволяют длительно поддерживать ремиссию заболевания.

Среди наружных противовоспалительных средств хорошо известны также препараты на основе активированного цинк пиритиона, эффективность которого для лечения больных атопическим дерматитом установлена рядом авторитетных специалистов. Несмотря на то что исследования их эффективности и безопасности не были проведены слепым, плацебо-контролируемым методом, длительный опыт его применения в дерматологии и большое число научных публикаций свидетельствуют о достаточно высокой эффективности этих препаратов при наружной терапии детей с атопическим дерматитом как одной из дополнительных возможностей в выборе противовоспалительных препаратов дерматологом, аллергологом-иммунологом и педиатром.

К группе противовоспалительных средств условно можно отнести антибактериальные и противогрибковые препараты, поскольку они не обладают прямым противовоспалительным действием. Они используются

как самостоятельно, так и в двойном (глюкокортикостероид и антибиотик или глюкокортикостероид и противогрибковое средство), а также в тройном сочетании с глюкокортикостероидом (глюкокортикостероид, антибиотик, противогрибковое средство), что более актуально, учитывая быстрое присоединение обоих инфекционных компонентов у многих пациентов с АД. Эти препараты представлены различными официальными кремами и мазями. Учитывая тот факт, что присоединение инфекции к аллергическому воспалительному процессу в коже происходит очень быстро, клиницисты часто вынуждены начинать терапию именно с этих комбинированных препаратов, переходя затем к «чистому» кортикостероиду. Противовоспалительным действием обладают также так называемые традиционные средства комбинированного действия. К ним относятся: препараты АСД III фракции, серы, дегтя, нафталанской нефти, окиси цинка, салициловой кислоты, дерматола, ихтиола. Указанные традиционные наружные средства ранее широко использовались в практике для лечения в основном детей с хронической и подострой стадией дерматита, однако в настоящее время они применяются все реже. Это связано с тем, что противовоспалительная активность традиционных препаратов несравнимо ниже, чем современных противовоспалительных средств наружного применения, большинство из них имеет резкий запах, загрязняет одежду. Кроме того, прописи традиционных средств необходимо заказывать в аптеке, на что уходит время, а большинство современных аптек просто прекратили их готовить за ненадобностью. Таким образом, единственным преимуществом составленных по заказу традиционных наружных противовоспалительных средств является возможность изменять рецептуру. В остальном они существенно проигрывают официальным противовоспалительным препаратам. Вместе с тем традиционные наружные средства, предназначенные для лечения детей с дерматитом в острой стадии, не потеряли своего значения и в настоящее время. К ним относятся жидкие формы наружных антисептиков и препаратов комбинированного действия (жидкость Кастеллани, Фукорцин, препараты, содержащие салициловую кислоту и другие). Эти средства используют исключительно в острый период в качестве обеззараживающих и дезинфицирующих средств, в особенности при вторичном инфицировании и мокнущих очагах поражения.

Особую группу наружных средств, применяемых при лечении детей с атопическим дерматитом, составляют так называемые средства лечебной косметики (космецевтики). В отличие от увлажняющих/смягчающих препаратов, они содержат добавки, например, экстрактов растений, соли меди, цинка. По своей противовоспалительной активности они существенно уступают официальным наружным противовоспалительным препаратам, поэтому применяются в основном для профилактики обострений у детей с различными особенностями кожи. К этим особенностям можно отнести повышенную

чувствительность (гиперчувствительность) кожи, склонность к рецидивирующей инфекции, себорею. Информацию о применении этих средств можно получить в разделе «Профилактика обострений» настоящего Документа.

Какие кортикостероиды использовать при атопическом дерматите у детей: методика применения и практические советы

Основой противовоспалительного эффекта глюкокортикостероидов является подавление активности генов клеток, участвующих в воспалении. Это воздействие кортикостероидов распространяется как на клетки, находящиеся в коже, так и мигрирующие в нее под влиянием хемотаксических факторов, вырабатываемых в очаге воспаления [12]. Этот универсальный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов обуславливает мощную противовоспалительную активность и определяет эффективность наружной стероидной терапии, которая неоспоримо доказана при лечении как острых, так и хронических аллергических заболеваний кожи. Вместе с тем существует ряд факторов, которые определяют эффективность и безопасность применения наружных кортикостероидов. Эти факторы нередко остаются вне поля зрения лечащего врача, что может приводить как к недостаточно активному лечению, так и возникновению побочных эффектов. Оценка эффективности и безопасности наружных кортикостероидов имеет наибольшее значение в педиатрической практике. Почему? У детей кожа имеет анатомические и физиологические особенности, которые предрасполагают к возникновению побочных эффектов наружной кортикостероидной терапии. Основными из них являются: нежный и рыхлый эпидермис, большое количество поверхностно расположенных кровеносных сосудов, повышенная проницаемость сосудистого эндотелия. В связи с этими особенностями кожа детей, по сравнению с кожей взрослых, более чувствительна к воздействию кортикостероидов: препараты в большем количестве всасываются в кровоток, что увеличивает возможность повышения их концентрации в крови, повышается опасность развития местных побочных эффектов, связанных с угнетением кортикостероидами синтеза коллагена и эластина в коже, митоза клеток [13, 14]. Отсюда вывод – не все существующие препараты глюкокортикостероидов для наружной терапии, даже с успехом применяющиеся у взрослых пациентов, целесообразно использовать у детей. Это не означает, что существуют «плохие» и «хорошие» препараты, просто каждый из них имеет свою нишу в лечении различных воспалительных заболеваний кожи. На сегодняшний день созданы и прошли контролируемые клинические испытания в педиатрической практике наружные глюкокортикостероиды «повышенной безопасности». К ним относятся: метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират, мометазона

фуроат, алклометазона дипропионат. Именно эти препараты в первую очередь рекомендуются для лечения детей с атопическим дерматитом.

Кратко о свойствах и особенностях клинического применения современных наружных кортикостероидов

Метилпреднизолона ацепонат

Первая особенность препарата – высокая липофильность, за счет чего метилпреднизолона ацепонат быстро в значительном количестве проникает через мембраны клеток кожи. Вторая особенность – в исходной форме (метилпреднизолона ацепонат) препарат малоактивен и слабо связывается с кортикостероидными рецепторами клеток. Это снижает степень нежелательного влияния препарата на клетки кожи, не участвующие в развитии воспаления. Вместе с тем метилпреднизолона ацепонат относится к препаратам сильной противовоспалительной активности, так как, достигая очага воспаления, под влиянием ферментов эстераз метилпреднизолона ацепонат превращается в метилпреднизолона 17-пропионат, очень активный метаболит, связь которого со стероидными рецепторами выше, чем у гидрокортизона в 6 раз. Таким образом, изначально малоактивный препарат, не оказывая существенного антипролиферативного действия на клетки непораженной кожи, начинает проявлять сильное противовоспалительное действие, главным образом, в очаге воспаления за счет образования активного метаболита. Этот метаболит, попадая в кровоток, быстро связывается с транспортным белком (транскортином) и инактивируется в печени, поэтому время его существования в свободном виде в крови и, соответственно, системное побочное действие минимально. Таким образом, метилпреднизолона ацепонат, обладая сильным противовоспалительным эффектом даже при однократном за сутки нанесении на кожу, оказывает минимальное местное и системное побочное действие. Применять метилпреднизолона ацепонат можно длительно (у детей до 1 месяца непрерывно), начиная с 4-месячного возраста, нанося препарат на любые области поражения кожи, в том числе складки кожи, лицо. Для получения выраженного противовоспалительного эффекта достаточно однократного применения препарата в течение суток.

Имеется 4 лекарственных формы метилпреднизолона ацепоната: эмульсия, крем, мазь и жирная мазь.

Алклометазона дипропионат

Является высоколипофильным соединением, поэтому легко и быстро проникает через роговой слой в дерму, где происходит метаболизм препарата. Особенностью химической структуры алклометазона дипропионата является

наличие одного атома хлора (в положении С7а, в отличие от всех других наружных кортикостероидов), который обеспечивает высокую липофильность молекулы и хорошее проникновение препарата в очаг воспаления. Особенности строения алклометазона определяют его способность к быстрому образованию активных метаболитов в дерме, которые обладают значительно более высоким сродством к стероидным рецепторам клеток кожи, чем исходное вещество, и обеспечивают хорошую противовоспалительную активность. В то же время метаболиты, образующиеся в результате превращений алклометазона, не оказывают значимого катаболического действия в тканях кожи, что определяет отсутствие атрофогенного эффекта у алклометазона дипропионата при его применении в соответствии с инструкцией. Благодаря указанным уникальным характеристикам структуры молекулы, при соблюдении рекомендаций по применению, он лишен способности вызывать атрофию кожи и другие значимые нежелательные эффекты и не оказывает влияния на уровень эндогенного кортизола крови, то есть не вызывает местных и системных побочных эффектов даже при длительном применении. Алклометазона дипропионат относится к наружным глюкокортикостероидам с умеренной активностью, но в практике его местная противовоспалительная активность сопоставима с сильными кортикостероидами. Особенности практического применения препарата являются: возможность его использования у детей начиная с 6-месячного возраста; препарат можно наносить на любые чувствительные участки кожи (в т.ч. на лицо и кожные складки); возможно использование препарата на обширных площадях пораженной кожи. Алклометазона дипропионат может применяться от 1 до 3 раз в сутки, в зависимости от стадии и формы заболевания.

Лекарственными формами являются: крем и мазь в различных упаковках (по 20 и 40 г).

Гидрокортизона 17-бутират

Остаток масляной кислоты (бутират) существенно увеличивает не только способность гидрокортизона проникать через роговой слой кожи, то есть повышает его липофильность, но и обеспечивает высокую противовоспалительную активность. Таким образом, этот препарат обладает быстро наступающим противовоспалительным и вазоконстрикторным действием, активно подавляя воспалительную реакцию и симптомы атопического дерматита. Существует ничем не обоснованное мнение, что гидрокортизона 17-бутират, якобы являясь «всего лишь производным» гидрокортизона, представляет собой, как и гидрокортизон, малоактивный наружный кортикостероид. Необоснованность такого представления опровергается результатами многочисленных исследований, в которых установлена высокая противовоспалительная активность гидрокортизона 17-бутирата (существенно превышающая

гидрокортизон и сопоставимая с бетаметазона валератом), кроме того, по Европейской классификации гидрокортизона 17-бутират относится к сильному классу. Вместе с тем гидрокортизона 17-бутират обладает местной и системной безопасностью, сравнимой с гидрокортизоном – самым безопасным наружным глюкокортикостероидом. Это связано с тем, что при абсорбции он метаболизируется эстеразами до гидрокортизона и неактивной масляной кислоты. Гидрокортизон метаболизируется наиболее быстро из всех существующих кортикостероидов, что делает минимальным риск системных побочных эффектов. Такие свойства препарата объясняют уникальный баланс его эффективности и безопасности. Он применяется для лечения атопического дерматита любой локализации (включая кожу лица, складки) у детей начиная с 6-месячного возраста. Наносится на кожу 1–3 раза в день. Может применяться длительно, однако недельная доза в обычных случаях не должна превышать 30–60 г (в зависимости от возраста).

Лекарственные формы: мазь, крем, эмульсия, липокрем.

Мометазона фууроат

Особенностью является его большая активность по сравнению с другими кортикостероидами аналогичной группы. Данный препарат имеет низкий системный эффект и высокую безопасность в отношении как местных, так и системных побочных эффектов. Эти свойства мометазона фууроата, прежде всего, обусловлены структурой его молекулы, имеющей группу хлора в 9 и 21 позиции и боковую цепь фууроата. Мометазона фууроат – препарат высокой противовоспалительной активности. В последнее время появились результаты исследований, согласно которым высокая скорость развития терапевтического эффекта, местная и системная безопасность мометазона фууроата в значительной степени определяются так называемым внегеномным механизмом его действия. Сутью этого механизма является подавление синтеза провоспалительных медиаторов не путем воздействия на ДНК клетки (что параллельно приводит к торможению митоза, синтеза коллагена и местным побочным эффектам), а угнетением факторов транскрипции «воспалительных» генов. Препарат можно наносить на кожу не только туловища и конечностей, но и на лицо, складки. Достаточно однократного в течение суток применения препарата длительностью до 3-х недель.

Используется у детей начиная с 2-летнего возраста.

Лекарственные формы: лосьон, мазь, крем.

**Методика применения наружных глюкокортикостероидов:
традиционные и новые принципы**

Внедрение новых глюкокортикостероидов в практику дало возможность пересмотреть давно установившиеся, «традиционные» правила наружной глюкокортикостероидной терапии, хотя многие врачи по инерции или в силу недостаточной осведомленности продолжают ими пользоваться.

Основными из этих традиционных правил являлись:

- стремление при лечении детей не применять наружные кортикостероиды;
- если использовать наружные кортикостероиды, то только в период выраженного обострения атопического дерматита;
- ограничить длительность такого лечения несколькими днями;
- не применять высокоактивные глюкокортикостероиды для лечения детей, особенно раннего возраста;
- не наносить глюкокортикостероиды на кожу лица и складок;
- наносить кортикостероидные препараты только на наиболее пораженные участки кожи;
- исключить длительное применение кортикостероидов.

Перечисленные принципы наружного использования глюкокортикостероидов действительно были необходимы в то время, когда для лечения детей с атопическим дерматитом использовали активные фторированные препараты, вызывающие у детей при длительном использовании местные и даже системные побочные эффекты. Но теперь, с появлением новых препаратов, ситуация коренным образом изменилась, и это позволило скорректировать указанные принципы для повышения эффективности лечения при сохранении его безопасности.

Традиционные правила наружной терапии глюкокортикостероидами 70-х – 80-х годов прошлого века не отвечали современным представлениям о механизмах развития аллергического воспаления кожи при атопическом дерматите, в особенности установленные в последние 20–25 лет. Во-первых, атопический дерматит является хроническим заболеванием и, соответственно, требует длительного лечения. «Старые» правила предлагали ограничить активное наружное лечение дерматита несколькими днями, далее предлагая использовать традиционные нестероидные противовоспалительные средства на основе дегтя, нафталанской нефти, АСД III фракции и т.д. Вместе с тем их противовоспалительная активность существенно ниже, а замена активных противовоспалительных препаратов малоактивными очевидно приводит к обострениям, удлинению времени лечения, и, что хуже всего, при этом у большинства детей не достигается полная ремиссия заболевания. Аналогичная ситуация существовала ранее с

терапией другого аллергического заболевания – бронхиальной астмы до тех пор, пока не был принят на вооружение следующий принцип противовоспалительной терапии: лечение ингаляционными кортикостероидами продолжать до наступления полной клинической ремиссии. Результат при этом не замедлил сказаться: ремиссии стали достигаться быстрее и у большего числа пациентов и существенно удлинились.

Таким образом, с появлением современных наружных глюкокортикостероидов стало возможным:

- наносить активные противовоспалительные наружные препараты на любые участки пораженной кожи (в том числе область лица и кожных складок*);
- применять активное противовоспалительное лечение детям раннего возраста;
- проводить эффективное лечение длительно, до полного исчезновения симптомов дерматита.

**Никакие наружные глюкокортикостероиды для кожного применения нельзя наносить на кожу век и в непосредственной близости от глаз, так как это может привести к развитию глаукомы или катаракты.*

Ингибиторы кальциневрина

Альтернативными нестероидными средствами при лечении АД являются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). ТИК включают пимекролимус в форме 1 % крема и такролимус в форме 0,03 % и 0,1 % мази. Эти препараты были одобрены FDA для лечения АД в 2000 и 2001 годах соответственно [4]. ТИК представляют собой противовоспалительные препараты с липофильной структурой, которые действуют путем ингибирования кальциневринфосфатазы, что нарушает активацию Т-клеток и тучных клеток, а также транскрипцию и высвобождение провоспалительных цитокинов. Было показано, что в дополнение к их противовоспалительным эффектам оба ТИК оказывают положительное влияние на эпидермальный барьер. Kullönen и его коллеги сообщили, что нанесение на кожу 0,1 % такролимуса привело к значительному увеличению синтеза коллагена и к уменьшению ее атрофии в результате предыдущего использования кортикостероидов [15]. Эти эффекты обеспечивают безопасную альтернативу ТКС, особенно при лечении чувствительных участков кожи, таких как лицо и шея [4, 6, 16].

В марте 2006 года FDA объявило о возможности побочного действия пимекролимуса и такролимуса. В уведомлении рекомендовалось использовать ТИК только после отказа от других методов лечения из-за потенциального увеличения риска злокачественных новообразований, в том числе лимфомы кожи. Кроме того, FDA также опубликовала рекомендации по лечению, которые

включают использование препаратов краткосрочными или прерывистыми курсами у детей старше 2-х лет и только у лиц без иммунодефицитных состояний. Это предупреждение было основано на теоретическом увеличении риска злокачественности, включая лимфому. До того времени как стали применять при АД местно, пероральный и внутривенный такролимус использовался для подавления иммунной системы у пациентов, перенесших трансплантацию органов. Появление злокачественных новообразований было связано с пероральным приемом такролимуса при его системном применении в высоких концентрациях. Независимые эксперты, изучавшие эти случаи, не обнаружили причинно-следственной связи между местным использованием ТИК и злокачественными новообразованиями. Частота зарегистрированной лимфомы у пациентов, получивших лечение такролимусом, ниже, чем ожидаемая частота в контроле. В проведенных метаанализах и в 10-летнем выборочном реестре для детей с АД по состоянию на май 2014 года не наблюдалось никакого повышенного риска развития злокачественных новообразований [17, 18, 19].

Пимекролимус представляет собой 33-эпи-хлоропроизводное аскорминового макролактама, которое связывается с рецептором макрофилина-12, блокируя кальциевый каскад активации, обычно опосредуемый кальциневрином. В настоящее время пимекролимус показан как терапия второй линии для краткосрочного или непрерывного использования при лечении АД легкой или умеренной степени тяжести у пациентов старше 3-х месяцев. Клинические испытания показали, что пимекролимус эффективен в лечении АД. Он значительно увеличивает время между обострениями и уменьшает количество дней, требующих топических кортикостероидов. Было показано, что уже через 48 часов после начала лечения зуд значительно снижается. Пятилетнее наблюдение за детьми с АД, подтверждает эффективность и безопасность долгосрочного лечения пимекролимусом. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, доказывают безопасность и эффективность препарата. Пимекролимус применяется как вторая линия терапии при легком и среднетяжелом течении АД, когда терапия топическими кортикостероидами оказалась неэффективной или противопоказана. Многочисленные исследования показали безопасность и эффективность применения этого препарата [2, 4, 6, 19].

Такролимус представляет собой молекулу макролида, которая связывается с белком FKBP-12 и ингибирует нормальную активацию кальциневринфосфатазы. Это приводит к снижению продуцирования провоспалительных цитокинов и снижению активности Т-лимфоцитов. Такролимус был выделен из бактериального штамма *Streptomyces tsukubaensis*, выпускается в форме мази 0,03 % и 0,1 % для краткосрочного и прерывистого лечения АД средней и тяжелой степени у взрослых и детей старше 2-х лет. Клинические испытания показали, что обе концентрации такролимуса безопасны и эффективны при лечении АД для

краткосрочного и долгосрочного использования, в том числе в чувствительных областях кожи, таких как лицо и шея [15].

Такролимус имеет ряд противопоказаний, в числе которых отмечается гиперчувствительность к самому препарату и входящим в него вспомогательным веществам. Мазь нельзя применять пациентам с врожденным и приобретенным иммунодефицитом и больным с синдромом Нетертона, при котором имеются выраженные нарушения эпидермального барьера, что повышает риск системной абсорбции. В течение 2-х часов после нанесения препарата увлажняющие средства не должны применяться.

Такролимус применяется в виде 0,03 % мази у детей старше 2 лет и в виде 0,1 % мази у пациентов старше 16 лет при тяжелых и среднетяжелых формах АД 2 раза в день. Он не вызывает атрофии кожи и может быть успешно использован при локализации поражения на лице, в том числе области рта и вокруг глаз. Во время применения мази необходимо избегать УФО.

Практические советы

1. Лечение наружными глюкокортикостероидами является наиболее эффективным методом терапии детей с атопическим дерматитом. Отказ от этого активного противовоспалительного лечения отдалает, а порой и исключает наступление ремиссии заболевания.

2. Современные глюкокортикостероиды для наружного применения можно использовать, нанося их на любые участки пораженной кожи, за исключением областей век непосредственно вокруг глаз.

3. Терапию наружными кортикостероидами следует проводить до наступления полной ремиссии заболевания. Нельзя ограничивать наружное применение современных глюкокортикостероидов только использованием их в острой стадии заболевания. При этом следует ориентироваться на разрешенную инструкцией по применению препарата максимальную длительность лечения. Во всех случаях она не должна превышать одного месяца при ежедневном его использовании (при строгом соблюдении рекомендаций по применению).

5. Никогда не следует превышать разрешенные инструкцией по применению дозу препарата (частоту нанесения на кожу) и возраст применения.

Противопоказаниями к применению наружных кортикостероидов являются [20]:

- туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата;
- вирусные заболевания, в том числе простой герпес, ветряная оспа, опоясывающий лишай в области нанесения препарата;
- кожные реакции на вакцинацию в области нанесения препарата;

- наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Грамотное использование лекарственных форм наружных противовоспалительных препаратов

При назначении наружного противовоспалительного лечения ребенку с атопическим дерматитом перед врачом стоят следующие задачи:

1. Выбрать противовоспалительный препарат в зависимости от стадии атопического дерматита и тяжести клинических проявлений.
2. Выбрать его лекарственную форму.
3. Определить частоту использования лекарственного средства.
4. Выбрать схему сочетания наружного противовоспалительного препарата и увлажняющих/смягчающих средств ухода за кожей.
5. Предварительно проверить переносимость медикамента.

Решение этих задач следующее:

1. Выбор препарата для основной наружной противовоспалительной терапии

Основная (базисная) противовоспалительная наружная терапия проводится с использованием 2-х классов наружных противовоспалительных средств: наружные глюкокортикостероиды и ингибитор кальциневрина – пимекролимус или такролимус. Существуют определенные рамки их применения, которых следует придерживаться в практической работе:

1). При выборе наружного глюкокортикостероидного препарата для лечения детей с атопическим дерматитом в первую очередь рекомендуются метилпреднизолона ацепонат, гидрокортизона бутират, мометазона фураат, алклометазона дипропионат.

2). При наличии у пациента тяжелого атопического дерматита, независимо от того, имеется ли острая, хроническая или подострая стадия заболевания, в терапию всегда включается наружный глюкокортикостероид.

3). При легком и среднетяжелом атопическом дерматите противовоспалительное лечение можно проводить как наружными глюкокортикостероидами, так и препаратами ингибиторами кальциневрина. Выбор препарата определяется стадией заболевания и проводившимся ранее лечением, исходя из следующего алгоритма (таблица 6):

Таблица 6

Выбор препарата для наружной противовоспалительной терапии

Стадия заболевания	Выбор нГКС* или ТИК**
Острая (обострение возникло на фоне «чистой» кожи)	нГКС или ТИК → при отсутствии эффекта в течение 5 дней – ГКС
Подострая (обострение появилось на фоне хронического течения дерматита). При этом обострение возникло: у ребенка, не получавшего в данный момент лечения нГКС или ТИК	нГКС или ТИК → при отсутствии эффекта в течение 5 дней – нГКС
на фоне лечения ТИК	нГКС
на фоне лечения нГКС	нГКС
Хроническая При этом ребенок в ближайшее к осмотру время: не получал лечения нГКС или ТИК	нГКС или ТИК → при отсутствии эффекта в течение 5 дней – нГКС
получал лечение нГКС	Продолжить нГКС (и рассмотреть другие виды терапии и элиминации триггеров, т.к. в такой ситуации течение дерматита считается тяжелым)
получал лечение ТИК	нГКС

* нГКС – наружный глюкокортикостероид

** ТИК – ингибитор кальциневрина

4). Во всех случаях противовоспалительное лечение должно проводиться до исчезновения всех симптомов атопического дерматита и в первую очередь зуда. При этом следует руководствоваться следующими положениями:

а. Если при лечении нГКС наблюдается «стабилизация» симптомов дерматита, то есть в течение нескольких дней не отмечается положительной динамики, есть два варианта дальнейшей терапии. Первый – отменить нГКС и перейти на поддерживающее длительное лечение препаратом ТИК. При отсутствии ухудшения состояния такое лечение можно проводить неопределенно долго, так как срок применения ТИК не ограничен. Второй – продолжить применение наружного нГКС прерывистым курсом (например, 2 раза в неделю).

б. Периода для достижения полной ремиссии атопического дерматита у некоторых пациентов, в течение которого разрешено использовать нГКС, может оказаться недостаточно (как правило, он составляет не более 1 месяца). Этот

срок превышать нельзя. По истечении разрешенного времени использования наружного кортикостероида его следует заменить ТИК, лечение которым можно проводить длительно без ограничения, до достижения ремиссии.

5). При возникновении тяжелого обострения атопического дерматита необходимо как можно раньше назначить лечение нГКС.

2. Выбор из числа дополнительных препаратов для противовоспалительной терапии атопического дерматита

Применение «традиционных» препаратов

Различные прописи наружных препаратов на основе АСД III фракции, серы, дегтя, нафталанской нефти, ихтиола, окиси цинка не могут рассматриваться как альтернатива базисной противовоспалительной терапии. Это связано с тем, что их противовоспалительный эффект существенно ниже, практически все они имеют резкий или неприятный запах, загрязняют одежду и постельное белье пациента. Эти средства могут применяться в случаях, когда использование нГКС и ТИК невозможно из-за отказа родителей или местных побочных реакций. Поскольку такая ситуация является редкой, то в настоящем Документе не рассматриваются хорошо известные и легко доступные прописи этих средств, так же как и методика их использования.

Применение препарата активированного цинк пиритиона (АЦП)

Препарат обладает высокой противовоспалительной активностью и, помимо этого, противомикробным и противогрибковым действием. Данный препарат прошел соответствующую сертификацию и разрешен к применению у детей начиная с 1-го года жизни. АЦП как нестероидный препарат рассматривается в практическом смысле как альтернатива базисным противовоспалительным препаратам. В сравнении с традиционными наружными средствами он имеет явные преимущества, так как обладает более высокой противовоспалительной активностью и несравненно лучшими органолептическими качествами. АЦП содержит активированный цинк пиритион, представляющий собой комплексное соединение цинка, в котором он находится в ионном виде и при попадании в организм легко проникает в клетки. Роль цинка в нормализации различных нарушений при кожных заболеваниях хорошо известна, однако в традиционных дерматологических лекарственных средствах на основе оксида и солей цинка он находится в неионной форме и поэтому значительно менее активен, чем цинк пиритион. При изготовлении препаратов линии АЦП использованы физико-химические методы активации цинка пиритиона в составе лекарственных форм. Это позволило существенно усилить его фармакологическую активность. Основными механизмами терапевтического действия АЦП являются:

- антипролиферативная активность, заключающаяся в подавлении гиперпролиферации эпителиальных клеток, при этом в терапевтических концентрациях цинк пиритион не оказывает подавляющего действия на нормально функционирующие клетки;
- высокая противомикробная активность против ряда патогенных микроорганизмов (стрептококк, стафилококк, синегнойная и кишечная палочки, протей и др.); противогрибковая активность особенно выражена в отношении *Pityrosporum ovale*, ответственных за воспаление и избыточное шелушение у ряда детей с атопическим дерматитом [21].

АЦП применяется для лечения детей с атопическим дерматитом, особенно с наличием повышенного шелушения кожи, сухости. Важной особенностью препарата является возможность его применения при одновременном наличии у ребенка атопического и себорейного дерматита. Показана эффективность применения препарата АЦП у больных атопическим дерматитом, осложненным пиодермией [22].

Препарат выпускается в виде аэрозоля, крема и шампуня. Крем используется у детей начиная с возраста 1 год, 2 раза в сутки, курс лечения – до 3–4 недель. Аэрозоль применяется у детей начиная с возраста 1 год, 2–3 раза в сутки. Шампунь у детей не применяется.

3. Выбор оптимальной лекарственной формы наружного противовоспалительного препарата

Среди базисных противовоспалительных препаратов большинство нГКС имеют различные лекарственные формы: глюкокортикостероидные препараты имеют несколько форм применения (лосьон, эмульсия, крем, мазь, жирная мазь, аэрозоль), пимекролимус представлен исключительно кремом, такролимус – мазью.

Наличие различных основ для глюкокортикостероидов существенно расширяет возможности их применения, позволяя проводить дифференцированную терапию, в зависимости от области поражения кожи, обширности, тяжести и стадии воспалительного процесса. Правильный выбор различных лекарственных форм препарата, кроме того, повышает безопасность и эффективность наружной глюкокортикостероидной терапии, что важно, в первую очередь, в педиатрической практике. При выборе лекарственной формы наружного кортикостероида врачу можно руководствоваться общими положениями:

- Мазевые препараты глюкокортикостероидов обладают более мощной противовоспалительной активностью, чем их аналоги в виде крема той же концентрации. Стероидные мази обладают большим окклюзивным

эффектом, чем кремы, и, как правило, являются более «жирными», помогая коже задерживать воду. Мази применяются преимущественно для лечения хронических процессов. Вместе с тем использование мази при повышенной влажности воздуха может приводить у некоторых больных к задержке потоотделения и усилению зуда. В этих случаях целесообразно применение крема.

- Кремы обычно хорошо переносятся, но обладают меньшей, чем мази, способностью задерживать воду. Крем, благодаря своему составу, созданному по типу «масло в воде», не проникает глубоко в кожу, удерживаясь в верхнем слое эпидермиса, что позволяет применять его при острых воспалительных процессах.
- Гели и лосьоны, которые часто содержат спирт или водную основу, хорошо переносятся пациентами, однако они обладают подсушивающим эффектом, что нежелательно при наличии очень высокой сухости кожи. Безжировая основа лосьона способствует его легкому распределению по поверхности кожи без склеивания и высушивания волос. Лосьон не оставляет видимых следов на коже и действует охлаждающе. Это делает данную лекарственную форму удобной для лечения дерматитов с локализацией на волосистой части головы.

Какие существуют лекарственные формы наружных глюкокортикостероидов и как правильно их применять?

Лекарственные формы основных, применяющихся в педиатрии наружных кортикостероидов, представлены в таблице 7.

Таблица 7.

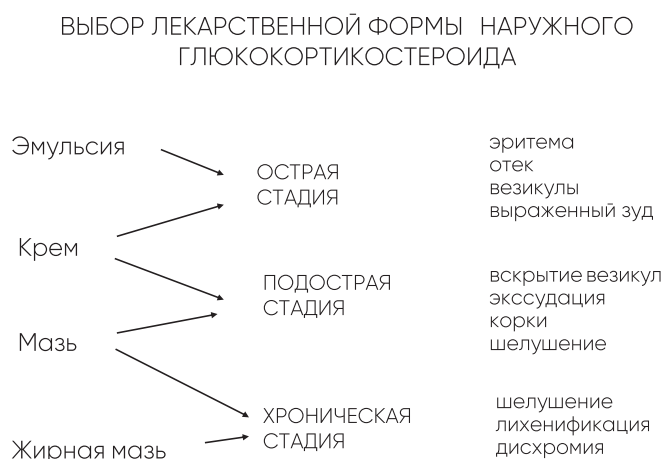
Лекарственные формы наружных глюкокортикостероидов

Препарат	Лекарственные формы
метилпреднизолона ацепонат	эмульсия, крем, мазь, жирная мазь
алклометазона дипропионат	крем, мазь
гидрокортизона бутират	мазь, крем, эмульсия, липокрем
мометазона фураат	лосьон, крем, мазь

Правила выбора лекарственной формы наружного кортикостероида:

- Мазь при той же концентрации активного вещества, что и в креме, оказывает более выраженное противовоспалительное действие.
- Мази обычно являются наиболее эффективными формами для лечения подострых и хронических кожных поражений, проявляющихся утолщением, трещинами, лихенификацией. Оклюзивный эффект, создаваемый мазью, увеличивает проникновение кортикостероида в кожу. Больные или их родители могут считать мазь нежелательной из эстетических соображений.

- Жирная мазь (эта лекарственная форма существует только у метилпреднизолона ацепоната) лучше подходит для терапии хронического лихенифицирующего дерматита, особенно сопровождающегося повышенной сухостью кожи.
- При мокнущей и поражении волосистой части головы целесообразнее применять препарат в виде эмульсии.
- Кремы обычно являются формой выбора для лечения острых и подострых дерматозов. Они могут быть использованы при наличии мокнущей и в области складок, а также являются эстетически более приемлемыми для больных.
- Кремы могут обладать подсушивающим действием, и у некоторых больных целесообразно применение увлажняющих средств в дополнение к ним для улучшения эффекта. В кремах содержатся добавки, которые могут вызывать сенсибилизацию.
- Для нанесения на волосистую часть головы эмульсии, гели и спреи являются наиболее эстетически приемлемыми формами. Они также могут применяться, когда по медицинским или эстетическим соображениям желательно применение препарата на основе без масла (жира). Эти формы часто содержат алкоголь и пропиленгликоль, которые могут вызвать повышенную чувствительность или воспаление при применении у больных с острым течением атопического дерматита, когда наблюдаются эрозии, трещины. Алгоритм выбора лекарственной формы наружного глюкокортикостероида представлен на схеме:



4. Выбор лекарственной формы нестандартных противовоспалительных препаратов

Принципы выбора лекарственной формы нестандартных противовоспалительных препаратов: «традиционных» дерматологических средств

и препарата активированного цинк пиритиона – сходны таковым, применяющимся при подборе наружного глюкокортикостероида. Эти положения суммированы в таблице 8 [23]:

Таблица 8

Выбор лекарственной формы нестандартных наружных противовоспалительных препаратов

Характер воспалительного процесса	Лекарственная форма
Острое воспаление с мокнутием	примочки аэрозоли влажно-высыхающие повязки лосьоны растворы
Острое воспаление без мокнутия	водные болтушки кремы липокремы пасты аэрозоли
Подострое воспаление	кремы липокремы пасты
Хроническое воспаление, инфильтрация и лихенизация в очагах	мази согревающие компрессы мази с кератолитическими средствами
Ремиссия, скрытое течение	кремы с добавлением увлажняющих средств липосомальные кремы лосьоны

5. Выбор частоты использования наружного противовоспалительного препарата

Наружные глюкокортикостероиды

Для каждого наружного глюкокортикостероида установлена частота его применения, которой врачу **необходимо строго придерживаться**. Это связано с фармакокинетикой препарата. Превышение рекомендованной частоты использования наружного кортикостероида приводит к увеличению риска побочных эффектов, так как повышается концентрация препарата в коже. Предположение, что чем выше концентрация кортикостероида в очаге поражения, тем меньший срок понадобится для его устранения и будет выше эффективность, –

неверное. Было установлено, что при увеличении кратности применения наружных кортикостероидов сверх рекомендованной эффективность терапии возрастала несущественно, но реально усиливался риск побочных местных эффектов. С другой стороны, из-за боязни побочных эффектов некоторые врачи, а иногда и сами пациенты без согласования с врачом сознательно уменьшают рекомендуемую частоту использования препарата. Это тоже является ошибкой, так как приводит к затяжному лечению, ремиссия при этом наступает существенно позже и в таких случаях существует вероятность, что она не наступит еще очень долго.

Было установлено, что для достижения клинического эффекта при лечении воспалительных заболеваний кожи некоторые глюкокортикостероиды, включая метилпреднизолона ацепонат и мометазона фууроат, достаточно применять 1 раз в сутки. С одной стороны, однократное в течение суток использование препарата является предпочтительным и, как правило, такое назначение выполняется пациентами или их родителями более четко, чем в случае применения медикамента 2 и тем более 3 раза в сутки. Более того, однократное применение препарата может оказаться дешевле, так как вы проводите лечение только 1 раз в день, а получаете результат, сравнимый с другими лекарственными средствами, которые используются 2 или 3 раза в день. То есть вы используете меньше препарата [24]. С другой стороны, при применении алклометазона дипропионата и гидрокортизона бутирата есть возможность за счет изменения частоты нанесения препарата на пораженную кожу варьировать, если это необходимо (например, в случаях легких форм заболевания), активность противовоспалительной терапии. Это также важно в ситуациях, когда необходимо длительное, поддерживающее лечение. В таких случаях, чтобы снизить риск местных побочных эффектов, метилпреднизолона ацепонат или мометазона фууроат можно попытаться назначить 2 раза в неделю [25], а алклометазона дипропионат и гидрокортизона бутират применять ежедневно (или через день), но 1 раз в день. В острой стадии, до достижения клинической ремиссии, алклометазона дипропионат должен применяться 2 раза в день, а затем может использоваться 1 раз в сутки до достижения полного выздоровления [26].

Рекомендованная частота применения современных глюкокортикостероидов, преимущественно используемых в педиатрии, представлена в таблице 9.

Таблица 9

Рекомендованная частота применения современных глюкокортикостероидов

Препарат	Частота использования
метилпреднизолона ацепонат	1 раз в сутки
алклометазона дипропионат	1–3 раза в сутки
гидрокортизона бутират	1–3 раза в сутки
мометазона фураат	1 раз в сутки

Крем пимекролимуса

Крем пимекролимуса, вне зависимости от характера кожного поражения, стадии заболевания, локализации поражения и активности дерматита, наносится на кожу **всегда 2 раза в сутки**. Нередко приходится сталкиваться с ситуациями, когда пимекролимус, вопреки требованиям инструкции по применению, назначают 1 раз в сутки. В этих случаях мотивация уменьшения частоты применения препарата следующая: ребенок грудного возраста, дерматит не очень выраженный, достаточно и 1-кратного применения; или для профилактики обострения при слабой активности воспалительного процесса достаточно использовать препарат реже. Это – явные ошибки, так как все заявленные свойства пимекролимуса, в том числе эффективность, основаны на результатах исследований препарата при его использовании 2 раза в сутки.

Мазь такролимуса

Применяется в дозировке 0,03 и 0,1 % у взрослых и только 0,03 % у детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае его резистентности к иным средствам наружной терапии или наличия противопоказаний к таковым. У детей (2-х лет и старше) и подростков до 16 лет лечение необходимо начинать с нанесения 0,03 % мази 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать 3 недели. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. У взрослых и подростков 16 лет и старше лечение необходимо начинать с применения 0,1 % мази 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1 % мази или переходить на использование 0,03 % мази. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1 % мазью дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03 % мазь.

6. Правила сочетанного применения наружных противовоспалительных препаратов и увлажняющих/смягчающих средств для восстановления структуры пораженной кожи

Одним из важных положений, определяющих эффективность лечения больных атопическим дерматитом, является восстановление влажности (регидратация) и структуры рогового слоя кожи. Применяемые с этой целью различные увлажняющие и смягчающие средства выполняют в основном две лечебные функции: поддержание оптимальной гидратации кожи и облегчение проникновения противовоспалительных препаратов в кожу. Известно, что проникновение лечебных средств в кожу существенно зависит как от липофильности основы препарата, так и от насыщенности рогового слоя водой, качества и количества входящих в его состав ненасыщенных жирных кислот и керамидов. В связи с этим наибольший противовоспалительный эффект от применения нГКС и ТИК наблюдается при их совместном применении с современными увлажняющими средствами. Таким образом, противовоспалительный препарат необходимо наносить на увлажненную кожу или наносить увлажняющее/смягчающее средство после аппликации противовоспалительного препарата. Исключением является применение противовоспалительных средств немедленно после купания больного. В этом случае, как правило, не требуется одновременного использования увлажняющих средств, так как препарат нГКС (крем или мазь) или ТИК играет роль не только противовоспалительного, но и увлажняющего/смягчающего средства [27]. Не следует забывать и о том, что в начальной стадии лечения обострения атопического дерматита, когда нГКС применяется в составе двойных и тройных препаратов, содержащих антибактериальные компоненты, когда воспалительный процесс сопровождается признаками вторичного инфицирования, увлажняющие средства перед применением многокомпонентных комбинированных противовоспалительных средств не применяются.

По мере наступления ремиссии ни в коем случае нельзя уменьшать интенсивность увлажняющего лечения, так как сухость кожи на месте разрешающегося воспаления может сама по себе провоцировать зуд, образование микротрещин и послужить весомым фактором в развитии обострения после отмены противовоспалительной терапии.

При использовании наружных противовоспалительных препаратов следует всегда помнить о необходимости максимально частого использования увлажняющих/смягчающих средств

Многими врачами, особенно педиатрами, практикуется смешивание наружных стероидных препаратов с увлажняющими средствами, что объясняют желанием уменьшить возможные побочные эффекты лечения, снизить количество применяемого препарата в целях «экономии». Использование такой тактики наружной стероидной терапии в тех случаях, когда применяются современные безопасные наружные стероиды совершенно нецелесообразно, так как при «разведении» кортикостероида его концентрация снижается и, соответственно, уменьшается противовоспалительная активность. Это приводит к недостаточному эффекту лечения, необходимости увеличения времени терапии, что в конечном счете увеличивает вероятность побочных эффектов. Методики различных разведений кортикостероидных препаратов с увлажняющими/смягчающими кремами, мазями применяются только в тех случаях, когда используются фторированные высокоактивные наружные глюкокортикостероиды, которые в педиатрии в настоящее время практически не применяются. Препараты ТИК **также никогда не следует смешивать** с другими наружными препаратами.

7. Определение возможной повышенной чувствительности к наружному противовоспалительному препарату

Следует помнить, что любое наружное средство, в том числе и глюкокортикостероид, может вызвать побочную реакцию в виде покраснения кожи, зуда, жжения, отека. Приблизительно 5 % всех пациентов, которым проводились аппликационные пробы по каким-либо причинам, реагировали положительным тестом на один или более кортикостероидов. Пациенты с аллергией на кортикостероиды часто имеют перекрестные реакции с несколькими препаратами этой группы. Вместе с тем, как правило, непереносимость абсолютно всех препаратов не отмечается, что позволяет выбрать то средство, что не вызывает побочного действия.

Для определения переносимости любого препарата, до его применения целесообразно использовать фармакологическую пробу. При этом препарат наносят на кожу верхней трети сгибательной поверхности предплечья и оценивают состояние кожи в месте нанесения препарата через 30 минут, 4–6 часов, 12 и 24 часа. При отсутствии гиперемии, отека, зуда, жжения в области аппликации препарата в течение 24 часов его можно использовать.

Кортикостероидные, антибактериальные и противогрибковые наружные препараты для лечения детей с атопическим дерматитом

Кожные инфекции, особенно *Staphylococcus aureus*, часто осложняют течение атопического дерматита. При этом может наблюдаться как пиодермия, так и аллергические реакции на микрофлору кожи, что требует специфического лечения

[28]. Если пиодермию как осложнение атопического дерматита диагностировать достаточно просто, то выявить при обычном осмотре роль IgE-опосредованных и клеточно-опосредованных реакций на бактериальную и грибковую микрофлору кожи затруднительно. Вместе с тем при наличии множественных расчесов, областей мокнутия кожи, обширного ее поражения, недостаточной эффективности наружной терапии с помощью глюкокортикостероидов всегда следует думать о наличии инфекции в сочетании с «аллергией на инфекцию» и назначить соответствующее лечение. В случаях подозрения на наличие бактериальной или грибковой инфекции целесообразно выделить культуру возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам, что в практике часто затруднительно. Более того, инфекция кожи у больных атопическим дерматитом, как правило, смешанная (стафилококковая, стрептококковая, грибковая) и выделить «ведущий» возбудитель можно только в редких случаях типичной картины пиодермии.

В случаях неосложненной и негенерализованной инфекции кожи больному атопическим дерматитом можно назначить наружные антибактериальные, противогрибковые средства. К ним относятся антисептические растворы:

- мирамистин,
- метиленовый синий,
- бриллиантовый зеленый,
- фукорцин,
- нитрофунгин,
- бетадин,
- другие, подобные им, переносимые ребенком антисептические средства.

На второй стадии обработки кожи (к концу дня или к началу 2-го дня) можно использовать различные мази и кремы с антибиотиками и антисептиками:

- банеомицин,
- гентамициновая мазь,
- гарамидин,
- фуцидин,
- различные прописи эритромициновых, линкомициновых 1–3 % мазей и паст.

Противогрибковым действием обладают кремы клотримазол, кетоконазол, тербинафин. Все эти препараты можно применять больным атопическим дерматитом с наличием инфекционных осложнений, ориентируясь на разрешенный возраст и рекомендуемые правила применения этих препаратов в первые часы явного вторичного инфицирования [3].

Вместе с тем поскольку инфекция кожи у большинства больных атопическим дерматитом носит смешанный характер и, кроме противоинфекционного, обязательно требуется патогенетическое противовоспалительное лечение, то наибольшим спросом в лечении таких пациентов пользуются препараты комбинированного действия, в состав которых входят антибактериальное,

противогрибковое средство и наружный глюкокортикостероид. Примером может служить препарат, широко применяемый в педиатрической практике, содержащий антибактериальное средство широкого спектра действия – неомицин, противогрибковое – натамицин и глюкокортикостероид – гидрокортизон. Неомицин активен в отношении ряда грамположительных (стафилококков, энтерококков) и грамотрицательных (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*) бактерий. Натамицин оказывает свое действие на дрожжевые и дрожжеподобные грибы (в том числе на *Candida*, *Aspergillus*), дерматофитов (в том числе на *Trichophyton*, *Microsporum*), а также в отношении других микроорганизмов и грибов (*Trichomonas*, *Torulopsis*, *Trichophyton*, *Fusarium*). Такой спектр противомикробной и противогрибковой активности делает препарат незаменимым для лечения смешанных инфекций кожи на фоне атопического дерматита, а также высокоэффективным средством при эмпирическом лечении (то есть в тех случаях, когда определение конкретных микроорганизмов не представляется возможным). Для педиатрической практики важным является наличие в составе такой комбинации, в качестве противовоспалительного средства, гидрокортизона. Этот наружный глюкокортикостероид является самым безопасным (хотя и не сильным) среди всех наружных глюкокортикостероидов, что позволяет использовать его у маленьких детей, даже несмотря на то, что при экземе количество абсорбируемого гидрокортизона увеличивается в 2 раза (через неповрежденную кожу абсорбируется от 1 до 3 % гидрокортизона), а при инфекционных поражениях кожи – в 4 раза. Безопасность этого комбинированного препарата связана также и с тем, что натамицин и неомицин практически не абсорбируются через неповрежденную кожу и слизистые оболочки.

Препаратом «тройного» действия также является официальная комбинация сильного кортикостероида (бетаметазона дипропионат), противогрибкового средства (клотримазол), обладающего активностью в отношении *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*, *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) и антибиотика (гентамицина сульфат), преимущественно антистафилококкового действия, обладающего также активностью в отношении других грамположительных бактерий: *Streptococcus spp.* (чувствительные штаммы бета- и альфа-гемолитического стрептококка группы А) и грамотрицательных бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*. В практике почти не наблюдаются ситуации, когда подобное сочетание средств в одном препарате оказываются неэффективными. Безусловным показанием к применению препарата является отнюдь не только визуально определяемое наличие инфекционных осложнений атопического дерматита. Затяжное острое или подострое течение заболевания, сложно поддающееся терапии, наличие элементов микробной экземы да, пожалуй, любая

тяжелая и среднетяжелая формы атопического дерматита, с которыми пациент обращается после длительной истории течения болезни, требует начинать терапию с комбинированного препарата. Он наносится на пораженную кожу 2 раза в день до исчезновения признаков инфекции и воспаления кожи в очагах поражения. Продолжительность лечения максимально составляет не более 3–4 недель. Однако, в связи с высокой эффективностью препарата, необходимость в его применении обычно составляет до 5–7 дней в зависимости от тяжести поражения.

При наличии тяжелой пиодермии или недостаточной эффективности наружной антибактериальной терапии может потребоваться назначение антибактериальных препаратов системного действия. До назначения антибиотика необходимо приложить все усилия для определения состава микрофлоры кожи и ее чувствительности к противомикробным препаратам. Однако, в связи с тем, что такая возможность в широкой практике представляется далеко не всегда, чаще используют так называемую эмпирическую терапию, основанную на статистических данных. Хорошо известно, что основную роль в колонизации кожи больных атопическим дерматитом играет *S. aureus*, поэтому большинству детей при наличии бактериальных осложнений помогают противостафилококковые антибиотики [29]. Применение эритромицина и новых макролидных антибиотиков (азитромицин и кларитромицин) обычно дает хороший эффект и безопасно у пациентов в тех случаях, когда не отмечается колонизации резистентными штаммами *S. aureus*. При наличии у больных *S. aureus*, обладающего резистентностью к макролидам (что выявляется при лабораторном исследовании или это можно заподозрить, если лечение макролидными антибиотиками неэффективно), можно назначить пенициллины, резистентные к пенициллиназе: диклоксациллин, оксациллин или клоксациллин. Однако чаще в таких ситуациях используют цефалоспорины первого или второго поколения, которые эффективны в отношении и стафилококков, и стрептококков. Длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально, но, как правило, она составляет не менее 7 и не более 14 дней.

Показаниями для назначения антибиотиков системного действия являются:

- фебрилитет (субфебрилитет) при отсутствии иной, кроме дерматита, причины;
- увеличение периферических лимфатических узлов;
- распространенный или диффузный дерматит с множественными участками мокнутия;
- распространенная пиодермия;
- распространенная микробная экзема;
- неэффективность сочетанного применения наружных антибиотиков, антисептиков и стероидов.

Часто обсуждаемый вопрос: можно ли пациенту, имеющему инфекционные осложнения атопического дерматита, продолжать использовать нГКС или ТИК?

При необходимости лечения нГКС, то есть если у больного имеется выраженная активность аллергического воспаления (дерматита), можно применять нГКС на фоне либо антибиотиков системного действия, либо, при незначительной выраженности инфекции, назначить больному комбинированное наружное (противомикробное и глюкокортикостероидное) лечение. Естественно, в таких ситуациях необходимо применять соответствующую лекарственную форму глюкокортикостероида – лосьон, затем крем, но не мазь. Использование ТИК в таких ситуациях категорически не допускается. **Лечение кремом ТИК можно начинать или возобновлять только после излечения инфекционных осложнений.**

СИСТЕМНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

При лечении больных тяжелым, хроническим атопическим дерматитом может потребоваться применение кортикостероидов системного действия. Обычно с этой целью используют преднизолон. Кратковременные курсы (до 1 недели) пероральными глюкокортикостероидами могут быть вариантом лечения при обострении АД в исключительных случаях. Суточная доза не должна превышать 0,5 мг/кг веса тела [3]. Долгосрочное использование пероральных глюкокортикостероидов у пациентов с АД не рекомендуется. Показания к оральным стероидам у детей должны быть строго ограниченными.

После назначения кортикостероидов системного действия может наступить выраженное клиническое улучшение, которое, однако, может смениться не менее выраженным рецидивом болезни после того, как кортикостероиды системного действия будут отменены. Если больному с тяжелым течением атопического дерматита был проведен короткий курс пероральной кортикостероидной терапии, важным является постепенное уменьшение дозы до того, как она будет отменена. В течение этого уменьшения дозы, чтобы предотвратить обострение атопического дерматита, следует предусмотреть усиление ухода за кожей, особенно с использованием наружных кортикостероидов и частого купания, за которым следует нанесение на кожу увлажняющих средств. Больных, которым необходимо проведение более одного курса перорального кортикостероидного лечения, следует проконсультировать с аллергологом-иммунологом или дерматологом для того, чтобы определить, все ли факторы, определяющие тяжесть течения атопического дерматита, были устранены, и правильно ли поставлен диагноз. Во всех случаях использование глюкокортикостероидов системного действия в педиатрической практике для лечения больных атопическим дерматитом следует рассматривать как крайнюю меру, к которой следует прибегать только тогда, когда все остальные методы лечения неэффективны.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В российской педиатрической практике в качестве негласного «стандарта» присутствует положение о том, что длительность наружной глюкокортикостероидной терапии необходимо ограничивать несколькими днями до устранения очень выраженного обострения. Вместе с тем эта недоказанная клиническими исследованиями позиция в настоящее время требует обсуждения и пересмотра в связи с наличием кортикостероидных препаратов повышенной безопасности. Клинические исследования и длительная практика применения подтвердила, что эти препараты, указанные выше, при необходимости можно использовать в течение 4-х недель ежедневно.

Более того, некоторые исследователи, основываясь на данных об иммунологической аномальности даже непораженных участков кожи больных атопическим дерматитом, полагают, что использование наружных кортикостероидов и в качестве поддерживающей терапии может привести к хорошему результату. В отношении подобного подхода к лечению информации крайне мало. В частности, Van Der Meer с соавторами установили, что после полного исчезновения симптомов атопического дерматита на фоне однократного суточного применения глюкокортикостероида наружного действия, дальнейшее назначение препарата 2 раза в неделю позволяло продолжительнее поддерживать ремиссию, чем у больных, получавших плацебо [30]. Вместе с тем, поскольку данный подход к длительной терапии, в частности, атопического дерматита, не доказан с помощью контролируемых исследований, в настоящее время длительность наружной стероидной терапии регламентирована только максимально допустимой для данного препарата в соответствии с возрастом больного. А в связи с появлением ТИК необходимость в попытках поддерживающей терапии глюкокортикостероидами кардинально уменьшилась.

Во всех случаях, учитывая то, что в основе патогенеза атопического дерматита лежит аллергическое воспаление кожи, очевидно, что противовоспалительное лечение должно проводиться до наступления полной ремиссии заболевания.

<p>Любой очаг кожного воспаления, даже минимальной активности, сохраняющийся после отмены противовоспалительного лечения, является основой рецидива заболевания</p>

Вместе с тем понятие ремиссии для больных атопическим дерматитом достаточно размыто, поскольку минимальные симптомы заболевания могут сохраняться даже после длительного курса противовоспалительного лечения.

Противовоспалительное лечение атопического дерматита должно проводиться до ПОЛНОГО исчезновения даже минимальных симптомов болезни

Нередкой является ситуация, когда, несмотря на длительное применение наружных противовоспалительных препаратов, полная ремиссия не наступает. В таких случаях необходимо длительное поддерживающее лечение, препарат и схема которого подбираются индивидуально.

Если у больного отмечается тяжелое течение атопического дерматита и приходится длительно использовать наружные кортикостероиды, следует учитывать возможность появления как местных, так и системных побочных эффектов такого лечения. Это побочное действие связано с тем, что данные препараты тормозят не только синтез провоспалительных цитокинов, но и нормальный митоз клеток, что замедляет их размножение, пролиферацию. Кроме того, под влиянием кортикостероидов замедляется синтез коллагена и эластиновых волокон. Основными признаками, за которыми врачу необходимо наблюдать в случаях длительного (сверх установленных рекомендациями) срока лечения, являются:

Местные побочные эффекты:

- Акнеформная сыпь, фолликулит, угри
- Периокулярный или периоральный дерматит
- Атрофия эпидермиса и дермы (область складок и лица являются наиболее чувствительными)
- Замедленное заживление ран
- Пурпура
- Телеангиэктазии и эритема
- Стрии
- Гипопигментация
- Гипертрихоз
- Усиление дерматофитной инфекции
- Присоединение (или усиление уже существующей) вторичной инфекции
- Контактный дерматит

Системные побочные эффекты:

- Катаракта, глаукома при применении на кожу вокруг глаз
- Подавление функции коры надпочечников
- Задержка роста (у грудных и маленьких детей)
- Артериальная гипертензия
- Синдром Кушинга

ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.

На момент обновления основные этапы топической терапии остаются неизменны.

Последние работы поддерживают рекомендации о целесообразности индукции ремиссии топическими стероидами и подтверждают их безопасность.

При назначении препаратов глюкокортикостероидов с низкой и средней активностью двухнедельный курсы являются безопасными и не влияют на функцию надпочечников [1].

В наблюдениях не было зафиксировано симпато-адреналовых кризов у пациентов с дерматом, получающих местную терапию ГКС.

В отношении подавления работы собственных кортикостероидных гормонов, изучалось изменение уровня стимулированного кортизола. Недостаточность фиксировалась при уровне $\leq 18.0 \mu\text{g/dL}$ ($\sim 500 \text{ pmol/L}$). Необходимо отметить, что клинических признаков не было ни у одного больного, лабораторные изменения обнаружили 2,7% пациентов. Данные результаты подтверждают высокую безопасность коротких курсов тГКС низкой и средней силы и позволяют рекомендовать курсы до 2 недель не опасаясь за системные реакции. В качестве дополнительного вывода поддерживается рекомендация не выполнять рутинно исследования кортизола пациентам без достаточных клинических оснований.

АДАИР поддерживает рекомендации назначения топических кортикостероидов для индукции ремиссии при обострениях дерматита и считает использование препаратов низкой и средней силы безопасным у детей.

Литература

1. Davallow Ghajar L, Wood Heickman LK, Conaway M, Rogol AD. Low Risk of Adrenal Insufficiency After Use of Low- to Moderate-Potency Topical Corticosteroids for Children With Atopic Dermatitis. Clin Pediatr (Phila). 2019;58(4):406-412. doi:10.1177/0009922818825154

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Одним из тяжелых и жизнеугрожающих осложнений АД является герпетическая экзема Капоши, которая развивается при инфицировании больного АД вирусом простого герпеса I типа. Детей с этим осложнением необходимо госпитализировать в инфекционное боксированное отделение. При герпетической экземе Капоши необходимо назначение системной противовирусной терапии. Ацикловир назначается перорально детям старше 2-х лет по 0,2 г, 5 раз в сутки, а если ребенок младше 2-х лет, то по 0,1 г, 5 раз в сутки в течение 5–10 дней. При

тяжелой форме заболевания ацикловир назначается в/в из расчета 5–10 мг на кг массы тела в сутки каждые 8 часов.

В первые сутки заболевания для наружной терапии назначают противовирусные мази: ацикловир, фенистилпенцивир и другие препараты подобного им действия. После образования корок используют пасту Лассара и в дальнейшем дерматологовую мазь.

При наслоении вторичной инфекции показаны системные антибиотики (цефалоспорины, линкомицин).

В случае поражения глаз рекомендована консультация окулиста, с последующим применением глазной мази ацикловира, которая закладывается в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в день. Лечение продолжают на протяжении не менее 3 дней и после купирования симптомов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Crisaborole

Совсем недавно, в 2016 году, FDA в США был одобрен ингибитор фосфодиэстеразы PDE4, *crisaborole*, для наружной терапии АД. Исследования, проведенные ранее, показали высокий профиль безопасности препарата. В Европе и России препарат пока не зарегистрирован. *Crisaborole* – это соединение бензоксаборола, центральный атом бора которого обладает способностью связываться с биметаллическим центром фермента PDE4, тем самым ингибируя его нормальную активность. Ингибиторы PDE4 подавляют продукцию цитокинов и ингибируют производство активных форм кислорода. Это топическое противовоспалительное средство одобрено FDA для лечения АД у детей и взрослых. *Crisaborole* 2 % мазь показана для лечения взрослых и детей старше 2-х лет с легким и умеренным АД [31, 32]. Клинические исследования показали, что *Crisaborole* 2 % улучшает состояние кожи при АД и уменьшает зуд [33]. Во всех клинических испытаниях наиболее распространенным побочным эффектом была боль и жжение в области нанесения. В исследовании III фазы A. Paller и ее коллеги сообщили, что 94,3 % пациентов считали эти побочные эффекты слабыми или умеренными, при этом у большинства из них дискомфорт на месте применения мази разрешался в течение 1 дня. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями [34]. Eichenfield и его коллеги продемонстрировали, что 48-недельное применение 2 % *crisaborole* имеет благоприятный долгосрочный профиль безопасности без увеличения риска побочных эффектов. Eichenfield и его коллеги не обнаружили увеличения числа новообразований или инфекций, связанных с долгосрочным лечением препаратом [32].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В последние годы расшифрованы механизмы аллергического воспаления и определены ключевые цитокины, которые запускают иммунные реакции. Применение биологической терапии позволяет точно воздействовать на причину и добиваться ремиссии в тех случаях, когда традиционная терапия не принесла результата. В терапии атопического дерматита применяют биологическую терапию, блокирующую цитокины: IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31.

Биологические препараты более 10 лет используются в дерматологии для лечения воспалительных кожных заболеваний, особенно псориаза, как у взрослых, так и у детей. Дупилумаб (Dupilumab), полностью человеческое моноклональное антитело, которое блокирует общую α -цепь рецептора для интерлейкина-4 и интерлейкина-13, подавляя аллергическое воспаление, в том числе и образование IgE, было одобрено в качестве первой линии терапии для умеренного и тяжелого взрослого АД в США в марте 2017 года и в Европе в сентябре 2017 года. Для лечения детей с АД этот препарат не зарегистрирован. На момент публикации биологическая терапия атопического дерматита в РФ не применяется. Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования с участием взрослых, у которых были умеренные или тяжелые проявления АД, показали высокую эффективность препарата. Препарат применяется с 18 лет подкожно в дозе 600 мг единовременно и далее 300 мг 1 раз в 2 недели длительно. Среди несомненных достоинств препарата можно назвать: достоверное умеренное снижение риска обострения и кожных инфекций у пациентов с АД, возможность совместного применения с нГКС, а также при хорошем эффекте возможно применение в виде монотерапии. При подкожном введении препарат обладает хорошей переносимостью. Среди нежелательных побочных явлений значимо чаще, чем в группе плацебо выявляется кератоконъюнктивит (≈ 16 vs 9 %) и повышаются риски постинъекционных осложнений, головной боли и незначительно инфекций верхних дыхательных путей [3, 35, 36].

СИСТЕМНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АД. ОБНОВЛЕНИЕ 2020.

Неселективная супрессия аллергического воспаления в случае торпидного течения и отсутствия эффекта при применении топического лечения традиционно достигалась с помощью системных ГКС и препаратов цитостатического действия

Кортикостероидные гормоны используются в качестве последней линии терапии при бронхиальной астме, полипозном риносинусите, ограниченно – при АД, аллергическом рините, крапивнице и васкулите. Длительность и схема назначения ГКС отличается при каждой нозологии. Использование системных

стероидов требует непрерывной оценки соотношения риска и пользы при их применении из-за неизбежных побочных реакций.

Традиционные химиопрепараты действуют на различные этапы дифференцировки клеток – мишеней, а механизмы воздействия являются уникальными для каждой молекулы. Эффективность цитостатиков отличается при разных нозологиях, что влияет на длительность и дозу препарата, а следовательно на частоту развития побочных эффектов.

В мировой клинической практике наиболее часто упоминается возможность применения при тяжелом АД оральных ГКС, циклоспорина (ЦсА), азатиоприна, метотрексата, ММФ (мофетилмикофенолат). Последние 4 препарата в РФ применяются при АД вне зарегистрированных показаний (off – label). Доказательства их эффективности при АД существуют, но не превосходят имеющуюся системную терапию.

Системные ГКС тормозят клеточное размножение и дифференцировку за счет влияния на специфические рецепторы ядра клетки и обладают множественными системными эффектами. Согласно современным рекомендациям, кортикостероиды назначаются для подавления выраженного обострения АД. Эффективность ГКС при длительном применении сомнительна и побочные эффекты перевешивают пользу от их использования. «Ниша» препарата – короткие курсы на высоте обострения: не более 1 недели низкими дозами из расчёта 0,5 мг/кг/сутки для всех пациентов; ситуации, когда сложно назначить цитостатики и биологическую терапию, например, при беременности или в раннем возрасте [1].

Циклоспорин А эффективен при тяжелом АД, не поддающемся другим видам терапии, но длительность его назначения ограничена высокой возможностью серьезных побочных эффектов препарата. Нефротоксичность препарата, развивающаяся уже через несколько месяцев применения, является самой большой проблемой при длительном применении. Быстро развиваются и такие явления, как гиперлипидемия, гипетрихоз, гиперплазия десен, артериальная гипертензия, нарушается аппетит и прочее [2]. В мета-анализе, проведенном в 2007 году, ещё до появления биологической терапии, циклоспорин (vs плацебо) показал отчетливый дозозависимый эффект в отношении уменьшения показателей тяжести АД: к второй неделе использования реакция на циклоспорин А отмечалась у 22% больных (95% ДИ 8–36%), получавших низкие дозы (3 мг/кг); а для дозы 4 мг/кг доля ответивших на терапию была около 40% (95% ДИ 29–51%). К концу 2 месяца клинического улучшения достигали 55% пациентов, что ранее считалось хорошим показателем [3]. После появления дупилумаба была проведена ревизия и сравнены результаты терапии пациентов с АД, которые получали дупилумаб, циклоспорин, метотрексат и азатиоприн. Результаты метаанализа опубликованы в апреле 2020 года, и включали рандомизированные исследования, проведенные в разные годы на релевантной выборке пациентов (n = 6360). По причине использования

в разных клинических центрах для оценки тяжести АД различных бальных шкал – индексов (SCORAD, EASI, IGA), либо визуальных аналоговых шкал сравнение результатов напрямую затруднительно. Оценки исходов лечения результаты были представлены в виде стандартизованных средних отклонений (SMD) от начальных значений. В итоге был установлен рейтинг эффективности препаратов без учета безопасности и возможности длительного применения. Наиболее эффективными лекарственными средствами оказались дупилумаб и циклоспорин А. Пациенты, получавшие дупилумаб, смогли достичь улучшения показателей с высокой достоверностью OR -0,9 (95% CI:-1,1 до -0,8). Циклоспорин А показал более высокие средние значения, но результаты в разных исследованиях были нестабильные: OR - 1,1 (95% CI:-1,7 до - 0,5). В большинстве рекомендаций указывается на 8-ми недельный курс приема циклоспорина А, после которого резко нарастает риск осложнений, в то время как дупилумаб может использоваться длительно при сохранении благоприятного профиля безопасности. Метотрексат и азатиоприн показывали низкие цифры эффективности - 0,6 и - 0,4 SMD, соответственно. Принимая во внимание высокую частоту гематологических отклонений при применении цитостатических препаратов, целесообразность использования азатиоприна и метотрексата при дерматите представляется очень сомнительной.

ММФ (мофетил микофенолат) – морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой *Penicillium stoloniferum*. Нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. Угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител различных классов. Широко применяется в трансплантологии, ревматологии для подавления клеточных реакций. В метаанализе 2020 года проанализированы 18 исследований, проведенных на педиатрической и взрослой популяции. К сожалению, данные представлены в виде параметрической статистики и плохо читаемы. Средний возраст пациентов составил 38.21 ± 22.8 лет. Препарат использовался в небольших дозах, в среднем – 1-2 г/сут в различных клинических центрах.

Терапия, получаемая до применения ММФ, включала в себя топические стероиды (97.6%), оральные стероиды (76.5%), парентеральные препараты ГКС (9.3%), циклоспорин (45.9%), фототерапия (42.4%), азатиоприн (17.6%), различные ингибиторы кальциневрина (8.1%-15.1%), дапсон (2.3%) и метотрексат (5.7%). Большинство пациентов ответили на терапию в течение первых 2 месяцев от начала лечения, причем у некоторой части наблюдался быстрый системный ответ (среднее время 6.8 ± 7 недель). К концу лечения, продолжавшегося около 34 недель, 77% пациентов ответили на терапию, в среднем индекс SCORAD снижался на 18 пунктов. ММФ может стать альтернативой ЦсА из-за лучшего профиля безопасности, но пока до получения более достоверных данных не рекомендован для рутинного использования [4].

Новый класс применяемых системных препаратов при АД, представлен группой моноклональных антител, блокирующих ключевые цитокины воспаления (или рецепторы к ним). Биологическая терапия основана на гибридной технологии воспроизведения иммуноглобулинов клоном В-лимфоцитов.

Принципиальные отличия от привычных фармакологических препаратов в фармакодинамике и кинетике обусловлены особенностями строения. С точки зрения структуры моноклональное антитело – это всегда большая белковая молекула, как правило иммуноглобулин класса G, высокоспецифичный к определенному эпитопу. За счет высокой специфичности к одному определенному рецептору достигается селективное действие, а структурная тождественность с иммуноглобулином человека обеспечивает сходный период «полужизни» (примерно 1 месяц) и относительно низкую частоту реакций на препарат. При раннем блокировании иммунного воспаления предотвращается цитокиновый каскад и активация эффекторных клеток в органах-мишенях. При этом, как правило, не происходит влияния на витальные физиологические процессы – кроветворение, метаболизм, деление соматических клеток. По номенклатуре наименований все моноклональные антитела имеют окончание «- зумаб» (“ - zumab” англ.).

Белковая молекула накладывает ограничения на путь введения препарата – в отличие от химиопрепаратов моноклональные антитела вводятся только парентерально (внутривенно или подкожно). Данные препараты неспособны активно всасываться с поверхности слизистых и не должны подвергаться действию протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта. Для каждого препарата биологической терапии строго определен свой путь введения, изменение которого приводит к его неэффективности. Смена подкожного введения на внутримышечный или внутривенный приводит к потере эффективности препарата. Ниже мы коротко рассмотрим моноклональные антитела, применяемые в аллергологии в аспекте терапии атопического дерматита. Основная проблема при использовании биологической терапии – это определение преобладающего эндотипа воспаления у пациента и выбор лекарственного препарата. При отсутствии точки приложения антитела (целевого цитокина или рецептора к нему) терапия обречена на неудачу. Для старта терапии обычно требуется определение фенотипа воспаления у пациента. Омализумаб эффективен при повышении IgE, препараты анти-IL5 – рекомендованы при эозинофилии биологических сред пациента.

Основные моноклональные антитела для лечения аллергических заболеваний, зарегистрированные в РФ

Название	Тип антитела	Целевой медиатор	Зарегистрированные показания	Потенциальные положительные эффекты	Возраст применения
Омализумаб	Гуманизированное	IgE	Аллергическая астма, крапивница, аллергический ринит	Анафилаксия, пищевая аллергия	С 6 лет – астма С 12 лет – крапивница и ринит
Реслизумаб	Гуманизированное	IL5	Эозинофильная астма	Эозинофильные полипы носа Эозинофильный эзофагит	С 18 лет
Бенрализумаб	Гуманизированное	IL5R	Эозинофильная астма		С 18 лет
Меполизумаб	Гуманизированное	IL5	Эозинофильная астма, эозинофильный гранулематозный ангиит		С 6 лет – астма С 18 лет – васкулит
Дупилумаб	Рекомбинантное	IL4R	Бронхиальная астма (Th2), Атопический дерматит	Аллергический ринит Эозинофильные полипы носа Эозинофильный эзофагит	С 12 лет – астма и дерматит

Омализумаб. В метаанализе (2016) при объединении данных, полученных в результате описаний нескольких небольших исследований, проведенных у детей и взрослых, не были получены доказательства эффективности омализумаба при АД [5].

Препараты анти-IL5 (реслизумаб, бенрализумаб, меполизумаб) показывают высокую эффективность в уменьшении приступов эозинофильной астмы. При снижении системной эозинофилии в ходе применения препаратов анти-IL5 было отмечено, что сопутствующий полипозный риносинусит подвергался обратному развитию, облегчалось носовое дыхание, уменьшалась anosmia [6]. Компания GSK инициировала исследование меполизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с АД и сопутствующей эозинофилией более 300 в мкл (исследование №NCT03055195). В 2020 году оно было прекращено из-за отсутствия клинической эффективности препарата. Для реслизумаба исследований эффективности при АД нет. Бенрализумаб находится во II фазе исследования (NCT03563066), и данные о клинической эффективности по сравнению с плацебо не представлены. Эпизодические сообщения об эффективности анти-IL5 терапии у пациентов при применении off-labels в реальной клинической с заболеваниями кожи пока не обобщены, поэтому возможность применения данного вида в рутинной терапии не рассматривается.

К последнему поколению моноклональных антител относят рекомбинантные молекулы, состоящие на 100% из человеческого белка, по строению максимально приближенные к человеческим антителам. Они могут использоваться длительно

без опасения снижения фармакологических свойств и нежелательных реакций при введении. К такому типу моноклональных антител препаратов относят дупилумаб, реализующий свое действие через блокирование α – субъединицы рецептора к IL4 (IL4R α). Данная субъединица входит в рецепторные комплексы для двух ключевых цитокинов Th2 – воспаления – IL4 и IL13, что позволяет антителу к α – цепи блокировать целый каскад иммунных реакций, вызываемых данными цитокинами. Для назначения дупилумаба не требуется определения фенотипа дерматита. Уровень IgE и хемокина CCL17/TARC (thymus and activation regulated chemokine) не влияли на эффективность применения дупилумаба при назначении у пациентов с АД [7]

Эффективность дупилумаба была подтверждена рядом крупных международных исследований, проводившихся на взрослой и позже – на педиатрической популяциях. Получены убедительные данные о клинических, лабораторных и морфологических эффектах при назначении биологической терапии анти-IL4. Препарат позволяет добиваться улучшения симптомов комплекса коморбидных аллергических болезней (БА, АР, полипозный риносинусит), которые могут сочетаться с АД [8,9].

Патофизиологические эффекты у пациентов с тяжелым течением АД оценивались после использования препарата в течение 16 недель. Отмечено уменьшение маркеров Th2 – воспаления: снижались сывороточные уровни суммарного и специфического IgE, периостина и циркулирующих хемокинов CCL17, CCL18. К концу исследования для пациентов с АД в качестве дополнительного эффекта было показано уменьшение толщины пораженной кожи, а также уменьшение экспрессии генов, ответственных за синтез IL13, IL31, CCL17, CCL18, CCL26. В местах воспаления уменьшалась эпидермальная гиперплазия за счет снижения синтеза кератина (keratin 16 [K16] and Mki67), при компенсаторном повышении генов, связанных с липидным метаболизмом и поддержанием кожного барьера (филлагрин, локрин, клаудин). К концу 4 месяца использования дупилумаба удалось зафиксировать структурное уменьшение толщины кожи в биоптатах пациентов [10].

Обобщая результаты 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности дупилумаба у взрослых (n=2801), было сделано несколько важных выводов. В частности, эффективность дупилумаба в отношении снижения зуда, уменьшения кожных высыпаний и улучшения качества жизни значительно превосходило плацебо. После 12 недель применения пациенты, получающие дупилумаб, более чем в 3 раза чаще отмечали 75% снижение индекса EASI RR 3,3 (95% ДИ: 2,9 до 3,6), а индекс IGA улучшался более значимо: RR 3,7 (ДИ 95%: 3,3 до 4,2) [11] Важно, что цифры, отражающие динамику изменения индексов, были сравнимы во всех РКИ на взрослой популяции.

Исследование LIBERTY AD ADOL было проведено на популяции пациентов с АД 12–17 лет, у которых АД неадекватно контролировался топическими стероидами или развивались побочные эффекты при их применении (n=251). В качестве конечных точек в LIBERTY AD ADOL была выбрана динамика улучшения индексов от исходных показателей: уменьшение индекса поражения кожи EASI $\geq 50\%$; снижение более 3 ($\geq 30\%$) пунктов по шкале зуда (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); изменение более чем на 6 пунктов по шкале качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index). Первичных конечных точек достигли большинство пациентов, получавших дупилумаб, независимо от применяемой схемы. В исследовании был продемонстрирован дозозависимый эффект при введении дупилумаба, поскольку при увеличении кратности применения, доля пациентов с клиническим улучшением была достоверно выше. К концу исследования (к 4 месяцу) при использовании схемы 200 или 300 мг каждые 2 недели 80,5% пациентов достигли конечных точек улучшения, заявленных в исследовании. При применении 300 мг 1 раз в 4 недели, немногим более половины пациентов (63,1%) показали значимое улучшение по всем показателям. В группе плацебо на фоне применения топической терапии улучшение было зафиксировано у 23,5% пациентов [12].

Более ранние исследования SOLO-1 & SOLO-2 показали, что дальнейшее увеличение дозы препарата не имеет смысла – результаты при еженедельном введении препарата и в режиме 1 раз в 2 недели практически были тождественны. При более частом применении наблюдалось незначительное преимущество по скорости достижения отдельных показателей, но к концу наблюдения (к 16 неделе) исходы достоверно не отличались. Результаты свидетельствуют, что пациенты получают эффективное лечение, начиная с первых недель применения. В рандомизированном клиническом исследовании «SOLO» облегчение зуда отмечалось в первые дни терапии, далее в течение первых 4 недель от начала введения препарата (на 2–3 дозе) достигалась примерно 50% снижение от исходного уровня базальных показателей индексов поражения кожи, и наконец к 10 неделе наблюдалось плато эффективности [13].

Схема применения препарата дупилумаб, зарегистрированная в Российской Федерации. (Дупиксент, инструкция по применению. ЛП-005440 9[12,08,2020])

Заболевание	Популяция	
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед ¹ .
	Дети 6–18 лет АД (масса < 60 кг ²),	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
Бронхиальная астма	Взрослые и дети (≥ 12 лет)	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед ³ .

¹ При тяжелом дерматите возможно еженедельное введение.

² При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения.

³ В случае сочетании астмы и тяжелого дерматита или стероидозависимой астмы используется схема для дерматита (однократно 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед.).

Вопросы нежелательных явлений при применении новых препаратов крайне важны особенно в педиатрической практике. Побочные эффекты при использовании биологической терапии сложно предсказуемы, поэтому важны долговременные наблюдения не только эффективности, но и безопасности препаратов. Для дупилумаба не было зафиксировано серьезных побочных реакций при использовании в первоначальных исследованиях I–II фазы. В исследованиях III фазы подобным образом не были отмечены серьезные побочные явления за исключением повышенной частоты кератоконъюнктивита и респираторных инфекций. В течение 52 недель наблюдения в паре «дупилумаб–плацебо» конъюнктивит встречался с частотой 8,2% vs 2,5%; реакции в месте инъекции – 8% vs 2,5%; инфекции верхних дыхательных путей – 15,55% vs 9,2% пациентов, соответственно. Частота обострений дерматита, кожных инфекций (включая тяжелую герпетическую экзему) при использовании дупилумаба была достоверно ниже, чем в группе плацебо (4,5% vs 5,7%) [14].

В апреле 2020 года опубликована работа, описывающая серию случаев в провинции Италии – Ломбардии, в эпидемическом очаге COVID-19 около города Бергамо. Серия случаев включала в себя наблюдение за 30 пациентами со средним возрастом $35,5 \pm 11,9$ лет (от 19 до 54 лет), страдающих тяжелым АД. Все они получали дупилумаб в течение эпидемии. Ни один из пациентов не был инфицирован и не имел серьезных заболеваний за время наблюдения [5].

В настоящее время при выборе системной терапии не существует альтернатив для дупилумаба по соотношению эффективность – безопасность применения. Побочные эффекты при использовании циклоспорина не сопоставимы с биологической терапией. Риски развития нефротоксичности, гепатотоксичности и возникновения лимфом при терапии циклоспорином сложно сравнивать с повышением риска легких респираторных заболеваний и конъюнктивита. В непрямом сравнении циклоспорина А и дупилумаба, проведенного в 2019 году, дупилумаб (данные CHRONOS) показал преимущество над циклоспорином в отношении объективных признаков АД. В качестве первичной точки было выбрано снижение EASI на 75% от исходных значений: к 12–16 недели поставленной цели достигли 75% пациентов на терапии дупилумабом по сравнению с 52%, получавших циклоспорин А. К 24–30 неделе в группе циклоспорина А наблюдалось ухудшения состояния – только 40% пациентов сохранили 75% улучшения индекса EASI. В группе дупилумаба 74% пациентов имели стабильное

состояние (улучшение EASI>75%) [16]. Данные анализа подтвердили преимущество дупилумаба над циклоспорином А при длительном использовании для системной терапии АД.

В качестве препарата выбора системной терапии атопического дерматита по соотношению «эффективность – безопасность» препаратом выбора мы считаем дупилумаб. Использование иных моноклональных антител (анти-IgE, анти-IL5) в настоящее время не рекомендуется. Оральные стероиды целесообразно назначать при тяжелом дерматите короткими курсами для индукции ремиссии и для терапии особых групп пациентов, когда невозможно лечение другими группами препаратов. Циклоспорин А может использоваться с 3 лет, как альтернативный препарат с учетом профиля его безопасности.

Литература

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32:657–682. doi:10.1111/jdv.14891
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Сандимун Неорал №016057/01-010615
3. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;0(0):070206173308005-??? doi:10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x
4. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(8):810–814. doi:10.1080/09546634.2019.1642996
5. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1719–1722.e1. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.038
6. Prussin C, Mathur S, Roufousse F. Targeting the interleukin-5 Pathway for Treatment of eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Article.* 2018;5:1. doi:10.3389/fmed.2018.00049
7. Hamilton JD, Chen Z, Beck LA, et al. 1066 Biomarkers CCL17/TARC and total IgE do not predict clinical response to dupilumab in atopic dermatitis (AD): A post hoc analysis of pooled phase 3 data (SOLO 1 & 2). *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):S181. doi:10.1016/j.jid.2018.03.1079
8. Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;(June 2019):546–560. doi:10.1111/all.14027

9. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):171-177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051
 10. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155-172. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.022
 11. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):145-165. doi:10.1007/s40257-017-0324
 12. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):119-131. doi:10.1007/s40257-019-00478-y
 13. Hamilton JD, Chen Z, Beck LA, et al. 1066 Biomarkers CCL17/TARC and total IgE do not predict clinical response to dupilumab in atopic dermatitis (AD): A post hoc analysis of pooled phase 3 data (SOLO 1 & 2). *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):S181. doi:10.1016/j.jid.2018.03.1079
 14. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):S28-S36. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.022
 15. Carugno A, Raponi F, Locatelli AG, et al. No evidence of increased risk for COVID-19 infection in patients treated with Dupilumab for atopic dermatitis in a high-epidemic area – Bergamo, Lombardy, Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* Published online April 27, 2020:jdv.16552. doi:10.1111/jdv.165
- Ariens LFM, Gadkari A, Van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab versus cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: Indirect comparison using the Eczema Area and severity index. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):851-857. doi:10.2340/00015555-3219

КАК «ПОБЕДИТЬ» ЗУД?

Стратегия борьбы с зудом при атопическом дерматите

Интенсивный кожный зуд – один из главных симптомов атопического дерматита, так же как повышенная кожная реактивность – основной признак заболевания. В 1891 году французский дерматолог Jacquet впервые предположил, что не сыпь является первопричиной зуда, а напротив, зуд приводит к появлению сыпи. В 1936 году Engman с соавторами при проведении провокационных проб с пищевыми продуктами заметили, что травматизация кожи при расчесывании, связанная с выраженным зудом, играет важную роль в развитии экземы. Они

убедились в том, что экзематозная сыпь не появляется, если кожу защитить от расчесывания, даже при очень сильном зуде. Зуд может быть постоянным в течение дня, однако обычно он усиливается рано утром, вечером и ночью, являясь основной причиной нарушения сна. Это приводит к повышенной раздражительности больных, а у детей старшего возраста способствует развитию астении, в связи с чем они испытывают трудности с обучением. Важным фактором является сниженный порог восприимчивости зуда у больных с атопическим дерматитом, что клинически подтверждается способностью неаллергенных факторов, таких как повышенная сухость, обильное потение, одежда из шерсти, акрила, различных мыл и моющих средств, вызвать зуд и расчесывание кожи.

Несмотря на определенные сложности в установлении всех патогенетических механизмов зуда, не вызывает сомнения его связь с воздействием на клетки кожи медиаторов, высвобождаемых тучными клетками, эозинофилами, макрофагами и лейкоцитами в результате аллергической реакции. К ним относят гистамин, нейропептиды, лейкотриены, протеолитические ферменты и другие биологически активные субстанции. Поскольку зуд вызывается и поддерживается целым рядом перечисленных факторов, на его эффективное устранение можно рассчитывать, только если в комплекс терапии будут включены все средства по его предупреждению и ликвидации. Перечислить эти средства по мере их значимости невозможно, так как на практике все они являются необходимыми в терапии атопического дерматита и преодолении зуда, но при этом у каждого пациента какое-либо средство или их определенное сочетание являются более предпочтительными. Укажем их в той последовательности, в которой назначает аллерголог, когда на приеме у него находится ребенок с обострением атопического дерматита, сопровождающимся выраженным зудом:

- исключение аллергенных и неаллергенных триггеров;
- антигистаминные препараты;
- наружное противовоспалительное лечение;
- уход за кожей (ее увлажнение и смягчение);
- коррекция психонейровегетативных нарушений.

Наружного противовоспалительного лечения, описанного выше, как правило, бывает достаточно для купирования зуда почти у всех больных атопическим дерматитом легкого течения и большинства пациентов, имеющих среднетяжелое течение заболевания. В связи с этим только в первые два-три дня терапии назначаются антигистаминные препараты, до тех пор пока средства наружной терапии будут приобретены пациентом или его родителями и станут применяться, что позволяет быстро справиться с зудом без дополнительных средств. Однако самой неприятной особенностью зуда у больных атопическим дерматитом является то, что в случаях тяжелого течения заболевания или при наличии у ребенка сопутствующих психонейровегетативных нарушений зуд

может сохраняться длительное время уже после исчезновения гиперемии и уплотнения кожи. В этих ситуациях неизбежны повторные обострения дерматита, связанные с запуском «зудо-расчесочного цикла», что, естественно, требует специальных, целенаправленных действий по преодолению зуда. Необходимость коррекции психонейровегетативных нарушений при этом не вызывает сомнений и является общепризнанной, а задачей педиатра, аллерголога или дерматолога становится – правильно сориентировать консультанта психоневролога на коррекцию соответствующих нейровегетативных расстройств.

Антигистаминные препараты в лечении детей с атопическим дерматитом

В проблеме преодоления зуда основной интерес клиницистов сосредоточен вокруг роли антигистаминных препаратов при лечении больных атопическим дерматитом. Ответ на вопрос об их использовании при этом заболевании не так очевиден, как может показаться на первый взгляд.

Как обычно, при рассмотрении подобных дискуссионных положений возникают наибольшее число полярных точек зрения.

Одна из них основана на результатах исследований, в которых установлено, что эффективность антигистаминных препаратов при лечении больных атопическим дерматитом сравнима с эффектом плацебо. Приверженцы такой «маргинальной» позиции категорически отрицают целесообразность использования антигистаминов при атопическом дерматите.

Противоположная позиция, сторонников которой значительно больше, – антигистаминные препараты всегда необходимо назначать больным атопическим дерматитом. Эта позиция основывается на «эмпирическом» представлении о том, что, коль скоро речь идет об атопическом заболевании, а атопическое заболевание в патогенезе имеет «гистаминную» составляющую, – антигистаминные препараты не могут не назначаться.

Нет единого мнения также и о том, как длительно следует применять антигистамины у больных атопическим дерматитом.

Итак, для решения этой проблемы в целом необходимо ответить на три основных вопроса:

1. Следует ли применять антигистаминные препараты у детей с атопическим дерматитом?
2. Если существуют показания к применению антигистаминов при атопическом дерматите у детей, – когда и как их применять?
3. Какие из антигистаминных препаратов следует применять при атопическом дерматите у детей?

Существуют доказательства за и против участия гистамина в патогенезе атопического дерматита. Вместе с тем большинство исследователей считают,

что гистамин является основным веществом, вызывающим зуд, хотя протеазы и другие химические медиаторы воспаления также могут участвовать в генезе зуда. К доказательствам роли гистамина при атопическом дерматите относят факты, полученные в результате исследований. Так, в коже больных обнаруживается повышенное количество тучных клеток; увеличена, как правило, концентрация гистамина в коже и плазме; повышен уровень спонтанного высвобождения гистамина из базофилов [37]. Эритема и зуд кожи могут быть вызваны *de novo* с помощью введения гистамина [38].

Наряду с очевидным патогенетическим обоснованием применения антигистаминных препаратов при атопическом дерматите существует огромный опыт их использования при данном заболевании. Во всем мире антигистамины являются наиболее часто используемыми медикаментами для лечения больных атопическим дерматитом [39]. Они являются стандартной терапией при атопическом дерматите и рекомендуются во многих протоколах клинического лечения. Кроме того, большинство родителей детей с АД заявляют об эффективности антигистаминов при АД и считают их важной составляющей лечения [40]. Об использовании антигистаминов при атопическом дерматите и о преимуществах применения препаратов первого и второго поколения существуют различные точки зрения. Некоторые врачи оценивают H₁-антагонисты как малоэффективные в лечении атопического дерматита. Другие, не имея доказательств, традиционно верят в то, что старые седативные H₁-антагонисты являются более эффективными в избавлении от зуда, чем новые, неседативные H₁-антагонисты [41, 42]. Такая сложная ситуация связана с тем, что, несмотря на широкое применение антигистаминов при атопическом дерматите, специальных, хорошо контролируемых клинических исследований, посвященных установлению клинической эффективности антигистаминов при атопическом дерматите, удивительно мало, а результаты их крайне противоречивы. При анализе перорального применения антигистаминов с позиций доказательной медицины в исследованиях выявлено, что ни одно из испытаний не было спланировано правильно и ни одно из них не соответствовало полностью необходимым критериям. Во всех имелись недостатки, касавшиеся как отбора пациентов, так и учета результатов исследования, что не позволяет считать эти наблюдения абсолютно достоверными, а сделанные заключения – полностью обоснованными [32].

[Krause и Shuster сравнили противозудный эффект седативных и неседативных антигистаминов у больных с атопическим дерматитом и заключили, что противозудная эффективность лечения была связана в основном с седативным действием антигистаминов первого поколения [43]. Другими исследователями была выявлена эффективность использования антигистаминов, обладающих, напротив, слабым седативным эффектом. Имеются свидетельства как эффективности

противозудного лечения больных атопическим дерматитом с помощью антигистаминов второго поколения [44], так и данные, согласно которым в ходе проведенных исследований не было выявлено терапевтической активности этих препаратов [32]. Возможно, эффективность применения антигистаминов зависела от стадии заболевания. Анализ результатов исследований указывает на то, что различия эффекта антигистаминов могут быть объяснены наличием у пациента преимущественно Th2-зависимой (ранней, более острой) или Th1-зависимой (поздней, имеющей больше хроническое течение) фазой атопического дерматита. В связи с этим заслуживает внимания следующее предположение: наибольшей эффективности применения антигистаминов следует ожидать при их назначении в острой фазе заболевания, при которой патогенетическая роль гистамина более существенна, чем в хронической. Использование антигистаминов в течение короткого периода времени, после того как воспаление ликвидировано, помогает улучшить процесс выздоровления [45].

Таким образом, сегодня уже можно с определенной долей уверенности ответить на поставленные вопросы, так как, несмотря на противоречивые результаты немногочисленных исследований, история применения антигистаминов при атопическом дерматите достаточно продолжительна и современные рекомендации основаны, главным образом, на индивидуальном опыте врачей и пациентов, который никоим образом нельзя игнорировать. Они сводятся в целом к следующим общим положениям:

- антигистаминные препараты должны применяться при атопическом дерматите как средство борьбы с зудом;
- антигистаминные препараты, имеющие седативное действие, помогают сделать сон более комфортным в первые дни обострений;
- антигистамины можно применять как постоянно в течение дня, так и назначать только перед сном, что зависит от индивидуального течения болезни у каждого пациента;
- как седативные, так и неседативные препараты («1-е и 2-е поколение») могут рассматриваться в качестве средств терапии атопического дерматита у детей.

Эффективность применения антигистаминов при атопическом дерматите. Выбор препаратов

Седативные антигистамины («1-го поколения»)

В настоящее время наиболее обсуждаемым вопросом является: есть ли смысл больным атопическим дерматитом использовать антигистаминные препараты «1-го поколения», обладающие седативным действием? На практике из-за того, что зуд у большинства пациентов усиливается в ночное время, эти препараты

часто назначают в вечернее время, на ночь. Вместе с тем было установлено, что даже однократный прием седативных антигистаминов вечером влияет на работоспособность, скорость реакции, способность к обучению в течение последующего дня, что является недопустимым для большинства школьников. Вторым недостатком препаратов этой группы является постепенное снижение терапевтической активности (свойство, называемое тахифилаксией), которое развивается довольно быстро [46]. В-третьих, эти медикаменты могут вызывать слабость, усталость, сухость во рту, несколько реже – мышечную дистонию, задержку мочеиспускания, запор. Иногда, чаще у детей раннего возраста, наблюдается парадоксальный стимулирующий побочный эффект применения антигистаминов 1-го поколения: бессонница, гиперрефлексия, повышенная возбудимость, головная боль, тремор. Вместе с тем тяжелые побочные реакции на эти антигистамины крайне редки, а их противозудная активность очевидна, в связи с чем антигистаминные препараты 1-го поколения могут с успехом применяться для купирования зуда у детей с атопическим дерматитом. Что касается тахифилаксии, то ее существование предполагается лишь на основании опыта применения седативных антигистаминов и не доказано специальными исследованиями.

При назначении этих препаратов наиболее частой ошибкой врача является недоучет возраста, с какого разрешено применять данный медикамент. При этом следует ориентироваться на инструкцию по применению конкретного препарата. Особенностью использования седативных антигистаминных препаратов является необходимость учета возможной тахифилаксии, в связи с чем при необходимости длительного применения эти антигистамины рекомендуется чередовать каждые 10–14 дней. Однако этот вопрос окончательно не решен и требует дополнительных доказательных исследований. В частности, не определены ни маркеры, ни конкретные сроки развития тахифилаксии к определенным антигистаминам [47].

Для клинической практики важным является наличие лекарственных форм клемастина и хлоропирамина для парентерального применения, которые можно использовать для облегчения зуда у больных с острым, тяжелым течением атопического дерматита [48].

Неседативные антигистамины («2-го поколения»)

Появление неседативных антигистаминов для перорального применения вселило надежду на возможность и эффективность использования этих препаратов с целью устранения не только ночного, но и дневного зуда. Существенным отличием антигистаминных препаратов 2-го поколения является наличие у них не только избирательного H₁-блокирующего действия, но и противовоспалительного эффекта. В настоящее время среди препаратов второго поколения, показания к применению которых содержат «лечение аллергических дерматозов,

сопровождающихся зудом и высыпаниями», «лечение кожных заболеваний аллергического происхождения», являются соответственно цетиризин, левоцетиризин и лоратадин [49]. Несмотря на то что определенную надежду в улучшении эффективности лечения больных атопическим дерматитом подает применение дезлоратадина, этот антигистамин на сегодняшний день не имеет официальных показаний к применению при атопическом дерматите.

Среди неседативных антигистаминов особое место занимает цетиризин, который среди небольшого числа действительно достоверных исследований, подтверждающих эффективность антигистаминов при атопическом дерматите, занимает главное место. При проведении многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований двойным слепым методом было установлено, что применение цетиризина существенно снижало выраженность зуда и других симптомов воспаления кожи у больных атопическим дерматитом [50]. Это обусловлено не только его высокой способностью избирательно блокировать H₁-рецепторы, но и выраженным противовоспалительным эффектом [51]. Противовоспалительное действие цетиризина большинство исследователей связывают с его способностью тормозить позднюю фазу атопии, которая является промежуточной между острой и хронической воспалительной реакцией кожи. В частности, есть доказательства влияния цетиризина на активацию и миграцию эозинофилов в очаг кожного воспаления (уменьшение числа эозинофилов в крови при улучшении состояния кожи больных атопическим дерматитом на фоне использования цетиризина) [52], а также на молекулы адгезии, участвующие в формировании воспалительного инфильтрата в коже [53]. Цетиризин, как и другие антигистамины 2-го поколения, избирательно воздействует только на H₁-рецепторы, лишен тахифилаксии, является препаратом с доказанной безопасностью и поэтому может применяться продолжительное время, что принципиально важно в лечении больных атопическим дерматитом. Более того, установлено, что длительное его применение позволяет существенно снизить потребность больных атопическим дерматитом в применении наружных кортикостероидов. Важной характеристикой цетиризина является доказанная в многолетних международных плацебо-контролируемых исследованиях возможность профилактики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью его длительного применения [54].

АНТИГИСТАМИННЫЕ И ЛЕКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ. РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ. ОБНОВЛЕНИЕ 2020

Самыми широко применяемыми препаратами для лечения аллергических болезней уже много лет являются блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов. Благодаря целевому воздействию на высокоаффинный рецептор FcεRI

антигистаминные препараты показывают свою максимальную активность при IgE-зависимых реакциях, сопровождающихся дегрануляцией тучной клетки, но в значительной степени теряют клиническую эффективность при присоединении клеточных реакций, в которых мастоциты практически не участвуют. В случае сочетания пищевой аллергии и АД вопросы назначения антигистаминных остаются дискуссионными. В инструкциях многих антигистаминных препаратов указывается в разделе «показания для применения» возможность назначения этих лекарственных средств при атопическом дерматите, контактном аллергическом дерматите, зудящих дерматозах.

В реальной практике врачами АГ назначаются в качестве «адьювантной» (дополнительной терапии) совместно с кортикостероидами, либо в качестве монотерапии. Кохрейновские мета-анализы показали бесполезность применения этих групп препаратов в отношении уменьшения площади поражения кожи при АД как изолировано, так и в качестве дополнительной терапии [1].

Некоторые современные препараты могут оказывать положительное влияние на зуд кожи. Антигистаминные эффективно предотвращают гистаминазависимые реакции, например острую крапивницу при пищевой аллергии и могут быть назначены, при сочетании дерматита с пищевой аллергией, с аллергическим ринитом при продолжающемся контакте с аллергеном.

Монтелукаст. Современная позиция экспертов основывается на мета-анализе исследований, посвященных использованию монтелукаста в терапии средне-тяжелых форм дерматита. Всего было отобрано 9 исследований: 4 показали некоторое улучшение симптомов, и 5 работ в результатах указывают отсутствие влияния на течение заболевания. Учитывая отсутствие АД в списке зарегистрированных показаний в РФ и в Европе, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов не рекомендованы для добавления в терапию из-за отсутствия значимых преимуществ перед традиционной терапией. [2].

Антигистаминные препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов обладают крайне слабым системным действием и могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии при сочетании дерматита с аллергическим ринитом и/или с аллергической крапивницей.

Литература

1. Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst Rev. Published online January 22, 2019. doi:10.1002/14651858.CD012167.pub2
2. Chin WK, Lee SWH. A systematic review on the off-label use of montelukast in atopic dermatitis treatment. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):963-976. doi:10.1007/s11096-018-0655-3

Литература

1. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 1: Diagnosis and assessment of atopic dermatitis *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 338–351.
2. Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 657–682.
3. Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 850–878.
4. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(1): 116–132.
5. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(11): 771–788.
6. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(8): 1045–1060.
7. Åkerström U., Reitamo S., Langeland T. et al. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: A randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm. Venereol*. 2015; 95(5): 587–592.
8. Tiplica G.S., Boralevi F., Konno P. et al. The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. 2018: 0–2.
9. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C. Emollient improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 614–618.
10. Grimalt R., Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatol*. 2007;214: 61–67.
11. Pelc J., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. The structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis – Treatment options. Part two. *Postep. Dermatologii i Alergol*. 2018; 35(2): 123–127.
12. Barnes P.J. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 5–16.
13. Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии. М., 2000.
14. Li A.W., Yin E.S., Antaya R.J. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(10): 1036–1042.
15. Kyllönen H., Remitz A., Mandelin J.M., Elg P., Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004; 150(6): 1174–1181.

16. Carr W.W. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: Review and treatment recommendations. *Pediatr. Drugs.* 2013; 15(4): 303–310.

17. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., Schuttelaar M.-L.A., Zhu X., Schauer U., Qaqundah P., Poulin Y., Kristjansson S., von Berg A., Nieto A., Boguniewicz M., Paller A.S., Dakovic R., Ring J., Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135(4): 597–606.

18. Siegfried E.C., Jaworski J.C., Kaiser J.D., Hebert A.A. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr.* 2016; 16: 75.

19. Mandelin J.M., Rubins A., Remitz A. et al. Pharmacology and therapeutics Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03 % ointment in infants : a two-year open-label study. *Int. J. Dermatol.* 2012.

20. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996;35(Nº4):615–620 * Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2018; 32: 657–682.

21. Наружное лечение атопического дерматита у детей и взрослых с применением крема и аэрозоля Скин-Кап. Пособие для врачей. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Мирина Ю.Г. Екатеринбург, 2003.

22. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Мирина Ю.Г., Ведерникова С.В. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых. *Вестн дерматол венерол.* 2004; 3: 23–29.

23. Атопический дерматит. Новые подходы к профилактике и наружной терапии (Ю.В. Сергеев – ред.). М.: Медицина для всех, 2003.

24. Lebowitz M. A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond to hydrocortisone: Mometasone furoate study group. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 604–606.

25. Sidbury R., Hanifin J.M. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics.* 2000; 18(1): 1–11.

26. Макарова И.В., Гайдук И.М., Жиглинская О.В., Мухарева Э.В., Сухорукова В.Г. Применение крема алклометазона дипропионата 0,05% в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2004; 4: 84–87.

27. Knoell K.A., Greer K.E. Atopic Dermatitis. *Pediatrics in Review.* 1999; 20(2): 46–52.

28. Hauser C., Prins C., Lacour M. The role of infectious agents. In: Leung DYM, ed. Atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. Austin: R G Landes Co, 1996: 67–112.

29. Leyden J., Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol.* 1977; 96: 179–187.

30. Van Der Meer J.B., Glazenburg E.J., Mulder P.G. et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 114–1121.

31. Berth-Jones J., Graham-Brown R.A.C. Treatment of itching in atopic eczema. *Br Med J.* 1989; 298: 491–492.

32. Klein P.A., Clark R.A.F. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1989; 135: 1522–1525.

33. Papier A., Strowd L.C. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. *Drugs Context.* 2018; 7: 212–221.

34. Paller A.S., Tom W.L., Lebwohl M.G., Blumenthal R.L., Boguniewicz M., Call R.S., Eichenfield L.F., Forsha D.W., Rees W.C., Simpson E.L., Spellman M.C., Stein Gold L.F., Zaenglein A.L., Hughes M.H., Zane L.T., Hebert A.A. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75(3): 494–503.

35. Adverse events of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a meta-analysis / Ou Z., Chen C., Chen A., [et al.] *International immunopharmacology.* – 2018. – T. 54. – С. 303–310.

36. Werfel T., Wollenberg A., Pumnea T., Heratizadeh A. Neues in der Systemtherapie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt.* 2018; 69(3): 217–224.

37. Ring J. Plasma histamine concentrations in atopic eczema. *Clin Allergy.* 1983; 13: 545.

38. Ruzicka T., Gluck S. Cutaneous histamine levels and histamine releasability from the skin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 41.

39. Berth-Jones J., Graham-Brown R.A.C. Treatment of itching in atopic eczema. *Br Med J.* 1989; 298: 491–492.

40. Chawla V., Hogan M.B., Moonie S., Fenwick G.L., Hooft A., Wilson N.W. Parental perception of efficacy of antihistamines for pruritus in pediatric atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2016 Mar-Apr; 37(2): 157–163.

41. Hanifin J.M. The role of antihistamines in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990 Oct; 86(4 Pt 2): 666–669.

42. He A., Feldman S.R., Fleischer A.B. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jul; 79(1): 92–96.
43. Krause L., Shuster S. Mechanism of action of antipruritic drugs. *BMJ.* 1983; 287: 1199.
44. Behrendt B.G., Ring J. Histamine, antihistamine and atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 1990; 20(Suppl 4): 25–30.
45. Wahlgren C.F., Hagermark O. et al. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 545–551.
46. Kemp J.P. Tolerance induction to antihistamines: Is it a problem? *Ann Allergy.* 1995; 50: 7–11.
47. Феденко Е.С. Фенкарол в комплексной терапии атопического дерматита и хронической крапивницы. *Аллергия, астма и клин иммунология.* 2003(№6): 10–12.
48. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. Атопический дерматит: применение антигистаминных препаратов. – М.: «Фармарус Принт», 2002. – 24 с.
49. Ferrer M., Morais-Almeida M., Guizova M., Khanferyan R. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine: an international, non-interventional, retrospective study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(1): 15–34.
50. Juhlin L. Nonclassical clinical indications for H1-receptor antagonists in dermatology. *Allergy.* 1995; 50: 36–40.
51. Гуштин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., Фармарус Принт, 1998.
52. Behrendt B.G., Ring J. Histamine, antihistamine and atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1990; 20(Suppl 4): 25–30.
53. De Vos C. Zyrtec (Cetirizine) – Present Et Futur. *Allerg Immunol* 1989; 21(1 Suppl): 41–43.
54. Diepgen T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* Aug-2002; 13(4): 278–286.

УСТРАНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕНОВ И НЕАЛЛЕРГЕННЫХ ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Общие положения

Поскольку больные атопическим дерматитом более чувствительны к воздействию раздражающих веществ, чем здоровые, важно определить и исключить триггеры, которые поддерживают зудо-расчесочный цикл [1]. К ним относятся как причинно-значимые аллергены, так и неаллергенные раздражающие факторы. Если триггеров, вносящих вклад в обострения атопического дерматита много, то следует сфокусировать внимание на устранении тех триггеров, которые наиболее важны для конкретного пациента. В целом, у детей раннего возраста наиболее вероятно наличие пищевой аллергии, в то время как внешнесредовые аэроаллергены, очевидно, вносят наибольший вклад в развитие атопического дерматита у детей в более поздние возрастные периоды. Целью элиминационных мероприятий является обеспечение для детей настолько нормальной активности, насколько это возможно. В связи с этим особенно важным при назначении элиминационных мероприятий **избегать необоснованных ограничений**. Конечно, существует ряд факторов внешней среды, которые у большинства детей вызывают обострение атопического дерматита, есть продукты питания, которые наиболее часто «ответственны» за обострения болезни, связанные с пищевой аллергией. Однако это ни в коем случае не значит, что всем пациентам нужно рекомендовать, например, одинаковую элиминационную диету, построенную на статистических данных. Неправильно считать, что если большинство детей имеет пищевую аллергию на какой-либо продукт, то это – «сильный аллерген», а раз он «обладает высокой аллергизирующей способностью», то его лучше исключить из питания у всех больных атопическим дерматитом. Безосновательное исключение продуктов из рациона является ничем иным, как нарушением права ребенка на полноценное питание. Аналогичная ситуация прослеживается и с «запретительными» мерами в отношении домашних животных. Если рядом с ребенком в течение длительного времени живет любимая кошка (собака, птичка и т.д.) и при этом у пациента не возникает обострения при контакте с животным, и даже если при этом с помощью кожных проб и исследований *in vitro* обнаруживается сенсibilизация к перхоти, слюне или шерсти животного, то разлучение ребенка с этим животным нанесет больше психологического вреда и ребенку, и членам его семьи, чем принесет пользы, так как профилактический эффект такого мероприятия достаточно сомнителен в том случае, если речь идет не о бронхиальной астме, когда подобные действия, к сожалению, как правило являются необходимыми. Поэтому план элиминационных мероприятий должен быть составлен индивидуально для

каждого пациента и основан на данных анамнеза о непереносимости различных неаллергенных триггеров, а также на результатах провокационного тестирования, в ходе которого были выявлены причинно-значимые аллергены (пищевые и аэроаллергены).

Исключение аллергенов

Устранение аэроаллергенов

Элиминационные мероприятия при аллергии к клещам домашней пыли

Несмотря на то что микроклещи домашней пыли могут вызывать обострение АД, в настоящее время не существует единого, научно обоснованного мнения в отношении эффективности мер, направленных на их устранение из окружения больного [2, 3]. Вместе с тем, учитывая, что у части больных атопическим дерматитом с наличием аллергии к клещам домашней пыли, улучшение состояния наблюдается при длительном исключении воздействия пылевых клещей, можно рекомендовать противоклещевые мероприятия с последующей оценкой их эффективности [4]. Элиминационные мероприятия при наличии гиперчувствительности к аллергену домашней пыли направлены на уменьшение концентрации аллергена в доме, где проживает ребенок. Большинство мероприятий проводятся во всем доме, однако особенно важно их соблюдение в спальне и детской комнате, то есть там, где ребенок находится большую часть времени. Правила проведения элиминационных мероприятий следующие:

1. Первоочередным считается использование закрытых матрасов и подушек в плотных пластиковых «конвертах» на молнии. Рекомендуются, чтобы полоска ткани накрывала непосредственно молнию. Важным является еженедельная стирка всего постельного белья в горячей воде или, лучше, кипячение. Это необходимо делать еженедельно. Желательно накрывать подушки 2-мя наволочками, причем сами подушки должны быть набиты синтетическим материалом. Но даже в этом случае необходимо 1 раз в год менять подушки.

2. В квартире не должно быть мягкой мебели и ковров. Это относится как к синтетическим, так и натуральным изделиям. Среди мебели предпочтение нужно отдавать изделиям из дерева, кожи, винила.

3. Обязательна регулярная чистка труднодоступных мест скопления пыли.

4. В холодное время года для достижения оптимальной температуры воздуха в помещении лучше пользоваться электронагревательными приборами.

5. Дети с аллергией на домашнюю пыль не должны использовать пылесосы и находиться в комнате во время уборки пылесосом.

6. Поддержание в квартире низкого уровня влажности уменьшает вероятность размножения клещей. Идеальный уровень влажности составляет

30–40 %. Использование кондиционеров воздуха или устройств, снижающих влажность в областях с влажным климатом, в значительной степени помогает снизить концентрацию аллергена. Чистка кондиционеров должна осуществляться регулярно, в противном случае в них создаются идеальные условия для роста как клещей, так и плесневых грибов, также обладающих аллергезирующими свойствами. Недопустимо применение увлажнителей или испарителей без тщательного контроля влажности в помещении.

7. Телевизор или компьютер необходимо убрать из детской комнаты, так как вокруг них концентрация домашней пыли значительно повышена.

8. Химические растворы могут быть полезны при уборке помещения. Акарициды (препараты, убивающие клещей домашней пыли) должны применяться регулярно для обработки оставшихся тканевых поверхностей.

Элиминационные мероприятия при выявлении у ребенка с атопическим дерматитом сенсibilизации к плесневым грибам

1. Больным запрещается косить траву, убирать листья.

2. После пользования ванной необходимо насухо вытереть все влажные поверхности. Производить уборку ванной комнаты с растворами, предупреждающими рост плесени, необходимо не менее 1 раза в месяц.

3. На кухне следует пользоваться вытяжкой для удаления испарившейся после приготовления пищи воды.

4. Сушить одежду можно только в проветриваемом помещении, вне жилой комнаты.

Элиминационные мероприятия при наличии эпидермальной аллергии

1. Детям с атопическим дерматитом и подтвержденной аллергией на эпителий/шерсть/слюну животных нельзя носить одежду на основе шерсти, меха животных.

2. Следует исключить посещение больным домов, где находятся животные, зоопарка, цирка.

3. Если животное находилось в помещении, его слюна, шерсть и перхоть даже в незначительном количестве могут являться причиной обострения дерматита, поэтому после удаления животного из квартиры необходима неоднократная генеральная уборка помещения.

Устранение аллергенов у больных с пыльцевой сенсibilизацией

Снизить воздействие аллергена можно путем герметизации жилого помещения в период пыления аллергенных растений, ограничения прогулок в это время, а в случаях особенно выраженной гиперчувствительности – смены места проживания на период пыления. Особенно важной является рекомендация не использовать растительные косметические средства (мыла, шампуни, кремы и т.д.),

не проводить лечение растительными препаратами в каком-либо виде без особой необходимости. При необходимости применяемые средства следует тестировать на индивидуальную переносимость с помощью аппликационной пробы.

Исключение пищевых аллергенов

Общие положения

У больных с пищевой гиперчувствительностью исключение пищевых аллергенов с доказанной релевантностью для пациента приводит к быстрому значительному улучшению состояния кожи при атопическом дерматите [5]. Многими исследователями было показано, что после строгого исключения причинно-значимых пищевых аллергенов из питания, у больных атопическим дерматитом наступало уменьшение зуда и снижение тяжести поражения кожи [5, 6, 7]. Элиминационные диеты с исключением множества продуктов не должны назначаться только на основе положительных кожных тестов. Поскольку любой пищевой продукт (особенно белковый) способен вызвать аллергическую реакцию, для всех больных атопическим дерматитом не может существовать единая («стандартная», «универсальная») элиминационная диета. Нередко бытующее в практике назначение больному так называемой гипоаллергенной, «строгой элиминационной» диеты лишено веского основания, так как при этом врач рекомендует продукты питания, на которые в популяции больных атопическим дерматитом частота аллергических реакций минимальна. Такие рекомендации не учитывают индивидуальную гиперчувствительность к пище, служат причиной неоправданного исключения большого числа продуктов из питания ребенка, что негативно сказывается на психическом состоянии родителей пациента или самого ребенка старшего возраста. Более того, исключение из питания больного раннего возраста некоторых продуктов питания, необходимых для роста, может негативно сказаться на его физическом развитии. Таким образом, любая элиминационная диета должна быть индивидуальной и ее можно назначать только на основании оценки результатов элиминационно-провокационной диеты и/или провокационной пробы. Более того, на основании недавно проведенных исследований авторы предполагают, что даже при доказанной пищевой аллергии, целесообразно не исключать продукт полностью, если он переносится, например, в термически обработанном виде, в определенном количестве (например, молоко, яйца). Как считают авторы, переносимое количество аллергенного продукта способствует формированию пищевой толерантности и снижает риск острых аллергических реакций немедленного типа и анафилаксии в будущем [8, 9, 10].

Длительность исключения продукта из питания зависит от типа аллергена, но в целом, повторное введение продукта с целью провокации предпринимается через 6–12 месяцев [11].

Конкретные рекомендации

1. При наличии аллергической реакции на пищевой продукт целесообразно исключить из питания ребенка все комбинированные продукты, в состав которых входит данный аллергенный белок. Это связано с тем, что часто даже минимальное количество аллергенной пищи может вызвать обострение атопического дерматита. Врачу следует наиболее полно информировать больного о возможных «скрытых» источниках даже минимального количества аллергенной пищи. Примером служит минимальное количество яичного белка в майонезе, кондитерских изделиях, приготавливаемых из сдобного теста.

2. Важным при назначении диетотерапии больным атопическим дерматитом является информирование больного о возможном наличии перекрестной аллергии, когда схожие по антигенной структуре белки вызывают аллергические реакции. Например, у детей с аллергией на белки коровьего молока может наблюдаться аллергическая реакция на говядину и некоторые ферментные препараты, приготовленные из слизистой оболочки желудка и поджелудочной железы крупного рогатого скота. При наличии аллергии к плесневым грибам нередко выявляется гиперчувствительность к содержащим дрожжи пищевым продуктам. Вместе с тем вероятность (даже высокая) наличия перекрестных аллергических реакций не должна являться причиной исключения каких-либо продуктов питания без предварительного получения сведений об их явной непереносимости с помощью элиминационно-провокационной диеты (пробы). Информация о возможной перекрестной аллергии может служить лишь основанием для более тщательного отбора «подозреваемых» продуктов питания для тестирования.

3. Элиминационная диета у детей является временной мерой, поскольку после нескольких месяцев полного исключения аллергенного продукта из питания, большинство детей может употреблять ранее непереносимую пищу. В связи с этим длительность элиминационной диеты должна составлять 6–12 месяцев. По истечении этого срока проводится провокационная пищевая проба (диета) для определения возможности включения данного пищевого продукта в рацион ребенка [12]. Следует отметить, что у некоторых детей с атопическим дерматитом длительное, в течение нескольких лет, исключение из питания таких аллергенов, как куриное яйцо или рыба, не вызывает редукции аллергической реакции.

Особенности элиминационной диеты у детей грудного возраста

1. Естественное вскармливание является предпочтительным для детей грудного возраста, страдающих атопическим дерматитом. Все попытки перевода ребенка, страдающего атопическим дерматитом, на искусственное вскармливание, объясняемые возможной аллергией на материнское молоко, без получения необходимого для этого доказательства следует рассматривать как

ошибочные. В этих случаях особое внимание нужно обратить на рацион кормящей матери с целью выявления тех пищевых продуктов, которые могут провоцировать обострения дерматита у ребенка. Вопрос о наличии непереносимости компонентов питания матери, поступающих в грудное молоко, решается с помощью элиминационно-провокационной диеты с «подозреваемыми» продуктами, назначаемой матери.

2. Грудное вскармливание должно сохраняться как можно дольше, желательно не менее чем до 6-месячного возраста, что является доказанным фактором профилактики прогрессирования дерматита. Следует учитывать также, что грудное молоко: оптимально для ребенка по составу питательных веществ; легко переваривается и усваивается ребенком; обеспечивает поступление в организм ребенка необходимых иммунологических и ферментных компонентов, что способствует уменьшению частоты респираторных и желудочно-кишечных инфекций, оказывает положительное влияние на моторику кишечного тракта ребенка; укрепляет эмоциональную связь ребенка с мамой; грудное вскармливание формирует правильный прикус, развивает лицевые мышцы ребенка; не возникает необходимости в стерилизации питания. Кормление ребенка может быть начато немедленно, как только он проголодается, причем пища уже имеет надлежащую температуру [13].

3. Детям в возрасте до 1 года, для профилактики пищевой сенсibilизации, независимо от результатов аллергологического обследования, ранее рекомендовали исключить из питания до 1,5 лет – куриные яйца, рыбу, морепродукты; до 3-летнего возраста – орехи. В настоящее время, с учетом недавно проведенных исследований и критической оценки предыдущих рекомендаций, указанная рекомендация не поддерживается большинством ведущих аллергологических сообществ мира [14]. Рекомендация не давать цельное коровье молоко как минимум до достижения ребенком возраста 1 года остается в силе.

4. Особого внимания заслуживает вопрос о целесообразности специальной диеты кормящей матери ребенка, страдающего атопическим дерматитом. Из рациона матери, кормящей грудью, исключаются только те пищевые продукты, к которым выявляется гиперчувствительность у ребенка, установленная на основании фактов обострения дерматита при введении этих продуктов в питание матери. В настоящее время отсутствуют достоверные данные о положительном эффекте какого-либо эмпирического ограничения рациона кормящей матери.

5. Прикорм детям с атопическим дерматитом, вне зависимости от тяжести заболевания, целесообразно назначать не ранее 4,5-месячного возраста, однако это решение принимается индивидуально.

6. Элиминационная диета должна полностью соответствовать возрастной потребности ребенка в белке, жирах, углеводах и калориях. Это положение

особенно важно для детей раннего возраста, поэтому в каждом случае назначения элиминационной диеты врач обязан произвести соответствующий расчет питания.

7. Оптимальным при недостатке грудного молока является использование его заменителей, изготовленных промышленно (формул или смесей). В случаях прекращения грудного вскармливания, практиковавшееся в недалеком прошлом использование цельного коровьего молока крайне нежелательно, поскольку коровье молоко не обладает перечисленными преимуществами грудного молока. Более того, установлено, что наличие белка коровьего молока в рационе ребенка первых 4 месяцев жизни в 1,4 раза увеличивало риск возникновения приступов удушья на первом году жизни; в 1,42 раза – на 6-м году жизни и в 1,25 раза риск астмы к 6 годам [15].

ОБНОВЛЕНИЕ ПОЗИЦИИ ПО СВЯЗИ АД И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Грудное вскармливание является наиболее физиологичным способом кормления младенцев. На сегодняшний момент полный состав грудного молока остается расшифрованным не полностью. Регулярно выходят работы об открытии новых компонентов женского грудного молока, обладающих как нутритивными, так и иммунными свойствами. Грудное молоко, кроме нутриентов, содержит иммуноглобулины; дефенсины – белки, защищающие от инфекций; пре и пробиотики. Особенно важно, что эти компоненты синтезированы организмом матери, генетически и иммунологически сходным с ребенком, и могут быть усвоены ребенком в полной мере. Состав молока может быть переменным у разных женщин и зависит от индивидуальных особенностей и предшествующего иммунологического опыта. Кроме положительных свойств грудного молока, в практике наблюдаются случаи негативного действия грудного вскармливания. В грудном молоке могут содержаться вирусные и бактериальные агенты и аллергены, употребляемые матерью. Варианты развития аллергических гемоколитов у детей на исключительно грудном вскармливании наблюдаются регулярно.

Традиционно принято считать, что польза грудного молока огромна и перевешивает возможные риски от его применения. В случае угрозы атопического дерматита и пищевой аллергии рекомендации по пролонгированию грудного вскармливания прочно вошли в практическую работу врачей, занимающихся наблюдением детей первого года жизни. Однако, в последние годы появились мета-анализы исследований, отрицающие положительные эффекты грудного вскармливания и даже свидетельствующие о отрицательном влиянии грудного молока на развитие аллергии.

В обновлении документа 2020 мы рассмотрим только последний мета-анализ Lin B. (2019), по результатам которого было показано отсутствие положительного влияния грудного вскармливания на развитие АД [1].

Анализ был проведен на основании анализа 27 статей, посвященных данной проблематике, и охватывал ряд работ из Европы и Азии. Необходимо отметить, что большинство из этих работ были сфокусированы на исключительно грудном вскармливании. Анализ имеет ряд ограничений: диагноз «атопический дерматит», устанавливался без использования стандартных критериев в 21 исследовании, что может негативно сказаться на точности результатов. В исследованиях, где диагноз атопического дерматита устанавливался специалистом – положительных эффект грудного вскармливания был положительным, в сравнении с данными, которые пациенты сообщали о себе сами.

В большинстве исследований оценивалась общая распространенность АД в наблюдаемой когорте как связи с пищевой аллергией, так и без нее.

Авторы сделали вывод, что отношение рисков развития АД для исключительно грудного вскармливания составляет примерно 0.99 -1.01, т. е. эффект крайне незначительный. При обсуждении результатов данного анализа сразу делается оговорка, что для пациентов с атопическим анамнезом и отягощенной наследственностью протективный эффект в отношении АД сохраняется. Грудное вскармливание снижает относительный риск у пациентов обнаружить в течение жизни атопический дерматит RR 0.85, 95% CI 0.74–0.98, в случае исключительно грудного вскармливания RR 0.83, 95% CI 0.70–0.97, что означает, что пациенты будут иметь на 13–15% меньшие шансы заболеть АД.

Для пациентов без атопии в семье получены противоположные результаты – риски повышаются примерно во столько же раз, обнуляя общий эффект по мета-анализу (RR 1.11, 95% CI 0.94–1.31).

В общей популяции защитный эффект от полного грудного вскармливания был немного выше, чем от смешанного вскармливания (грудь+ молочная формула). Общее снижение риска дерматита было достоверно, но очень незначительно (RR 0.98) по сравнению с детьми на искусственном вскармливании (RR 1.06, 95% CI 0.92–1.23).

В дополнение, было отмечено, что в странах с низким и средним уровнем дохода положительный эффект от грудного вскармливания выражен более явно (RR 0.74), а развитых странах США и Европы положительного эффекта нет вообще. Длительность вскармливания до года положительно сказывалась на защитном эффекте грудного молока. Кормление детей старше года ассоциировалось с негативными эффектами в отношении дерматита, что сложно объяснить с точки зрения иммунологии, но может быть связано со стремлением родителей детей аллергиков пролонгировать грудное вскармливание из-за скудности диеты и невозможности введения полноценных белков.

Значительное и достоверное снижение рисков АД грудное вскармливание оказывает в отношении развития дерматитов у взрослых и у детей более старшего возраста.

Настораживающим фактором является факт, что при исключительно грудном вскармливании детей без наследственной аллергической отягощенности наблюдается увеличение доли дерматита. Данные, приведенные в статье, не позволяют сделать выводы о причинах подобных изменений. Предположительно, позднее введение прикорма может вести к нарушению формирования толерантности к пищевым продуктам и увеличению частоты встречаемости пищевой сенсibilизации. Косвенно подтверждают это исследования LEAP, EAT и подобные им, показывающие преимущество раннего введения аллергенов для развития толерантности по сравнению с их избеганием [2].

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России поддерживает позицию проводить грудное вскармливание детям независимо от степени риска по АД.

Детям из семей с атопическими заболеваниями грудное вскармливание должно быть рекомендовано, как доказавшее протективный эффект в отношении АД в странах со средним уровнем дохода, к которым относится Россия.

Отложенное введение прикорма не целесообразно для профилактики аллергических заболеваний в том числе для пациентов с атопическим дерматитом.

Литература.

1. Lin B., Dai R., Lu L., Fan, X., & Yu, Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. (2019). 315010(59). <https://doi.org/10.1159/000503781>
2. Fisher HR, Du Toit G, Bahnson HT, Lack G. The challenges of preventing food allergy: Lessons learned from LEAP and EAT. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(3):313-319. doi:10.1016/j.anai.2018.06.008

Выбор смеси (формулы) для искусственного вскармливания детей с атопическим дерматитом (при гипо- и агалактии у кормящей матери)

При невозможности грудного вскармливания ребенка с атопическим дерматитом или недостаточном количестве грудного молока, особенно у детей первых 6 месяцев жизни, правильный выбор формулы-заменителя грудного молока является важнейшим вопросом.

Алгоритм выбора смеси для искусственного (смешанного) вскармливания ребенка с атопическим дерматитом:

1. При отсутствии у ребенка с атопическим дерматитом аллергии на коровье/козье молоко и риска аллергии (аллергических заболеваний у ближайших родственников) можно использовать обычные смеси на основе цельного белка коровьего или козьего молока.

2. Если у ребенка не выявляется аллергия к белкам коровьего молока, но имеется риск аллергии, обусловленный факторами риска развития аллергии, учитывая семейный анамнез, то для его вскармливания необходимо применять смесь на основе частично гидролизованного белка. Гидролизаты – это формулы-заменители, приготовленные посредством расщепления белков на более мелкие их составляющие, что позволяет снизить или практически устранить аллергенные свойства белков. Такие формулы обладают доказанным профилактическим эффектом в отношении формирования аллергии на белок коровьего молока [16]. Соевые смеси в такой ситуации применять нецелесообразно, так как они не обладают профилактическим эффектом в отношении формирования аллергии [17].

3. При наличии у ребенка подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока следует придерживаться следующей тактики выбора формул-заменителей грудного молока:

- А). При наличии указаний на явления анафилаксии при контакте с молочным белком немедленно выбирается исключительно аминокислотная формула [18, 19, 20, 21].
- Б). При наличии поливалентной сенсibilизации в связи с высокой вероятностью реакции на гидролизованные формулы безотлагательно назначается аминокислотная [19, 22, 23, 24].
- В). При отчетливой задержке физического развития аминокислотная формула позволяет быстро восстановить необходимые нутриенты в питании ребенка, и это позволяет выиграть время, а попытки подбора высокогидролизованных формул (ВГФ) на основе сывороточного молочного белка или казеина затягивают время восстановления питания ребенка [19, 25, 26].
- Г). При наличии тяжелых гастроинтестинальных симптомов, в генезе которых могут участвовать не IgE-опосредованные механизмы непереносимости белков коровьего молока, делаются попытки применения ВГФ, но при их неэффективности в течение 2–4 недель вводится аминокислотная смесь [24, 27, 28, 29].
- Д). При неэффективности элиминационной диеты кормящей матери и вынужденном отказе от грудного вскармливания попытки перевода на вскармливание ВГФ также не должны превышать 2–4 недели, а после неуспешности данных попыток ребенка переводят на вскармливание аминокислотной формулой [24, 27, 28, 29].

Таким образом, основная тактика выбора формулы-заменителя грудного молока заключается в назначении высоко гидролизированных или аминокислотных формул согласно вышеуказанному алгоритму, так как большинство таких детей не переносят соевый белок [30].

Особо следует обратить внимание на то, что в представлении многих педиатров формулы на основе гидролиза белков молочной сыворотки являются менее гидролизированными, чем формулы на основе молочного белка казеина. Это распространенное заблуждение приводит к добавлению в алгоритм подбора формул-заменителей грудного молока лишний этап, поскольку такие специалисты убеждены, что сначала надо попробовать назначить именно сывороточный гидролизат, а уж затем переходить на казеиновый. Все высокогидролизированные формулы имеют приблизительно сходные по размеру белковых молекул составы независимо от субстрата гидролиза, и не имеет значения, какую высокогидролизированную формулу (смесь) выбирать для назначения ребенку с атопическим дерматитом при гипо- или агалактии у кормящей матери или при невозможности отладить ее диету при доказанной непереносимости малышом молочных белков.

Особенности элиминационной диеты у детей с атопическим дерматитом дошкольного и школьного возраста

Помимо истинных аллергических реакций на пищевые продукты у детей старшего возраста более частыми по сравнению с периодом раннего детства могут быть реакции неиммунной (неаллергической) пищевой непереносимости (псевдоаллергические реакции). В их основе лежит высвобождение медиаторов аллергического воспаления, которое не обусловлено иммунным взаимодействием аллерген – антитело. При этом специфические антитела в составе иммуноглобулинов Е к данным пищевым продуктам не определяются, кожные тесты отрицательные, но с помощью провокационной пищевой пробы выявляется наличие непереносимости, которая, как правило, зависит от количества съеденной пищи. Такие реакции могут вызывать пищевые добавки (сульфиты, консерванты, аспирин, антиоксиданты, нитриты, нитраты и др.). Кроме того, лектины, вещества природного происхождения, содержащиеся в ягодах, фруктах могут вызывать неиммунное высвобождение медиаторов воспаления [11].

При наличии у больного атопическим дерматитом неиммунной пищевой непереносимости можно рекомендовать термически обработанные продукты растительного происхождения, если данная пища в сыром виде вызывает обострение заболевания.

Если у детей с неиммунной пищевой непереносимостью отмечается зависимость обострения атопического дерматита от количества съеденной пищи, можно рекомендовать ввести в питание переносимый объем пищевого продукта.

Исключение неаллергенных провоцирующих факторов

Устранение «физических» и «химических» триггеров

У всех детей с атопическим дерматитом необходимо ограничить воздействие факторов внешней среды, которые могут провоцировать зуд. С этой целью целесообразно рекомендовать пациентам:

1. Уменьшить колебания температуры и влажности в помещении, где большее время проводит ребенок, особенно в спальном комнате. В летнее, жаркое время года кондиционирование воздуха помогает поддерживать оптимальную, комфортную температуру для больного и устранить избыточную влажность, в то время как увлажнитель воздуха может поддерживать оптимальную влажность в сухие зимние месяцы, чтобы не допустить избыточного высыхания кожи. Оптимальной температурой воздуха для больного атопическим дерматитом является 21–23 °С.

2. Поскольку потение вызывает зуд у многих больных атопическим дерматитом, следует подбирать ребенку для прогулок, пребывания в помещении одежду из хорошо пропускающей воздух ткани. Не следует больному с атопическим дерматитом носить закрытую, облегающую одежду; предпочтительно носить свободную одежду из хлопчатобумажной ткани.

3. Несмотря на то что физическая нагрузка приводит к повышению температуры тела и потению, она не противопоказана больным атопическим дерматитом. Некоторые виды спорта, например плавание, как правило, переносятся больными лучше, чем те, при занятии которыми неизбежно избыточное потение, физический контакт или ношение тяжелой спортивной одежды. Легкая одежда и прохладный душ после физической нагрузки с последующим нанесением увлажняющего (смягчающего) средства позволяют избежать усиления зуда.

4. Плавание в бассейне является полезным для больных атопическим дерматитом. Наличие в воде соединений хлора, применяющихся для дезинфекции воды, не является основанием для запрета плавания. В этих случаях до купания пациент должен нанести на кожу увлажняющее (смягчающее) средство, а после плавания в бассейне принять прохладный душ и вновь нанести на кожу увлажняющий препарат.

5. Поскольку остатки моющих средств, используемых для стирки одежды, могут также оказывать раздражающее действие на кожу, при стирке одежды и постельного белья больного атопическим дерматитом необходимо хорошо ее прополаскивать. Для стирки лучше применять жидкие, а не порошкообразные стиральные средства, не содержащие отбеливатели. Обязательным является тщательное неоднократное ополаскивание одежды, которое помогает удалить

остатки средства для стирки. При использовании стиральной машины нужно использовать двойной цикл полоскания.

6. Новая одежда должна быть обязательно выстирана перед тем, как будет надета в первый раз, для того чтобы уменьшить уровень формальдегида и других химикатов, применяемых при изготовлении ткани.

7. Если ребенок контактирует с моющими, чистящими веществами (при мытье посуды, уборке помещения), его кожа обязательно должна быть защищена перчатками и специальной одеждой.

8. Одежда больного атопическим дерматитом не должна содержать шерсть и синтетические волокна. Тканями, которые большинством детей хорошо переносятся, являются хлопок, шелк, вискоза (особенно когда ткань после окрашивания подвергается дополнительной термической обработке, например по технологии Tencel).

9. Особого внимания требует оценка психологического статуса ребенка и членов его семьи, поскольку хроническое течение дерматита и связанные с ним постоянный зуд, нарушение сна являются причиной хронического стресса и у большинства больных приводят к психонейровегетативным нарушениям, что ухудшает течение атопического дерматита. В таких ситуациях необходимы консультация и лечение у психоневролога.

10. Так как ультрафиолетовые лучи оказывают положительное воздействие на кожу некоторых больных атопическим дерматитом, им не противопоказано находиться на солнце. В этом случае целесообразно применять специальные наружные солнцезащитные препараты, чтобы избежать солнечного ожога. Солнцезащитные средства могут раздражать кожу, поэтому нужно особенно тщательно выбирать такое средство. Выбору может помочь предварительное нанесение препарата на кожу на 24 часа. При отсутствии местной побочной реакции средство считается пригодным для применения. Длительное воздействие солнечного света может привести к избыточной потере влаги, перегреванию и потению, которые, так же как и солнечное повреждение, могут вызвать раздражение кожи и обострение заболевания.

Психонейровегетативная терапия

Атопический дерматит является очень серьезным хроническим заболеванием, которое может быть эмоционально тяжелым для пациентов и членов их семьи [31].

Больные атопическим дерматитом могут иметь значительные проблемы в жизни, связанные с беспокойством, раздражительностью и даже враждебностью [32]. Несмотря на то что эти эмоциональные факторы не являются причиной атопического дерматита, они часто усиливают проявления заболевания. Пациенты часто реагируют на стресс, фрустрацию или другие неприятные жизненные события усилением зуда и расчесывания. В некоторых случаях расчесывание в

существенной степени связано со вторично приобретенной привычкой. Если у пациента выражено значение эмоциональных триггеров, или психологические проблемы явно осложняют лечение заболевания, целесообразно рассмотреть вопрос о психологическом обследовании или консультировании. Это может оказаться особенно важным у подростков и пациентов молодого возраста, которые тяжело переживают свое заболевание [33]. Релаксация или другие психотерапевтические мероприятия могут дать хороший терапевтический эффект, особенно у пациентов с привычным расчесыванием [34, 35, 36, 37].

Множество исследований посвящено изучению нейровегетативных нарушений у больных атопическим дерматитом. При этом в некоторых рекомендациях по лечению атопического дерматита предусмотрено применение нейротропных (седативные средства, антидепрессанты и т.д.) препаратов, средств, влияющих на состояние вегетативной нервной системы. В связи с этим необходимо четко представлять, что такое лечение должно проводиться только при наличии у пациента с атопическим дерматитом вегетативной дистонии, при этом должна присутствовать выраженная связь обострений атопического дерматита с вегетативными кризами, стрессовыми ситуациями. В такой ситуации обязательно должен быть выставлен сопутствующий диагноз и назначено ее лечение в соответствии с установленными стандартами, в зависимости от характера вегетативных нарушений, что сделать без специалиста психоневролога крайне затруднительно.

ДРУГИЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ (ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТОРПИДНОМ ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА)

Циклоспорин А

В качестве иммуносупрессивной терапии циклоспорин А может использоваться у детей и подростков, страдающих рефрактерным или тяжелым течением АД.

Циклоспорин А обладает доказанной эффективностью при лечении тяжелых форм атопического дерматита, резистентных к обычной терапии. Терапевтическая активность препарата определяется его способностью подавлять Т-клеточный иммунный ответ. Это определено в результате исследований, показавших, что применение циклоспорина А снижает число активированных Т-клеток, рецепторов к интерлейкину-2 и угнетает синтез интерлейкина-5 мононуклеарными клетками. В единичных работах отечественных исследователей показана эффективность лечения циклоспорином детей с атопическим дерматитом особо тяжелого течения. Однако терапия циклоспорином А сопряжена с возможностью побочных эффектов, требует постоянного контроля

и должна проводиться только в условиях стационара квалифицированным специалистом, имеющим опыт подобного лечения, поэтому в широкой практике данный вид терапии не применяется.

Основным побочным эффектом циклоспорина является нефротоксичность. Перед началом лечения необходимо провести двукратное исследование креатинина. Если уровень креатинина во время лечения превышает этот показатель на 25 % дозу циклоспорина снижают. Терапию после 2-х лет следует прекратить и перейти на другой системный препарат.

Целесообразен детальный мониторинг пациентов, особенно их почечного статуса. Продолжительность терапии циклоспорином зависит от клинической эффективности и толерантности препарата. Рекомендуется начальная суточная доза 5 мг/кг/день, разделенная на два приема. В дальнейшем рекомендуется снижение дозы препарата до 0,5–1,0 мг/кг/день каждые 2 недели после достижения положительного клинического эффекта.

Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil)

Микофенолата мофетил (MMF) является иммунодепрессантом, лицензированным во многих европейских странах для лечения системной красной волчанки и профилактики отторжения трансплантата. Существует один неконтролируемый ретроспективный отчет, в котором участвуют 14 детей, указывающий на эффективность препарата при АД, с дозой ММФ 40–50 мг/кг/день у детей младшего возраста и 30–40 мг/кг/день у подростков. Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления на фоне применения препарата – это желудочно-кишечные расстройства, сопровождаемые тошнотой, диареей и рвотой.

Интерфероны

Гамма-интерферон существует как рекомбинантная молекула для лечения хронической гранулематозной болезни. Этот цитокин известен и как фактор подавления IgE-ответа [38], а также – обеспечения обратной регуляции пролиферации и функции Th2-клеток [39]. Некоторые исследования, включая мультицентровые, двойные слепые плацебо-контролируемые, показали, что лечение рекомбинантным интерфероном-гамма приводит к клиническому улучшению и снижает общее число циркулирующих эозинофилов [40, 41]. Кроме того, применение рекомбинантного гамма-интерферона для лечения детей с АД приводило не только к снижению тяжести дерматита, но и уменьшало чувствительность кожи больных к инфекциям кожи [42, 43]. Точную роль и безопасность длительного применения этих препаратов остается еще определить.

Рекомбинантный интерферон-альфа также применялся для лечения больных атопическим дерматитом в отдельных небольших исследованиях

(неконтролируемых). Несмотря на то что некоторыми исследователями отмечался определенный клинический эффект при использовании этого иммуномодулятора [44, 45], в других исследованиях эти данные не были подтверждены, хотя и отмечалось существенное уменьшение числа циркулирующих эозинофилов крови [46, 47]. Для того чтобы вынести твердое решение в отношении роли интерфероновой терапии при атопическом дерматите, необходимо дальнейшее проведение контролируемых исследований.

Кромоглициевая кислота и кромогликат натрия

Являются мембранотропными лекарственными средствами, тормозящими высвобождение и синтез медиаторов аллергического воспаления тучными клетками. При приеме внутрь действие данных препаратов ограничивается местным эффектом на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Их резорбция и, соответственно, системное действие – минимальны. Эффективность кромогликата натрия и кромоглициевой кислоты при атопическом дерматите не была строго доказана с помощью контролируемых исследований. В связи с этим решение о назначении данных препаратов следует принимать только в тех случаях, когда у больного отмечается гиперчувствительность ко многим пищевым аллергенам, а исключение из питания ребенка всех «виновных» продуктов затруднительно или невозможно. Следует учитывать и высокую стоимость такого лечения. Другим возможным относительным показанием к назначению данных препаратов является наличие у больного атопическим дерматитом сопутствующего поражения желудочно-кишечного тракта, основу которого составляет аллергическое воспаление слизистой оболочки (острый аллергический гастрит, гастродуоденит, дуоденит, колит).

Фототерапия (УФО)

Поскольку у большинства пациентов отмечается улучшение состояния кожи летом, при лечении АД часто применяется искусственное УФ-излучение. УФО оказывает на кожу иммуносупрессивное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Кроме того, УФО оказывает противомикробное действие, уменьшая колонизацию *S. aureus*. На фоне УФО нормализуется уровень витамина D, что, в свою очередь, может улучшить течение заболевания. Как вариант фототерапии у детей применяется гелиотерапия в естественных условиях (санаторно-курортное лечение).

В настоящее время наиболее часто применяют UVB (в основном узкополосный – NB-UVB 311-331 нм). Узкополосный UVB имеет более высокий уровень безопасности и эффективности по сравнению с широкополосным UVB.

Как правило, фототерапия не показана в острой стадии АД – ее назначают вне обострения и пациентам с обострениями летом во время пребывания на

солнце. В настоящее время фототерапия у детей не имеет широкого применения [48, 49].

Литература

1. Nassif A., Chan S.C., Storrs F.J. et al. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1402–1407.
2. Bremner S.F., Simpson E.L. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. Nov 2015; 26(7), 646–654.
3. Nankervis H., Pynn E.V. et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2015.
4. Sanda T., Yasue T., Oohashi M. et al. Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 653–657.
5. Bock S.A., Atkins F.M. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117: 561–567.
6. Burks A.W., Mallory S.B., Williams L.W. et al. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 113: 447–451.
7. Sampson H.A. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 988–989.
8. Young M.C. Elimination Diets in Eczema—A Cautionary Tale. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016, V.4, Issue 2, P. 237–238.
9. Chang A., Robison R., Cai M., Singh A.M. Natural history of food triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr; 4(2): 229–236.
10. Kim J.S., Nowak-Wegrzyn A., Sicherer S.H., Noone S., Moshier E.L., Sampson H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(1): 125–131.
11. Sampson H.A. The immunopathogenic role of food hypersensitivity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 34–37.
12. Bergmann M.M., Caubet J.C., Boguniewicz M., Eigenmann P.A. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013; 1(1): 22–28.
13. *The Handbook of Pediatric Nutrition*. Gaithersburg. Aspen Publishers 1993: 107–144.
14. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec; 126(6 0): S1–58.

15. Schrandt J.J.P., van den Bogart J.P.H., Forget P.P. et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 640–644.
16. Zeiger R.S. Use of elemental formulas: Hydrolysates in allergy prevention. Ross Conference 107th: Physiologic/Immunologic Responses to Dietary Nutrients: Role of Elemental and Hydrolysate Formulas in Management of the Pediatric Patient. Ross Products Publishers, Columbus, Ohio, 1998: 108–126.
17. Kjellman N.-I.M., Johansson S.G.O. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: Development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. *Clin Allergy* 1979; 9: 347–358.
18. Fiocchi A. et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against CMA (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(suppl 21): 1–125.
19. Meyer R. et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet.* 2013; 27, 227–235;
20. Koletzko S. et al. Diagnostic approach and management of CMA in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012: 221–229.
21. Ludman S. et al. Managing CMA in children. *BMJ.* 2013; 347: 355.
22. Venter C. et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated CMA in infancy – a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy.* 2013; 3(1): 23.
23. Hill D.J. et al. The efficacy of amino AAF in relieving the symptoms of CMA: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2007 Jun; 37(6): 808–822.
24. Luyt D et al. Standards of Care Committee (SOCC) of the BSACI. BSACI guideline for the diagnosis and management of CMA. *Clin. Exp. Allergy* 2014, 44, 642–672.
25. Mehta H. et al. Growth and nutritional concerns in children with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013, 13: 275–279.
26. Vieira M.C. et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr* 2010; 10: 25.
27. Meyer R. et al. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 Mar-Apr; 6(2): 383–399.
28. Antunes J. et al. Allergy to eHF. *Allergol Immunopathol.* 2009; 37: 272–274.
29. Liacouras C.A. et al. EoE: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2001; 3(12): 1198–1206.
30. Zeiger R.S., Sampson H.A., Bock S.A. et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr*, 1999; 113: 447–451.
31. Gil K.M., Sampson H.A. Psychological and social factors of atopic dermatitis. *Allergy* 9S: 84–89.

32. White A., Horne D.J., Varigos G.A. Psychological profile of the atopic eczema patient. *Australas J Dermatol* 1990; 31: 13–16.
33. Scheich G., Florin I., Rudolph R. et al. Personality characteristics and serum IgE level in patients with atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 1993; 37: 637–642.
34. Noren P., Melin L. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 359–366.
35. Melin L., Frederiksen T., Noren P. et al. Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 467–474.
36. Horne D.J., White A.E., Varigos G.A. A preliminary study of psychological therapy in the management of atopic eczema. *Br J Med Psychol* 1989; 62: 241–248.
37. Haynes S.N., Wilson C.C., Jaffe P.G. et al. Biofeedback treatment of atopic dermatitis: controlled case studies of eight cases. *Biofeedback Self Regul* 1979; 4: 195–209.
38. Pene J., Rousset F., Briere F. et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 6880–6884.
39. Gajewski T.F., Fitch F.W. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunol* 1988; 140: 4245–4252.
40. Boguniewicz M., Jaffe H.S., Izu A. et al. Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med* 1990; 88: 365–370.
41. Hanifin J.M., Schneider L.C., Leung D.Y.M. et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 189–197.
42. Brar K., Leung D.Y.M. Recent Considerations in the Use of Recombinant Interferon Gamma for Biological Therapy of Atopic Dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016; 16(4): 507–514.
43. Brar K., Leung D.Y.M. Recent considerations in the use of recombinant interferon gamma for biological therapy of atopic dermatitis, *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2016, 16:4, 507–514
44. Michils A., Farber C.M., Van Vooren J.P. et al. Sustained benefit of interferon-alpha therapy and oral hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 134–135.
45. Torrelo A., Harto A., Sendagorta E. et al. Interferon-alpha therapy in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 370–372.
46. Jullien D., Nicolas J.F., Frappaz A. et al. Alpha interferon treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 130–132.

47. Paukkonen K., Fraki J., Horsmanheimo M. Interferon-alpha treatment decreases the number of blood eosinophils in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 141–142.

48. Wollenberg A., Barbarot T., Bieber T. et al Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850–878.

49. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71(2): 327–349.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Несмотря на наличие в настоящее время отечественных и международных документов по диагностике и лечению атопического дерматита у детей, основанных на результатах исследований в рамках доказательной медицины, у практических врачей нередко возникают вопросы, связанные с возможностью использования альтернативных методов терапии. Безусловно, данный вопрос интересует и родителей детей с атопическим дерматитом, поскольку резко снижается качество жизни не только ребенка, но и семьи, а кортикостероидофобия как фактор, препятствующий достижению контроля над симптомами заболевания, к сожалению, преодолевается крайне медленно. Поэтому понимание врачом методов лечения, не включенных в стандарты терапии, крайне важно. Для информирования родителей о наличии, значимости и эффективности других методов лечения и профилактики атопического дерматита необходимо рассмотреть такие понятия как комплементарная и альтернативная медицина, которые прочно вошли в современную медицинскую терминологию.

Комплементарная медицина (Complementary medicine; от лат. complementum – дополнение к чему-то основному или более важному) представляет собой комплекс диагностических, лечебных и профилактических методов, которые дополняют официальную медицину [1]. Понятие комплементарной медицины нередко подменяется термином «альтернативная медицина», что не является обоснованным. Под «альтернативной медициной» понимают совокупность методов, противостоящих и используемых вместо методов официальной медицины. Необходимо отметить, что в зарубежной медицине используется объединенный термин «Комплементарная и альтернативная медицина» (Complementary and Alternative Medicine, CAM), который включает все виды терапии и профилактики заболевания, не входящие в общепринятые стандарты лечения. Наряду с этим существует «народная медицина», которая «представляет собой общий итог накопленных знаний, навыков и практики, которые основаны на теориях,

верованиях и опыте представителей различных культур» [2]. В отличие от народной медицины «комплементарная медицина» или «альтернативная медицина», по определению ВОЗ, означают «широкий диапазон медико-санитарной практики, которая не является частью собственной традиции данной страны или обычной медицины и не полностью интегрирована в преобладающую систему медицинской помощи» [2]. Во многих странах «народная медицина» и «комплементарная» (дополнительная) медицина рассматриваются в едином ключе. В ряде стран организованы центры комплементарной и альтернативной медицины, рекомендуется включение дисциплины по изучению альтернативной медицины в учебные программы университетов [3].

Комплементарная и альтернативная терапия включает огромное разнообразие методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, среди которых наиболее известны фитотерапия, гомеопатия, акупунктура, индийская аюрведа, ароматерапия, витаминотерапия. В качестве альтернативной терапии используются остеопатия, хиропрактика. Методы альтернативной медицины большей частью основаны на убеждении, не могут влиять на патогенетические механизмы развития аллергического воспаления, а отказ от применения современных препаратов, что является ключевым аспектом альтернативной медицины, может явиться причиной обострения заболевания [4, 5]. Поэтому врач аллерголог-иммунолог должен быть хорошо информирован в плане альтернативной медицины. Для этого необходимо знать применяемые методы и уметь разъяснить родителям ребенка с аллергическим заболеванием, в частности с атопическим дерматитом, возможные негативные эффекты при проведении такой терапии.

Исследования показывают высокую популярность народной и дополнительной медицины как среди населения европейских стран, так и США, стран Африки, Азии и Австралии [2, 6–8], при этом отмечается увеличение количества людей, приверженных различным методам народной, комплементарной и альтернативной медицины.

Аналогичная тенденция выявлена и среди пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями. Эпидемиологические исследования показывают, что в США 42 % пациентов с аллергическими заболеваниями используют в лечении неконвенциональную медицину [9]. Среди пациентов с аллергическими заболеваниями, которые хотя бы один раз применяли данные методы, преобладают пациенты с заболеваниями кожи, в частности с атопическим дерматитом [10, 11].

При анализе анамнестических данных 114 детей с атопическим дерматитом установлено, что 18,4 % использовали методы комплементарной и альтернативной медицины (пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты, бальнеотерапия, акупунктура, китайские травы), а приверженность комплементарной и альтернативной терапии ассоциировалась с тяжелым течением заболевания,

низким качеством жизни и кортикостероидофобией опекунов (родителей) ребенка [12]. Кроме перечисленных причин положительного решения в отношении применения методов альтернативной и комплементарной терапии, некоторые авторы высказывают мнение о влиянии географических, ментальных факторов, характерных для населения конкретного региона [13].

По данным других исследователей, от 42,5 % до 63,5 % детей с атопическим дерматитом применяли один или несколько методов альтернативной медицины, такие как фитотерапия и гомеопатия, а вероятность их использования достоверно увеличивалась при увеличении продолжительности заболевания ($p < 0,05$). Более того, стоимость лечения не препятствовала применению данной терапии. Однако отмечено, что эффект методов альтернативной медицины минимальный при серьезном риске развития нежелательных побочных эффектов [14, 15].

Получены интересные данные при анализе альтернативных методов лечения детей с атопическим дерматитом (средний возраст – 1,3 года), который показал, что в качестве альтернативного метода лечения преобладала рекомендация применения молитвы, полученная родителями ребенка от родственников и друзей. Наряду с известными методами альтернативной медицины, такими как фитотерапия и гомеопатия, указывается на использование необычных методов (куриный помет) в лечении обострения атопического дерматита. Авторами отмечено, что в большинстве случаев причиной обращения к альтернативной медицине явилось отсутствие эффекта конвенциональной терапии [16].

Альтернативная медицина наиболее часто ассоциируется с применением китайских трав. Действительно, традиционная китайская медицина включает многочисленные терапевтические подходы, среди которых фитотерапия занимает одно из первых мест. При этом используются различные методы изготовления растительных формул (моно- и комплексные препараты) и пути их введения. Например, настои, отвары, капсулы – для перорального использования, мази и кремы – для местного применения. В связи с этим имеется большое количество опубликованных работ по изучению эффекта фитотерапии, в том числе научные обзоры эффективности при аллергических заболеваниях. Отмечено, что китайские травы все чаще применяются в лечении атопического дерматита, в частности у детей.

Улучшение качества жизни детей с атопическим дерматитом при использовании традиционной китайской фитотерапии позволило исследователям рекомендовать ее в качестве альтернативного выбора при лечении тяжелого, рефрактерного, обширного и неэкссудативного атопического дерматита [17].

Опубликованы результаты многоцентрового, двойного слепого, контролируемого, рандомизированного, проспективного исследования эффективности традиционной китайской формулы в лечении 275 пациентов в возрасте 5–25 лет с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения

в сравнении с эффектом топического глюкокортикостероида [18]. Исследование проводилось в течение 36 недель, в том числе 12 недель лечения и 24 недель последующего периода. Фитопрепараты принимались внутрь и наружно. Сравнительный анализ динамики клинических симптомов, индексов SCORAD, качества жизни (QOL и CDLQI) позволил сделать вывод о том, что изученная китайская травяная формула может существенно улучшить QOL ребенка [18].

Представленные выше выводы согласуются с полученными ранее результатами других исследователей, которые продемонстрировали эффективность перорального применения китайских травяных формул при лечении среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита у детей в возрасте от 4 до 7 лет. Наряду с этим подчеркивается отсутствие побочных эффектов при проведении терапии [19, 20].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании установлена клиническая эффективность при местном применении в течение 8 недель кокосового масла у 117 детей с атопическим дерматитом средней степени тяжести. Результаты показали, что включение в терапию кокосового масла значительно снижает трансэпидермальную потерю воды, индекс SCORAD, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения [21].

Таким образом, анализ терапевтического эффекта различных форм китайских трав (капсулы, сиропы и гранулы, местное применение) показал уменьшение симптомов и обострений заболевания, безопасность при лечении атопического дерматита средней степени тяжести у детей [22].

Параллельно изучались механизмы эффективности фитотерапии *in vitro*. В ряде исследований было показано четкое снижение синтеза таких цитокинов, как фактор некроза опухоли- α , интерферона- γ , подавление дегрануляции перитонеальных тучных клеток крысы, что, в свою очередь, позволило авторам сделать вывод о противовоспалительном эффекте комплекса трав [23, 24].

Несмотря на имеющиеся исследования, выполненные согласно принципам доказательной медицины, Кокрейновские обзоры (2004, 2013 г.) не выявили убедительные доказательства влияния китайских трав на снижение тяжести течения атопической экземы у детей и взрослых. Однако авторами подчеркивается, что китайская фитотерапия может быть перспективной для лечения атопического дерматита [11].

В настоящее время также не ясны механизмы и неоднозначны доказательства эффективности гомеопатии и акупунктуры. Это связано с серьезными проблемами при планировании и проведении научных исследований по изучению влияния на течение атопического дерматита у детей [25].

Альтернативная медицина была определена как форма терапии или обследования, которая не имеет научной основы и для которой научные методы не продемонстрировали эффективной или диагностической надежности,

поскольку клинические исследования, соответствующие принципам доказательной медицины, редки или отсутствуют [13, 15]. Настораживает, однако, появление публикаций, в которых подчеркивается целесообразность использования гомеопатических средств в лечении детей с аллергическими заболеваниями [26]. Поэтому важным является необходимость стандартизации, научного обоснования показаний и противопоказаний к использованию и, безусловно, контроль со стороны органов здравоохранения [27].

В заключение необходимо подчеркнуть, что в России не рекомендуется использование альтернативных методов лечения атопического дерматита у детей, поскольку «нет никаких данных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность гомеопатии, рефлексотерапии, фитотерапии, БАД и других альтернативных методов лечения атопического дерматита» [28].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОТАЦИЙ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТИТА

Не менее широко по сравнению с пробиотиками обсуждается вопрос о необходимости дотации витамина D и других микроэлементов пациентам с АД.

Мета-анализ Gray N. (2019) рассмотрел вопрос о связи недостатка цинка у пациентов с АД.[1].

Цинк играет важную роль в противоинфекционной защите и формировании адекватного кожного барьера. По результатам ряда исследований можно заключить, что пациенты с дерматитом в среднем имеют более низкие показатели содержания цинка в сыворотке, эритроцитах и волосах, причем стандартное отклонение от среднего были достаточно внушительные: в сыворотке - 0,7 SMD, в эритроцитах и волосах - до 0,95 SMD. Исследования, предусматривающие прием цинка с лечебной и профилактической целью показали неоднозначные результаты, что не позволило авторам сделать выводы о необходимости дотации микроэлемента.

Прием витамина D при атопическом дерматите может быть оправдан гормоноподобными свойствами холекальциферола и его влиянием на иммунный ответ и противоинфекционную защиту. Как ранее было показано, при АД чаще встречаются мутации VDR рецептора и наблюдается дефицит витамина D в сыворотке.

Мета-анализ Hattangdi-Haridas S. (2019) уточняет, что в среднем концентрация витамина D в сыворотке у взрослых и детей с АД ниже чем у здоровых (на 14 и 16 нг/мл соответственно) [2]. Более частая недостаточность гидроксикальциферола у детей с АД, чем в популяции, требует наблюдения за уровнем витамина D и коррекции его при необходимости. По результатам анализа

показано, что ежедневная дотация витамина D в дозе 1500–1600 МЕ способна снизить индекс SCORAD в среднем на 11 пунктов. Принимая во внимание, что в РФ всем детям рекомендована дополнительное введение витамина D, нет оснований для изменения этой рекомендации пациентам с дерматитом. Не показано уменьшение дозы либо отмена профилактического введения. Опасения, существующие у некоторых специалистов, о «аллергенности» витамина D и о его способности вызывать обострения процесса не обоснованы. Возникновение эритемы в типичных местах, где ранее были очаги дерматита, говорит прежде всего о низком контроле заболевания и о том, что воспаление в коже подавлено не полностью – сохраняется инфильтрация дермы иммунными клетками, вследствие чего возникает реакция на неспецифические раздражители.

Мы рекомендуем профилактический прием витамина D в дозе 1500 МЕ в сутки всем пациентам с АД в рамках действующих рекомендаций. При развитии гиповитаминоза коррекция витамином D должна проводиться по общим правилам.

Литература к разделу

1. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, Khumalo NP. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1042–1050. doi:10.1111/jdv.15524
2. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients.* 2019;11(8):1854. Published 2019 Aug 9. doi:10.3390/nu11081854

Литература

1. Ernst E., Cohen M.H., Stone J. Ethical problems arising in evidence based complementary and alternative medicine.// *J Med Ethics.* 2004; 30: 156–159.
2. Стратегия ВОЗ в области народной медицины: 2014–2023 годы. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 г.
3. Omari L.A., Radi R., Isleem U., Alimoğlu O., Ankarali H. et al. Knowledge about complementary and alternative medicine among university students in Jordan// *J Behav Health.* 2018, Vol 7. № 2: 61–68.
4. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю. Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 1). *Лечащий врач.* 2012, № 6: 59–62.
5. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю. Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (часть 1). *Лечащий врач.* 2012, № 8: 74–77.

6. Sood N., Burger N., Yoong J., Kopf D., Spreng C. Firm-level perspectives on public sector engagement with private healthcare providers: survey evidence from Ghana and Kenya // *PLoS One*. 2011; 6 (11), Nov. 23.
7. Peltó G.H., Armar-Klemesu M. Balancing nurturance, cost and time: complementary feeding in Accra, Ghana // *Matern Child Nutr*. 2011, 7 (Suppl.3): 66–81.
8. European Information Centre for Complementary & Alternative Medicine [web site], (<http://www.eicc.com/home.php?ih1&l=eng>).
9. Barnes P.M., Bloom B., Richard L. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. National Health Statistics Reports. 2008, December 10. №3: 24.
10. Mainardi T., Kapoor S., Bielory L. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects // *J. Allergy. Clin. Immunol*. 2009; 123: 283–94.
11. Gu S., Yang, Xue C.C. et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (9):CD008642.
12. Sato M., Yamamoto-Hanada K., Irahara M., Ishikawa F. et al. Complementary and Alternative Medicine among Children with Atopic Dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. February. 2018. AB 142.
13. Boneberger S., Rupec R.A., Ruzicka T. Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic skin diseases: facts and controversies // *Clinics in Dermatology*. 2010. 28: 57–61.
14. Aguiar Jr. N.R., Costa I.M.C. The use of alternative or complementary medicine for children with atopic dermatitis // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86 (1): 167–168.
15. Hughes R., Ward D., Tobin A.M., Keegan K. et al. The use of alternative medicine in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2007; 24: 118–120.3.
16. Soyer O.U., Aksoybalı, Dallarba Y. The use of alternative medicine in children with atopic dermatitis <http://dx.doi.org/10.1016/j.allerg.2012.04.008> 275–276.
17. Cheng H.-M., Chiang L.-C., Jan Y.-M. et al. The efficacy and safety of a Chinese herbal product (Xiao-Feng-San) for the treatment of refractory atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial// *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 155: 141.
18. Liu J., Mo X., Wu D. et al. Efficacy of a Chinese herbal medicine for the treatment of atopic dermatitis: a randomised controlled study, *Complement. Ther. Med*. 2015, 23 (5): 644–651.
19. Hon K.L., Leung T.F., Ng P.C. et al. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Dermatol*. 2007, 157 (2): 357–363.

20. Hon K.L., Lo W., Cheng T.F. et al. Prospective self-controlled trial of the efficacy and tolerability of a herbal syrup for young children with eczema // *J. Dermatol. Treat.* 2012. 23 (2): 116–121.

21. Evangelista M.T., Abad-Casintahan F., Lopez-Villafuerte L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial // *Int. J. Dermatol.* 2014, 53 (1): 100–108.

22. Hussain Z., Thu H.E., Shuid A.N. et al. Phytotherapeutic potential of natural herbal medicines for the treatment of mild-to-severe atopic dermatitis: A review of human clinical studies / *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017, 93: 596–608.

23. Leung T.F., Wong K.Y., Wong C.K. et al. In vitro and clinical immunomodulatory effects of a novel PentaHerbs concoction for atopic dermatitis.// *Br J Dermatol.* 2008; 158: 1216–1223.

24. Chan B.C., Hon K.L., Leung P.C. et al. Traditional Chinese medicine for atopic eczema: PentaHerbs formula suppresses inflammatory mediators release from mast cells // *J Ethnopharmacol.* 2008; 120: 85–91.

25. Qio J., Grine K. Complementary and Alternative Treatment for Allergic Conditions.// *Primary Care – Clinics in Office Practice.* 2016. 43(3): 519–526.

26. Горяйнова Л.К., Мазур Е.В. Современная стратегия терапии аллергических болезней с применением комплексной гомеопатии/ Поликлиника. 2012. №5. С. 110–118.

27. Мачарадзе Д.Ш. Комплементарная и альтернативная терапия при атопическом дерматите // *Вопросы современной педиатрии.* 2010; Т.9. №3: 70–72.

28. Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЯ

Существует мнение, что определение и устранение аллергенной причины атопического дерматита является низкоэффективным и затратным мероприятием, а уход за кожей – основным в профилактике обострений. Противоположная точка зрения, которой чаще придерживаются педиатры общей практики и аллергологи, – переоценка роли аллергии и элиминации аллергенов, в связи с чем игнорируются простые, но необходимые мероприятия по уходу за кожей.

Эти полярные линии в одинаковой степени неверны, так как для эффективной профилактики обострений атопического дерматита необходимо не только исключить аллергенные и неаллергенные триггеры, но и научить родителей ребенка специальному уходу за его кожными покровами. В этой

связи образованию пациентов и их родителей следует уделять значительно больше времени и сил, так как советы по элиминации аллергенов с готовностью воспринимаются пациентами и, как правило, безоговорочно выполняются [17].

Поскольку атопический дерматит является хроническим, рецидивирующим заболеванием, его периодические обострения неизбежны. Об этом врач должен предупреждать, делая акцент на том, что, несомненно, в силах родителей больного: во-первых, снизить частоту обострений, во-вторых, не дать обострению развиться в среднетяжелую и тяжелую форму дерматита. Для решения этих задач следует:

1. Обеспечить постоянный уход за кожей больного в фазе ремиссии болезни.
2. Максимально исключить аллергенные и неаллергенные триггеры.
3. При первых признаках обострения дерматита немедленно использовать соответствующее наружное противовоспалительное лечение.

УХОД ЗА КОЖЕЙ ПАЦИЕНТА В ФАЗЕ РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ

Наиболее частой ошибкой ведения больных атопическим дерматитом является недостаточное внимание к уходу за кожей пациента после стихания обострения. Вместе с тем именно в фазе выздоровления кожа ребенка становится суше и чувствительней к механическим раздражителям и инфекции. Сухость кожи приводит к образованию микротрещин, которые служат «входными воротами» для условно патогенных и патогенных микроорганизмов, раздражающих веществ и аллергенов. В связи с этим врачу в рекомендациях по профилактике обострений необходимо делать акцент на обязательном продолжении использования увлажняющих и смягчающих средств, несмотря на стихание обострения или ремиссию заболевания. Вторым важным положением является дневная кратность использования средств ухода за кожей. Стандартного их применения 2–3 раза в день недостаточно для большинства пациентов. Следует убедить родителей пациентов в том, что эти средства следует применять столько раз в течение дня, сколько необходимо, чтобы кожа не была сухой даже непродолжительный период времени. Нередко требуемая частота нанесения на кожу увлажняющих и смягчающих средств (5–10, и даже более, раз в сутки) вызывает недоумение отдельных специалистов и тем более родителей. В таких случаях им необходимо разъяснить, что по мере восстановления структуры липидного слоя эпидермиса необходимая частота использования средств ухода за кожей будет постепенно уменьшаться, но без адекватного применения лечебно-косметических средств непременно наступит обострение дерматита. Подробные рекомендации по уходу за кожей изложены в разделе настоящего Документа «Алгоритм ухода за кожей детей в зависимости от фазы атопического дерматита». Особую проблему представляет уход за кожей в тех случаях, когда у ребенка имеется сочетание

атопического дерматита и себореи или чрезмерно чувствительной кожи, а также склонности к частому вторичному инфицированию.

УХОД ЗА КОЖЕЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С СЕБОРЕЕЙ И ОСОБО ВЫСОКОЙ ЕЕ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ

Если сухость кожи является ключевым симптомом атопического дерматита, то себорейная кожа (конституциональная или как проявление себорейного дерматита) встречается как сопутствующее состояние (заболевание) не у всех больных. При сочетании атопического и себорейного дерматитов наблюдается более неблагоприятное течение болезни, что определяет необходимость проведения не только соответствующей наружной фармакотерапии, но и специального ухода за кожей. Ярко выраженная гиперреактивность (не только как следствие аллергического воспаления, но и конституциональная) создает высокую «реактогенность» кожи на самые минимальные раздражения. Для эффективного ухода за кожей таких больных в настоящее время перспективным является использование препаратов лечебной косметики. Созданы специальные линии наружных средств, позволяющих осуществлять как гигиену, так и повседневный и лечебный уход за кожей.

Для гигиены кожи с наличием себореи применяются муссы, содержащие соединения цинка, меди, мицелловые растворы сложных эфиров жирных кислот, а с целью лечебного ухода за кожей – средства на основе эмульсии «масло в воде», содержащие кераторегулирующие, себорегулирующие и антисептические вещества.

Для «гиперреактивной» кожи предложены дермокосметические препараты, содержащие антиоксиданты, противовоспалительные и размягчающие кожу добавки. Хороший эффект в профилактике вторичной инфекции, которая нередко возникает в период ремиссии у детей с атопическим дерматитом, дает применение специальных средств, сочетающих в себе как увлажняющие, смягчающие кожу компоненты, так и вещества, обладающие антисептическими свойствами.

ЭМОЛЕНТЫ КАК ПРОФИЛАКТИКА ДЕРМАТИТА И ОБОСТРЕНИЙ ДЕРМАТИТА. ОБНОВЛЕНИЕ 2020

Одной из самых обсуждаемых работ в 2020 году стала работа, посвященная роли эмоленов в профилактике АД у детей. Интервенционное клиническое исследование ВЕЕР было проведено в Великобритании, охватывало 1394 новорожденных из группы риска по развитию аллергических заболеваний (наличие у родственников первой линии дерматита, астмы или ринита). Дети из

группы наблюдения получали уходовую косметику «DoubleBase» гель для душа и «Diprobase» крем, группа контроля получила «стандартный уход». Исследование не нашло доказательств о целесообразности использования эмолентов здоровым детям из группы риска для профилактики дерматита [1]. Среди особенностей дизайна необходимо отметить, что группа контроля тоже получала стандартные уходовые средства для детей, а не плацебо или отсутствие терапии. Кроме того не исключен вариант того, что разные эмоленты имеют неодинаковое содержание активных агентов в своем составе и могут потенциально обладать разным эффектом.

Кохрейновские мета-анализы подтверждают целесообразность назначений эмолентов при наличии атопического дерматита как виде профилактики обострений так и совместно с ТГКС для восстановления кожного барьера и потенцировании их эффекта [2].

Мы рекомендуем поддержание целостности кожного барьера у пациентов с дерматитом с помощью применения кремов с увлажняющим эффектом (эмолентов). При наличии признаков ксероза кожи независимо от наличия дерматита обоснованным решением является рациональный уход с использованием средств, предназначенных для сухой, чувствительной кожи.

Литература к разделу

1. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10228):962–972. doi:10.1016/S0140-6736(19)32984-8
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012119. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/14651858.CD012119.pub2

ИСКЛЮЧЕНИЕ АЛЛЕРГЕННЫХ И НЕАЛЛЕРГЕННЫХ ТРИГГЕРОВ КАК ВАЖНЫЙ АСПЕКТ ПРОФИЛАКТИКИ МЕРОПРИЯТИЙ

Конкретные рекомендации по выявлению и устранению триггеров атопического дерматита подробно описаны в соответствующих разделах настоящего Документа. Важным является то, что приводить к усилению зуда и воспаления может большое число факторов, из которых в первую очередь необходимо выделить те, которые наиболее значимы для конкретного больного. Устранение провоцирующих факторов должно учитывать медицинские и социальные аспекты. Это важно, так как шаблонное исключение всех возможных триггеров приводит к неоправданному ограничению качества жизни ребенка. В данной ситуации врач выступает в качестве «детектива», выясняющего детали

жизни ребенка и его семьи, кажущиеся на первый взгляд не столь важными. Режим сна и бодрствования, пищевой рацион, семейные и национальные традиции, кратность и методы купания (температура воды, источник воды – водопровод, колодец и т.д., использование мыла, гелей и т.д.), освещенность квартиры, влажность и температура воздуха, манера одевать ребенка и виды тканей в его одежде, обращение взрослых и психологическая реактивность ребенка и многое, многое другое – ничто не должно уйти от внимания специалиста.

КОГДА И КАК ВОЗОБНОВЛЯТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При возникновении обострения следует помнить – чем дольше оно протекает, тем продолжительнее должно быть наружное противовоспалительное лечение для достижения полной ремиссии. Это связано с тем, что воспалительный инфильтрат в местах кожного поражения у больных атопическим дерматитом развивается по типу «снежного кома», то есть чем дольше он существует, тем большее число клеточных элементов вовлекается в воспаление. Постоянный приток клеток из крови в воспалительный очаг обеспечивается хемотаксическими факторами, продуцируемыми клетками воспалительного инфильтрата, за счет чего очаг воспаления не только поддерживается, но и прогрессирует. В связи с этим не возникает сомнения в необходимости как можно более раннего начала противовоспалительного лечения при обострении атопического дерматита. Ответ на вопрос о том, какие средства следует использовать для быстрого и эффективного купирования обострений, очевиден – наружные противовоспалительные препараты. Для уменьшения воспалительной клеточной инфильтрации и предотвращения процесса высвобождения медиаторов в поврежденной коже используются глюкокортикостероиды наружного действия и пимекролимус. Нередко начало активного противовоспалительного лечения откладывается. Причиной этого служат одни и те же аргументы: «воспаление только начинается, до применения кортикостероидов можно попробовать традиционные средства или препараты лечебной косметики с противовоспалительным эффектом»; «не назначать же при каждом, даже минимальном обострении кортикостероиды!» и т.д. Излишне подробно объяснять, почему в случаях прогрессирующего обострения атопического дерматита такие рассуждения и действия приводят к неоправданной отсрочке начала эффективного лечения и служат основой выраженного обострения и хронического течения дерматита.

Активное противовоспалительное наружное лечение при обострении дерматита должно начинаться немедленно, при появлении даже минимальных его симптомов

С появлением пимекролимуса раннее купирование обострений атопического дерматита стало возможным практически во всех случаях. Если раньше вопрос о том, когда начинать лечение с помощью наружного кортикостероида усложнялся при появлении незначительных симптомов дерматита, то сейчас он решается с помощью крема пимекролимус. Таким образом, при легком обострении атопического дерматита следует немедленно начинать лечение кремом пимекролимус; а при прогрессировании обострения в течение 1–2 суток сразу переходить к наружным глюкокортикостероидам. При тяжелом обострении следует немедленно начинать лечение наружным глюкокортикостероидом, разрешенным к применению у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ

Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение базируется на применении природных лечебных ресурсов (климатических, бальнеологических, грязелечебных) в сочетании с физиотерапевтическими и медикаментозными методами. Известно, что оно рекомендуется для профилактики и лечения различных заболеваний детского возраста, поэтому родители детей с атопическим дерматитом нередко задают педиатру, аллергологу-иммунологу вопросы о санаторно-курортном лечении ребенка.

Атопический дерматит, как хроническое заболевание, является показанием к санаторно-курортному лечению, однако при принятии решения необходимо учитывать противопоказания. К противопоказаниям относятся: обострение заболевания, степень тяжести и период заболевания, наличие коморбидных состояний и сопутствующей патологии. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2018 г. № 321 «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» [1] атопический дерматит в период ремиссии является показанием для направления на лечение в санаторно-курортные организации, находящиеся в зоне пребывания ребенка, а также на климатические, бальнеологические и грязевые курорты.

В отечественных клинических рекомендациях по атопическому дерматиту (2016) в разделах «Реабилитация» и «Профилактика и диспансерное наблюдение» отсутствует информация о санаторно-курортном лечении. Это вполне объяснимо: несмотря на исследования, проводимые в этой области, результатов, основанных на базе доказательной медицины, практически не получено. Между тем в работах отечественных авторов показана клиническая эффективность санаторно-курортного лечения детей с атопическим дерматитом.

Безусловно, климатотерапия может быть рекомендована детям с атопическим дерматитом с профилактической целью. Включение климатотерапии в комплекс мер по медицинской реабилитации ребенка приводит к положительному эффекту, который заключается в улучшении психоэмоционального состояния ребенка, стабилизации кожного процесса, значительном уменьшении зуда, увеличении продолжительности периода ремиссии. При планировании санаторно-курортного лечения необходимо учитывать не только период заболевания и степень тяжести, но и спектр сенсибилизации. Так, в случае наличия пыльцевой сенсибилизации должно быть уделено внимание выбору региона и времени направления ребенка на курорт, поскольку нахождение ребенка в регионе, где наблюдается цветение растений, пыльца которых является причиной заболевания или имеет перекрестные свойства, может спровоцировать обострение как атопического дерматита, так и других сопутствующих аллергических заболеваний. В таких случаях отдается предпочтение курортной зоне или сезону, не предполагающим контакт с причинно-значимым аллергеном. Как показывают исследования, к благоприятным климатическим зонам для медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом относятся такие морские курорты России, как Анапа, Сочи (Мацеста), Евпатория [2].

Большая часть исследований влияния санаторно-курортного лечения на течение атопического дерматита у детей представлена работами по изучению влияния бальнеотерапии в составе комплексного лечения. Действительно, учитывая патогенетические механизмы развития атопического дерматита, среди которых ведущую роль играют генетические факторы и дисфункция эпидермального барьера, приводящая к ксерозу и кератозу [3–6], существуют теоретические предпосылки для рекомендаций водных процедур детям с данным заболеванием. В связи с этим во всех клинических рекомендациях по ведению детей с атопическим дерматитом подчеркивается значение и описываются правила проведения ежедневных водных процедур в домашних условиях.

Бальнеотерапия в условиях санаторно-курортного лечения может быть представлена различными водными процедурами: сероводородные, жемчужные ванны, в сочетании с фитопрепаратами и ароматотерапией. При этом рекомендуется применение официальных стандартизованных препаратов, которые прошли обязательные клинические исследования в соответствии

с принципами доказательной медицины [7]. Показано, что терапевтические эффекты водных процедур, среди которых – метаболический, трофический, корректирующий, функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы обусловлены термическим и механическим воздействием на кожные рецепторы. Кроме того, немаловажное значение имеет состав используемой воды. Для применения гидротерапии имеются противопоказания, например, сероводородные ванны показаны детям старше трех лет.

В настоящее время внедряются новые средства и природные компоненты, при использовании которых отмечается клиническая положительная динамика кожного процесса, подтверждаемая снижением индекса SCORAD, что способствует улучшению психоэмоционального состояния и нормализации сна ребенка [8, 9, 10].

Наряду с водными процедурами изучается значение сухих углекислых ванн в реабилитации детей с различными заболеваниями, в том числе с атопическим дерматитом [11]. Интересные данные получены Массеровой В.В. и соавт. [12, 13] при включении сухих углекислых ванн в программу реабилитации 163 детей в возрасте 4–15 лет с атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения. Наблюдение в течение 1 года после проведенного лечения показало положительную динамику клинических симптомов атопического дерматита (уменьшение зуда и сухости кожи, нормализация сна), уменьшение частоты обострений ($p < 0,05$) и увеличение продолжительности ремиссии ($p < 0,05$). Полученные данные позволили авторам рекомендовать включение сухих углекислых ванн в программу восстановительного лечения детей с атопическим дерматитом.

Наряду с изучением влияния бальнеотерапии на течение атопического дерматита проводятся исследования по изучению механизмов эффективности грязелечения. Лечебная грязь представляет собой природное образование, состоит из воды, органических и минеральных компонентов. Физико-химический состав лечебных грязей значительно различается в зависимости от месторождения (торфяные, сапропелевые, сульфидно-иловые). Поэтому опубликованные данные отражают результаты исследований воздействия конкретных лечебных грязей, добываемых в разных регионах, и не могут быть полностью экстраполированы на другие. В настоящее время признан положительный эффект грязелечения хронических заболеваний кожи, в том числе атопического дерматита [14]. В ряде исследований доказана антибактериальная активность некоторых грязевых экстрактов против грамположительных бактерий [15]. Более того, показан противовоспалительный эффект, подтвержденный изменением синтеза провоспалительных цитокинов [16].

В заключение необходимо подчеркнуть, что работы по исследованию эффективности санаторно-курортного лечения детей с атопическим

дерматитом, представляют собой анализ результатов открытых или открытых не сравнительных исследований. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте, что, по-видимому, может быть основанием для проведения значимых исследований с целью внедрения их в практику ведения пациентов с атопическим дерматитом.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 июня 2018 г. № 321н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» ГАРАНТ.РУ: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71879402/#ixzz5Qak8NB83>
2. Погонченкова И.В., Рассулова М.А., Хан М.А., Лян Н.А. и др. Современные технологии медицинской реабилитации детей с атопическим дерматитом // Доктор.Ру. 2016. №12 (129). Часть 2. С. 44–47.
3. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema // Chem Immunol Allergy. 2012. Vol. 96. P. 24–29.
4. Kezis S., Kemperman P.M., Koster E.S. et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduce level of natural moisturizing factor in the stratum corneum // J Invest Dermatol. 2008. Vol. 128. P. 2117–2119.
5. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al.; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016. Vol. 30(5). P. 729–747.
6. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // J Invest Dermatol. 2017. Vol. 137(1). P. 26–30.
7. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В., Сахарова Е.В. Аромафитованны – эффективный метод гидротерапии в комплексном восстановительном лечении детей с различными болезнями / Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 78–82.
8. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта // Педиатрич.фармакол. 2012; 9 (6): 95–99.
9. Козулин Е.Е., Коулин Е.А. Фитоминеральная корнеотерапия в реабилитации детей с атопическим дерматитом // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 2. С. 58–61.
10. Козулин Е.Е., Коулин Е.А. Дальневосточные фитоминеральные препараты в предетерминированной реабилитации больных с атопическим дерматитом // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. № 1. С. 77–80.
11. Хан М.А., Погонченкова И.В., Вахова Е.Л., Рассулова М.А. и др. Сухие углекислые ванны в медицинской реабилитации детей // Доктор.Ру. 2018. № 5 (149). С. 51–56.

12. Массерова В.В., Казначеева Л.Ф. Особенности показателей вегетативной регуляции на фоне восстановительного лечения // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 5. С. 26–28.

13. Казначеева Л.Ф., Массерова В.В., Казначеева К.С., Геращенко Н.В. Клинические особенности течения атопического дерматита у детей при применении «сухих» углекислых ванн // Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 2(45). С. 17–20.

14. Giacomino M.I., de Michele D.F. Is mud an antiinflammatory? *Anales de Medicina Interna*. 2007; 24(7): 352–353.

15. Spilioti E., Vargiami M., Letsiou S. et al. Biological properties of mud extracts from various spa resorts. *Environ Geochem Health*. 2017; 39: 821–833.

16. Fioravanti A., Cantarini L., Guidelli G.M., Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: What scientific evidence is there? *Rheumatology International*. 2011. 31(1): 1–8.

17. Toft S.J., Hanifin J.M. Patient education in the long-term management of atopic dermatitis. *Dermatology Nursing* 1999; 11: 284–289.

Иммунотерапия аллергенами (аллерген-иммунотерапия)

В настоящее время единственным способом достижения специфической (то есть к конкретному антигену) иммунологической толерантности при атопических заболеваниях является специфическая алерговакцинация или аллерген-иммунотерапия (АИТ), суть которой состоит во введении в организм больного микродоз причинно-значимого аллергена в постепенно нарастающей концентрации. Основные пути введения аллергена при этом – инъекционный и пероральный (сублингвальный). Метод существует более 100 лет и применялся еще до открытия механизмов гиперчувствительности и иммуноглобулинов, в том числе IgE. Роль гиперчувствительности немедленного типа (I тип по Джеллу и Кумбсу) является несомненной при инсектной аллергии, анафилаксии, пищевой аллергии, аллергическом фенотипе бронхиальной астмы, а также в подавляющем числе случаев у детей с аллергическим ринитом, включая его локальные формы. Общим для этих заболеваний является четко прослеживаемая связь обострений с аллергеном, поэтому десенситизация при помощи АИТ показывает свою максимальную эффективность в этих случаях.

Накопленный опыт применения специфической иммунотерапии огромен, однако большинство клинических исследований, соответствующих критериям включения в метаанализы и обзоры, проводились в последние 2–3 десятилетия. Существуют кокрейновские метаанализы, в которых АИТ показала достоверную эффективность при аллергическом рините, бронхиальной астме, инсектной аллергии [1, 2, 3]. Быстрое развитие эффекта от АИТ при этих заболеваниях (в

некоторых случаях начиная с 1–2-го месяца терапии) определило повсеместную популярность метода. Долгосрочные положительные эффекты способны сохраняться в течение нескольких лет после окончания курса терапии. В настоящее время использование адъювантных подкожных и сублингвальных лекарственных форм позволило добиться общей хорошей переносимости курса препаратов и удобных для пациента схем приема.

Доступные доказательства эффективности иммунотерапии аэроаллергенами при лечении атопического дерматита неоднозначны [4, 5, 6, 7]. Это объясняется тем, что основная проблема проведения АИТ при атопическом дерматите – отсутствие четкого иммунологического триггера обострения и сложный патогенез заболевания, в котором роль аллергена не является ведущей. Формулировка диагноза не предусматривает указание клинического фенотипа и не раскрывает пусковой фактор обострения, что может препятствовать рациональному формированию групп пациентов для АИТ. Обострения атопического дерматита могут провоцироваться неаллергическими факторами: ксерозом, микробной колонизацией кожи, механическим повреждением эпителия. В подавляющем большинстве случаев при АД имеет место сочетание нарушений барьерного эпителиального барьера и иммунного воспаления, в котором значительную роль играют дендритные клетки кожи и активированные Т-лимфоциты при участии специфического IgE. Изолированный IgE-ассоциированный АД встречается нечасто и преимущественно у детей первого года жизни, когда АИТ не применяется. У пациентов более старшего возраста сенсibilизация не играет значительной роли в обострениях АД. В связи с этим АИТ наиболее обоснована при использовании аллергенов клещей домашней пыли у больных с подтвержденной сенсibilизацией и сопутствующими респираторными проявлениями аллергии [8]. Консенсус Европейской ассоциации дерматовенерологов (EADV 2018), посвященный терапии атопического дерматита, подтверждает это положение. В нем указано, что АИТ при атопическом дерматите не может быть рекомендована как основной метод терапии дерматита. Однако такая терапия может быть рассмотрена в ограниченных группах пациентов, сенсibilизированных к березе, луговым травам и клещам домашней пыли с тяжелым атопическим дерматитом и анамнезом обострений, совпадающих с действием аллергена. Дополнительно указывается на необходимость получения положительных кожных аппликационных тестов с выбранным аллергеном [9].

При анализе клинических исследований, посвященных безопасности АИТ при атопическом дерматите, следует отметить отсутствие отрицательного влияния АИТ на течение кожного процесса во всех возрастных группах пациентов, что говорит о безопасности метода. Частота системных нежелательных реакций при АИТ низкая, что позволило рекомендовать АИТ к применению в детском возрасте.

В нашей стране актуальный возраст начала специфической терапии составляет 5 лет.

Данные об эффективности специфической иммунотерапии у детей с атопическим дерматитом противоречивы, что объясняется сложностью формирования однородных групп больных при проведении исследований, отсутствием стандартов оценки эффективности терапии и трудностью разграничения влияния лечения и естественного течения заболевания. У детей индекс тяжести дерматита SCORAD, оцениваемый специалистами, показал достоверное снижение после проведенного лечения на 40–50 %, при одновременном слабом субъективном эффекте, оцениваемом больными [10].

Спектр сенсibilизации у детей различается в зависимости от возраста, причем существует феномен развития толерантности к пищевым продуктам и своеобразная смена аллергических заболеваний кожи, ассоциированных с пищевой аллергией, на аллергический ринит и бронхиальную астму с сенсibilизацией к аэроаллергенам. Основными аллергенами у пациентов раннего возраста лет являются аллергены куриного яйца, коровьего молока, пшеницы, сои и арахиса. В европейских странах из-за особенностей питания значительно преобладает сенсibilизация к яйцу и молоку, реже к аллергенам мяса, круп, практически не встречается гиперчувствительность к овощам. Спектр гиперчувствительности всегда связан с региональными особенностями питания и быта, в связи с чем аллергия к арахису и сое встречается гораздо реже, чем в Северной Америке. В детском возрасте нарастает роль домашних аллергенов: клещей домашней пыли и эпителия животных, особенно аллергенов кошки. Далее после 2–3 сезонов пыления растений может выявляться пыльцевая аллергия.

Из-за значительной распространенности тяжелой пищевой аллергии в некоторых западных странах у детей начиная с раннего возраста проводится АИТ пищевыми аллергенами. В основном проводится оральная десенсibilизация аллергенами куриного яйца, молока, арахиса. Выбор данных пищевых аллергенов обусловлен высокой частотой анафилактических реакций на термостабильные антигены, находящиеся в составе продукта. В метаанализах указывается на эффективность оральной антиген-специфической терапии, на фоне которой дети переносят возрастающие дозы антигена и вырабатывают пищевую толерантность к выбранным продуктам. Достоверно уменьшается частота анафилактических реакций по сравнению с плацебо.

Вместе с тем необходимо отметить существенные недостатки АИТ при пищевой аллергии, к которым относятся плохая переносимость терапии и частые реакции на аллерген. В кокрейновском метаанализе, посвященном АИТ белком куриного яйца, проведенном в 2018 году, указывается, что анафилаксия в ходе проведения АИТ с помощью нативного аллергена яйца (1–7,5 г) наблюдалась у 8,4 % пациентов, легкие и среднетяжелые реакции после

проглатывания аллергена отмечали 75 % детей [11]. Высокая частота системных реакций при проведении АИТ пищевыми аллергенами препятствует широкому распространению данного метода. Следует также отметить, что пищевая аллергия к некоторым продуктам с возрастом исчезает у большинства детей в связи с постепенным формированием пищевой толерантности, поэтому тактика элиминации аллергенного продукта и периодический контроль его переносимости является более безопасной.

Таким образом, хотя иммунотерапия аллергенами безусловно эффективна при атопических заболеваниях (аллергическом рините, определенных формах бронхиальной астмы), ее значение при атопическом дерматите пока ограничено. В научно-исследовательских центрах, в руках высококвалифицированных аллергологов, индивидуально подбирающих показания и схемы аллерген-специфической иммунотерапии, она часто оказывается достаточно эффективной и у детей с атопическим дерматитом. Для определения возможной роли иммунотерапии в лечении АД, особенно у детей, все еще требуется проведение хорошо контролируемых исследований. Возможно, в ближайшие годы будут более четко и доказательно определены методы, схемы и формы аллергенных экстрактов для АИТ у детей с атопическим дерматитом, что позволит предложить ее для широкого внедрения в практику.

В связи с этим применение специфической алерговакцинации пищевыми, пыльцевыми, грибковыми и бактериальными аллергенами нельзя рекомендовать для лечения детей с атопическим дерматитом в широкой клинической практике. Данный метод лечения может применяться для исследовательских целей.

При этом важно помнить, что атопический дерматит после достижения клинической ремиссии не может быть противопоказанием для АИТ при сопутствующих респираторных проявлениях сенсibilизации – то есть при аллергическом рините и бронхиальной астме.

Иммуномодуляторы

Рядом исследователей установлена эффективность применения иммуномодулирующих препаратов (тимических экстрактов, нуклеината натрия, препаратов интерферона) при атопическом дерматите. Вместе с тем отсутствие у данных препаратов направленного иммуномодулирующего эффекта ограничивает применение указанных средств в широкой практике рамками конкретных клинических показаний, в круг которых атопический дерматит не входит. Исключением являются противоаллергический иммуноглобулин, азоксимера бромид и экстракт из культуры термофильного штамма золотистого стафилококка,

инструкции по применению которых содержат показание «атопический дерматит», «аллергодерматоз».

Иммуномодулирующая терапия показана только в тех случаях, когда определены клинические признаки иммунологической недостаточности. Основным критерий включения иммуномодуляторов в терапию детей, страдающих атопическим дерматитом, – наличие клинических симптомов вторичной иммунологической недостаточности, к которым относятся:

- наличие множественных очагов хронического воспаления с бактериальным компонентом,
- частые обострения,
- вялое или латентное течение хронических воспалительных заболеваний,
- частые ОРВИ,
- субфебрилитет,
- лимфаденопатия,
- отсутствие клинического эффекта от проведения стандартной терапии.

Кроме того, в таких ситуациях, до назначения иммуномодулирующей терапии, следует исключить у ребенка первичный иммунодефицит. Неспецифическая иммуномодулирующая терапия для лечения детей с неосложненным течением атопического дерматита, не имеющих рецидивирующих или хронических инфекционных заболеваний, применяться не должна.

Препараты ненасыщенных жирных кислот (НЖК)

Сообщения о нарушении метаболизма НЖК, вовлеченных в продукцию медиаторов воспаления у больных атопическим дерматитом [12], привлекло к попыткам их применения в клинической практике. Исследовался терапевтический эффект рыбьего жира как источника n-3 серии НЖК, масла, выделенного из семени *Oenothera biennis*, – как источника n-6 серии НЖК. Применение пищевых добавок, обогащенных n-3 полиненасыщенными жирными кислотами, у больных атопическим дерматитом в течение 30 дней приводило к снижению концентрации в периферической крови фактора некроза опухоли-альфа, лейкотриена В4 и пептид-лейкотриенов. Однако достаточно противоречивые данные в последующих, контролируемых исследованиях, в результате которых не удалось продемонстрировать клиническую эффективность препаратов, содержащих как n-3, так и n-6 НЖК [13, 14], применение их в терапии атопического дерматита не удалось обосновать. Исследования, в которых была показана эффективность применения этих препаратов для профилактики обострений атопического дерматита, нельзя считать контролируемыми, в связи с чем применение указанных препаратов в широкой практике остается достаточно спорным.

Литература

1. Sturm G.J. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy *Allergy*. 2018. Т. 73. №. 4. С. 744–764.
2. Abramson M.J., Puy R. M., Weiner J. M. Injection allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. №. 8.
3. Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Т. 73. – №. 4. – С. 765–798.
4. Fuenmayer M., DiPrisco M.C., Champion R.H. Specific hyposensitization in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1979; 101: 697–700.
5. Glover M.T., Atherton D.J. A doubleblind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22: 440–446.
6. Kaufman H.S., Roth H.L. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy*. 1974; 32: 321–330.
7. Zachariae H., Cramers M., Herlin T. et al. Non-specific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1985; 114: 48–54.
8. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Aug; 26(8): 1045–1060.
9. Wollenberg A. et al. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Т. 32. – №. 6. – С. 850–878.
10. Tam H., Calderon M.A., Manikam L., Nankervis H., García Núñez I., Williams H.C., Durham S., Boyle R.J. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 2. Art. No.: CD008774. DOI: 10.1002/14651858.CD008774.pub2).
11. Romantsik O. et al. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – №. 4. 10.1002/14651858.CD010638.pub3.
12. Burton J.L. Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet*. 1989; 1: 27–31.
13. Melnik B., Plewig G. Are disturbances of omega-6-fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1992; 176: 77–85.
14. Soyland E., Funk J., Rajka G. et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 757–64.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Ведение больных с АД в разных странах имеет некоторые особенности. Диагностировать АД могут различные специалисты: врач общей практики – семейный врач или педиатр, а также узкий специалист – аллерголог или дерматолог.

Основными специалистами, принимающими участие в ведении детей с АД в Европе и США являются дерматологи, к которым ребенка направляет семейный врач или педиатр только в случаях прогрессирования заболевания.

Так, в США, по данным Американской академии педиатрии, первичную постановку диагноза, назначение местной терапии и ее контроль осуществляет врач первичного звена (семейный врач или педиатр) [1]. При неэффективности терапии или необходимости дифференциального диагноза врач первичного звена направляет пациента к специалисту. Обычно это детский врач-дерматолог и реже – врач-аллерголог [2, 3].

В Европе тактика ведения больного АД схожа с рекомендациями США. В Великобритании пациента с экземой ведет семейный врач или дерматолог, направляя к узкому специалисту в неясных случаях или в случаях тяжелого течения АД [4].

В Японии детей и подростков с АД ведут врачи-дерматологи и врачи первичного звена (семейные врачи и педиатры). В случаях неэффективности местного лечения в течение 1 месяца, а также необходимости дифференциальной диагностики АД пациента направляют к специалисту (например, детский аллерголог или специалист по кожной аллергии) или в специализированное учреждение. Частота обращения к аллергологам и дерматологам одинаковая [5].

В Юго-Восточной Азии пациентов с АД ведут врачи общей практики, семейные врачи, врачи-педиатры и терапевты, направляя пациента при частых рецидивах, сложности с диагностикой или неэффективности лечения к аллергологу, диетологу, нутрициологу с привлечением иногда социальных работников и специалистов других помогающих профессий [7]. В Гонконге детей с АД ведет педиатр, также направляя к специалистам (аллерголог, дерматолог и диетолог) при неэффективности терапии [6].

По данным опроса, в России основными специалистами, принимающими участие в ведении больных, являются аллерголог и педиатр [8]. Российские эксперты рекомендуют педиатру или врачу общей практики передавать больных

АД сразу после постановки диагноза аллергологу, реже больные направляются к дерматологу. В дальнейшем пациент остается под диспансерном наблюдением узких специалистов [9].

Ориентируясь на успешный опыт ведения больных АД западными коллегами создан алгоритм ведения детей с АД тремя основными специалистами (рисунок 2). Первый врач, принимающий участие в лечении больного в дебюте АД – педиатр, анализирует историю жизни и болезни пациента и в случае не тяжелого течения заболевания назначает наружную терапию в соответствии с возрастом пациента и характером поражения кожи. В случае успешного лечения специалист продолжает наблюдать ребенка, проводя его регулярные осмотры с необходимой коррекцией терапии. При прогрессировании заболевания или тяжелом течении АД в дебюте педиатр передает пациента аллергологу или дерматологу для дальнейшего обследования и лечения. Именно на данном этапе проводится диагностика пищевой аллергии, разработка индивидуальных пищевых рационов с оценкой нутритивного статуса ребенка и пересмотром элиминационных диет с учетом формирования у него толерантности к определенным пищевым аллергенам.

Рисунок 2.
Алгоритм ведения детей с АД



КОГДА И С КАКИМ СПЕЦИАЛИСТОМ КОНСУЛЬТИРОВАТЬ БОЛЬНОГО АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Главной задачей врача при лечении больных атопическим дерматитом является достижение ремиссии и более высокого качества жизни пациента при минимальных осложнениях. Совместная работа педиатра, аллерголога-иммунолога, дерматолога, самого пациента (если он достиг сознательного возраста) и его родителей является необходимым условием выработки правильной терапевтической стратегии. Важно, чтобы лечащий врач-педиатр установил, чем конкретно может помочь специалист аллерголог-иммунолог или дерматолог в лечении атопического дерматита у его пациента. Необходимо, чтобы педиатр общего профиля при направлении ребенка к специалисту четко сформулировал перед ним задачу. Обычно это касается вопросов определения аллергенных и неаллергенных триггерных факторов. Однако во всех случаях педиатр должен научить больного или его родителей четко выполнять полученные рекомендации (по сути, научить самостоятельно справляться с обострениями) и устранять причинные факторы. Сходным образом специалист аллерголог-иммунолог и/или дерматолог должен определить роль врача-педиатра в работе с конкретным больным. От такого взаимодействия, согласованности работы всех врачей будет зависеть дальнейшая судьба пациента. Взаимодействие между специалистом и врачом первичного звена особенно важно при лечении больных с тяжелым атопическим дерматитом. Консультация со специалистом рекомендуется при:

- тяжелом или персистирующем атопическом дерматите (т.е. при 20 % поражения от общей площади поверхности кожи или 10 % поражения, включающего веки, кисти, области складок), резистентном к терапии первой линии;
- эритродермии или выраженном шелушении кожи;
- необходимости применения больному стероидов перорально или внутримышечно более одного раза;
- необходимости стационарного лечения пациента;
- невозможности в обычных условиях определить аллергенные и неаллергенные триггеры заболевания;
- целесообразности более тщательного обучения пациента, включая дополнительную возможность выведения из аллергенного окружения;
- наличии у больного сопутствующей бронхиальной астмы, аллергического ринита;
- выраженном нарушении качества жизни (пропуски занятий в школе, нарушение сна, плохо устранимый зуд);
- инфекционных осложнениях дерматита;
- осложнениях со стороны глаз;

- необходимости психосоциальной коррекции;
- когда диагноз атопического дерматита вызывает сомнение.

Следует выделить положение о необходимости консультации дерматологом во всех случаях упорного течения дерматита, резистентного к лечению, при наличии глубокого уплотнения кожи, длительного мокнутия, геморрагического характера высыпаний.

О ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Больным, у которых атопический дерматит проявляется эритродермией или имеющим обширное тяжелое кожное поражение, устойчивое к лечению в амбулаторных условиях, может понадобиться госпитализация. Во многих случаях изоляция больного от аллергенов внешней среды и эмоциональных стрессоров, интенсивное обучение пациента и его родителей и уверенность в соблюдении назначенного лечения приводят к существенному улучшению состояния пациентов. Улучшение состояния кожи пациента в течение госпитализации также позволяет провести соответствующее кожное тестирование и тщательно контролируемые провокационные пищевые пробы для определения потенциальных аллергенов.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА (РОДИТЕЛЕЙ, ЧЛЕНОВ СЕМЬИ)

Ни одна из рекомендаций данного документа не будет эффективно выполняться, если врач не сделал родителей больного ребенка своими союзниками и единомышленниками. Чтобы достичь эффекта в лечении атопического дерматита, важно просветить членов его семьи (и его самого в той форме общения, которая соответствует возможности возрастного восприятия) о хронической природе этого заболевания, факторах, вызывающих его обострение и возможностях лечения. Важно также достичь взаимопонимания пациента и врача в выполнении предписанных назначений. Очень полезной может оказаться письменная информация (памятка) о болезни в целом, с детальными рекомендациями по уходу за кожей, созданию благоприятной окружающей среды. Пациент или его родители должны быть обучены наблюдению за проявлениями заболевания, грамотному реагированию на изменения в состоянии ребенка и его кожных покровов, а также тому, когда именно следует обратиться за дополнительной медицинской помощью.

Наиболее частые проблемы, решение которых требует от врача настойчивости и терпения, – преодоление кортикостероидофобии и убеждение в необходимости грамотного ухода за кожными покровами. Но «болезнями непонимания» страдают, к сожалению, и некоторые специалисты. В связи с

этим одной из причин недостаточной эффективности наружной стероидной терапии является формальное отношение врача к их назначению и, часто вследствие этого, неисполнение врачебных указаний. Как и при других хронических заболеваниях, больные или их родители часто ожидают быстрого и длительного эффекта от применения препарата, а когда этого не происходит, разочаровываются в лечении и перестают придерживаться рекомендаций. Известно, что 73 % пациентов избегают применения кортикостероидов из-за боязни истончения кожи (34,5 %), нарушения роста и развития (9,5 %). При этом 24 % взрослых больных и 36 % родителей больных детей признаются в нарушении предписанного врачом режима терапии [10]. В связи с этим для преодоления кортикостероидофобии больному должна быть дана вся информация о заболевании, сути проводимого лечения, методике наружной терапии с акцентом на ее безопасность. Таким пациентам следует особо тщательно и четко разъяснять, что современные глюкокортикостероиды при тщательном соблюдении всех рекомендаций по их использованию не представляют опасности для ребенка. Здесь имеют колоссальное значение личностные особенности врача, его подготовленность и доброжелательность.

Специалисты, не уяснившие все особенности атопического дерматита и не учитывающие все факторы хронизации аллергического воспаления кожи, не понимают необходимость своевременного адекватного проведения противовоспалительного лечения. Они не способны убедить родителей больных детей в том, что назначенная терапия должна быть обязательно применена, что современные глюкокортикостероидные препараты, разрешенные к применению у детей с раннего возраста и прошедшие все контролируемые испытания, являются наиболее эффективным и обязательным средством преодоления аллергического воспаления кожи и они не наносят вреда в течение достаточно длительного срока при точном исполнении инструкции по их применению.

План лечения должен пересматриваться при каждой встрече с врачом. Следует убедиться в том, что больной или его родители достаточно хорошо понимают то, что они делают, – это необходимо для достижения положительного результата. Для эффективного обучения необходимо достаточное количество времени и соответствующие учебные материалы. Во всех цивилизованных странах созданы общественные организации, поддерживающие пациентов. Эти организации и общества выполняют просветительскую и благотворительную работу. Такие организации созданы и больными, страдающими атопическим дерматитом.

КАК СНИЗИТЬ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ПОВЫСИТЬ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ?

В большинстве случаев для родителей больного ребенка, его бабушек или других родственников, в силу обстоятельств или семейных традиций занимающихся его здоровьем, авторитетное мнение врача, назначающего обследование и лечение, является непререкаемым. Тем больше ответственность врача, которая касается не только здоровья ребенка и повышения качества его жизни и жизни его семьи, но и конкретной составляющей этого понятия – экономического фактора. Врач обязан иметь представление не только о том, какие виды исследования необходимы для уточнения диагноза, какие препараты требуются для терапии и какие продукты лечебного питания – для профилактики возникновения или обострения болезни. В круг его обязанностей входит и подбор наиболее экономичных, наиболее целесообразных (с позиций уменьшения неоправданных финансовых затрат) методов и препаратов при любом заболевании, в том числе и при атопическом дерматите. Необходимо иметь представление о соотношении стоимости и эффективности препаратов, средств лечебной косметики, продуктов лечебного и профилактического питания, их доступности в данном регионе, городе, поселке, ближайших аптеках. Грамотный врач интересуется, в каких аптеках есть соответствующие препараты и даже где они дешевле. Невнимательное отношение к информации, представляемой медицинскими представителям отдельных компаний о том или ином средстве, лишает врачей важных, постоянно меняющихся данных о наличии и стоимости того или иного средства. Среди рекомендаций по экономической оптимизации обследования, лечения и профилактики детей с атопическим дерматитом можно выделить наиболее важные аспекты. Их выделение связано с наиболее распространенными действиями многих врачей, приводящими к неоправданным расходам в семьях, где имеются дети, страдающие атопическим дерматитом.

1. Следует избегать исследований, не являющихся необходимыми:

- Определения уровня специфических IgG в крови к различным пищевым антигенам (так как исключение из пищевого рациона продуктов, на основании наличия к ним IgG, является недопустимым).
- Исследования кала на дисбактериоз без клинических симптомов расстройства функции желудочно-кишечного тракта.
- Определения «иммунного статуса» при отсутствии клинических признаков иммунологической недостаточности.
- Направления на обследование в поисках других «заболеваний» как причины (одной из причин) атопического дерматита (увеличение размеров поджелудочной железы по результатам УЗИ, перегиб или перетяжка

желчного пузыря, тот же дисбактериоз, лямблиоз и т.д.), если нет никаких клинических симптомов соответствующих заболеваний.

2. Отдавать предпочтение качественным и эффективным средствам, даже если они дороже менее качественных и менее эффективных, с целью ускорения достижения ремиссии, что в конечном счете экономически более выгодно. В результате это позволяет:

- предотвратить выраженное обострение, существенно ускорить достижение ремиссии и, сократив кратность и длительность применения препаратов, уменьшить затраты на лечение;
- быстрее достичь удовлетворительного или хорошего самочувствия ребенка, что восстанавливает нормальный психологический климат семьи, сокращает время потери нетрудоспособности матери и членов семьи из-за тревоги за ребенка и бессонных ночей (экономический эффект очевиден).

3. Исключить не оправданные конкретными клиническими показаниями консультации специалистов:

- направление к гастроэнтерологу на всякий случай, основываясь на «эндогенной теории» развития атопического дерматита;
- направление к дерматологу без признаков какого-либо дерматологического заболевания, выходящего за рамки симптомов атопического дерматита;
- направление к аллергологу при анамнестически совершенно ясной природе (явная реакция на конкретные аллергены) атопического дерматита;
- направление к иммунологу без клинических признаков иммунодефицитов;
- направление к другим специалистам, основанное на симптомах заболевания и отдельных лабораторных показателях, изменение которых возможно и при атопическом дерматите (например: эозинофилия по результатам общего анализа крови, повышенное содержание общего IgE в крови, снижение секреторного IgA, географический язык).

4. Использовать только препараты с доказанной эффективностью. В связи с этим необходимо:

- применять препараты, которые действительно эффективно помогают. Как правило, при атопическом дерматите на каждой стадии терапии одновременно назначается не более 2–3 препаратов;
- из них внутрь при атопическом дерматите (если не наблюдаются какие-либо сопутствующие заболевания) можно применить только антигистаминный препарат в том случае, если для этого есть конкретные показания;

- не применять другие препараты (ферменты, пробиотики и другие), не соответствующие Документу, поскольку они являются лишним «украшением бланка врачебного Заключения за деньги родителей больного ребенка», порой нанося вред его здоровью;
- помнить, что результаты отдельных научных исследований, опубликованные в прессе, но не утвержденные Министерством здравоохранения и не признанные международным сообществом, не являются руководством к действию, а за применение таких средств у конкретного больного несет ответственность не ученый, который предложил средство, а врач, который его применяет.

ПРОБИОТИКИ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Одна из самых дискуссионных тем в последние годы это оценка роли микрофлоры в иммунном ответе, противoinфекционной защите и формировании толерантности. В основном работы, посвященные этой теме, носят теоретический характер. В настоящее время идет этап накопления информации и изучение механизмов взаимоотношений макро и микроорганизма. В рамках клинических исследований и off label проводятся попытки использования пробиотиков для терапии и профилактики аллергических заболеваний.

Мета-анализ Jiang W.(2020) обобщил данные 14 исследований по профилактике (n=3049) и 11 КИ, посвященных терапии дерматита (n=816) [1]. С поправкой на крайнюю неоднородность результатов были получены неоднозначные выводы. Указывается, что в целом существует положительное влияние приема пробиотиков на риск возникновения дерматита, RR 0,7 (95% ДИ 0,57-0,84). Общий эффект от применения пробиотиков при беременности признан положительным для будущего ребенка, RR 0.81 (95% ДИ 0.70-0.93). Обращает на себя внимание, что прием препарата младенцами не профилактировал развитие дерматита, т. е. согласно этим результатам опосредованное действие через организм матери было сильнее, чем прямое вмешательство и прием препарата ребенком.

В профилактических исследованиях лучше показывали себя мультиштаммовые препараты с длительностью приема более 6 мес. Состав штаммов и брендовые наименования не уточняются в работе. Интересно, что в мета – анализ попали исследования, в которых одинаковые штаммы имели разнонаправленное влияние на дерматит в различных клинических центрах.

При анализе достаточно гетерогенных исследований, в которых пробиотики использовались для терапии дерматита, в подавляющем большинстве случаев отмечался положительный эффект пробиотиков, проявляющийся в уменьшении индекса SCORAD в среднем на 7,2 пункта, что является весьма скромным

показателем, принимая во внимание амплитуду колебания индекса в диапазоне 0–103. Подобные результаты являются обнадеживающими, но не решающими в лечении дерматита. Не ясно из представленных данных при какой степени тяжести и в каком возрасте пробиотики показывают свою эффективность и их место в ступенчатой терапии заболевания. Результаты частично не согласуются с данными прошлых мета – анализов и имеют низкую доказательность [2,3].

Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России приветствует научные исследования, в том числе и изучение роли микробиоты в профилактике и терапии атопического дерматита, но до получения новой информации, касающейся длительности и режима терапии, определения оптимального набора штаммов микроорганизмов и учитывая незначительный эффект от данного лечения, мы не рекомендуем рутинное назначение пробиотиков при атопическом дерматите.

Добавление пробиотических комплексов в диету ребенка в составе пищевых продуктов (например, молочных формул) должно быть рассмотрено в качестве отдельной рекомендации.

Литература к разделу

1. Jiang W, Ni B, Liu Z, et al. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs*. 2020;22(5):535–549. doi:10.1007/s40272-020-00410-6
2. Li L, Han Z, Niu X, et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):367–377. doi:10.1007/s40257-018-0404-3
3. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(11):1356–1371. doi:10.1111/all.12700

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Существенное снижение качества жизни пациентов на фоне выраженных изменений кожи не вызывает сомнения. На фоне этого остро встает вопрос о нетрудоспособности ребенка и/или родителей, введения облегченного учебного режима.

На момент написания Документа действует Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной

экспертизы», с изменениями и дополнениями от 5 июля 2016 г., по которому выделяются 4 степени выраженности стойких нарушений функций организма обусловленные заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в скобках диапазон нарушения):

I степень – стойкие незначительные нарушения функций организма (10–30 %);

II степень – стойкие умеренные нарушения функций организма человека (40–60 %);

III степень – стойкие выраженные нарушения функций организма человека (70–80 %),

IV степень – стойкие значительно выраженные нарушения функций организма (90–100 %).

Степень выраженности нарушений устанавливается в соответствии с приложением к данному закону.

«Если приложением к настоящим классификациям и критериям не предусмотрена количественная оценка степени выраженности стойких нарушений той или иной функции организма человека [...], то степень выраженности стойких нарушений функций организма человека в процентном выражении устанавливается федеральным государственным учреждением медико-социальной экспертизы в соответствии с абзацами третьим – шестым настоящего пункта исходя из клинико-функциональной характеристики заболеваний, последствий травм или дефектов, обусловивших вышеуказанные нарушения, характера и тяжести осложнений, стадии, течения и прогноза патологического процесса».

При наличии нескольких пораженных систем органов устанавливается значение максимальной дисфункции одной из систем и затем при наличии сопутствующих нарушений к максимальному значению прибавляется 10 %. Например, по таблицам у пациента поражение дыхательной системы – 30 %, кожа – 20 % и сердечнососудистая система – 30 %. Суммарный балл – 40 % (max = 30 % + 10 % за сопутствующую патологию).

Для пациентов младше 18 лет критерием установления инвалидности является стойкое нарушение функции в диапазоне 40–100 % (II ст. и выше). Применительно к атопическому дерматиту:

«Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций кожи и подкожной клетчатки, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, основывается преимущественно на оценке степени выраженности нарушения функции кожи. Учитываются также и другие факторы патологического процесса: форма и тяжесть течения, активность процесса, наличие и частота обострений, распространенность патологического процесса, необходимость подавления иммунитета, наличие осложнений с поражением органов и систем организма».

Исходя из данной таблицы, установление инвалидности возможно только при диффузном атопическом дерматите с частыми обострениями более 2 раз в год. Иные формы кожных поражений не могут быть прямым показанием к нетрудоспособности, включая часто обостряющиеся формы.

Выдержка из таблицы количественных критериев приводится ниже.

N п/п	Классы болезней (по МКБ-10)	Блоки болезней (по МКБ-10)	Наименования болезней, травм или дефектов и их последствия	Рубрика МКБ-10 (код)	Клинико-функциональная характеристика	Количественная оценка (%)	
12.3	Болезни кожи и подкожной клетчатки (класс XII)	Дерматит и экзема		L20-L30			
12.3.1			Аллергический контактный дерматит	L23			
12.3.1.1						Проявляющиеся не более двух раз в год, ограниченные	10
12.3.1.2						Распространенные, обострения несколько раз в году	20–30
12.3.2			Другие атопические дерматиты	L20.8			
12.3.2.1						Ограниченная экзема, обостряющаяся до двух раз в год	10
12.3.2.2						Распространенная экзема, обострения более двух раз в год	20–30
12.3.3			Атопический дерматит	L20			
12.3.3.1						Ограниченный, обостряющийся до двух раз в год	10
12.3.3.2						Диффузный, обостряющийся более двух раз в год, требующий стационарного лечения	40

Также в практике педиатра достаточно часто возникают ситуации определения возможности обучения на дому. Для атопического дерматита предусмотрена такая возможность.

Перечень заболеваний, при которых предоставляется обучение, регламентируется Приказом МЗ РФ № 436н от 30 июня 2016 г. Приводим выдержку из перечня в Приказе:

N п/п	Код по МКБ 10*	Нозологические единицы	Особенности течения заболевания, требующие обучения на дому (форма, стадия, фаза, степень тяжести заболевания, течение заболевания, осложнения, терапия)
49.	L20-L30	Дерматит и экзема	Тяжелой степени и (или) в условиях длительного применения иммуносупрессивной терапии (более 1 месяца) при наличии побочных действий и (или) нежелательных реакций, связанных с применением лекарственного препарата

Таким образом, при направлении пациента на медико-социальную экспертизу целесообразно точно отражать в диагнозе и истории болезни ключевые пункты, симптомы, синдромы, требуемые для определения степени нарушения функций.

Литература

1. Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management. Megha M. Tollefson, Anna L. Bruckner, and SECTION ON DERMATOLOGY Pediatrics. Nov 2014, peds.2014-2812; DOI: 10.1542/peds.2014-2812
2. Lawrence F. Eichenfield, Mark Boguniewicz, Eric L. Simpson, John J. Russell, Julie K. Block, Steven R. Feldman, Adele R. Clark, Susan Tofte, Jeffrey D. Dunn, Amy S. Paller. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers Pediatrics. Aug 2015, peds.2014-3678; DOI: 10.1542/peds.2014-3678.
3. Miyar M.E., Brown M., Vivar K.L., Jablon K., Boscardin C., Levy M.L., Teng J.M. and Mathes E.F. An Atopic Dermatitis Management Algorithm for Primary Care Providers and Assessment of Its Usefulness as a Clinical Tool. *Pediatr Dermatol.* 2017, 34: 402-407.
4. Guidelines for the management of atopic eczema Primary Care Dermatology Society & British Association of Dermatologists <http://www.pcids.org.uk/clinical-guidance/atopic-eczema>. V.28, February 2006, P.372-375.
5. Katayama I., Aihara M., Ohya Y., Saeki H., Shimojo N. Shoji S., Taniguchi M., Yamada H. The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017, Apr; 66(2): 230-247.

6. Leung N.H., Chow C.M., Chow M.P.Y, Luk D.C.K., Ho K.M., Hon K.L., Sugunan V.K. Clinical Guidelines on Management of Atopic Dermatitis in Children. HK J Paediatr (new series). 2013; 18: 96–104.

7. Rubel D., Thirumoorthy T., Soebaryo R.W., Weng S.C., Gabriel T.M., Villafuerte L.L., Chu C., Dhar S., Parikh D., Wong L., Lo K. (2013). Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia–Pacific perspective. J Dermatol. 40: 160–171.

8. Kudryavtseva A., Boguslavskaya J, Mingaliev R, Makarova I. Atopic dermatitis in children from Russian and English-speaking families in Russia and other countries. Allergy. 2017; 72(S103): 246.

9. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнева Е.А., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. 2016 г.

10. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 931–936.

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Вакцинация детей в РФ является строго регламентированным медицинским мероприятием, проводимым в соответствии с Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» № 157-ФЗ от 17.09.1998, приказом МЗ РФ № 125Н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [1]. Помимо этого, существуют обязательные к исполнению Методические указания Главного государственного санитарного врача РФ, санитарно-эпидемиологические правила, клинические рекомендации. В соответствии с указанными выше документами вакцинация детей с атопическим дерматитом может быть успешно проведена при соблюдении определенного интервала между обострением кожного процесса и датой вакцинации. Оптимальным является интервал, равный 1 месяцу после обострения, причем достаточным является достижение периода стойкой частичной ремиссии процесса. В то же время следует помнить, что к абсолютным противопоказаниям для проведения вакцинации детей с АД относятся анафилактические реакции на предыдущую дозу вакцины и тяжелая форма доказанной (но не предполагаемой) гиперчувствительности ребенка к любому из компонентов вакцины (пекарские дрожжи, белок куриного яйца, желатин, гентамицин, полимиксин В, неомицин, канамицин, стрептомицин, латекс) [2]. Поскольку у ребенка с АД обострение кожного процесса может совпадать по времени с поствакцинальным периодом

и не быть связано с вакцинацией, то проведение адекватной базисной терапии как до вакцинации, так в поствакцинальный период обеспечивает профилактику осложненного течения вакцинации.

До недавнего времени казалось, что именно знание указанных выше ограничений имеет решающее значение для врача, вакцинирующего ребенка с атопическим дерматитом.

Однако родители задают врачу и другие, более широкие вопросы, затрагивающие многие аспекты, связанные с вакцинацией детей с атопическим дерматитом. Кроме того, научные достижения последних лет позволяют рассматривать новые «терапевтические» концепции вакцинации при АД. Остановимся на некоторых из них.

1. Несет ли вакцинация детей на 1-м году жизни риск развития атопических заболеваний в будущем?

Подобные исследования проводили в целом ряде стран. Так, в Германии в 2003–2006 гг. проведено исследование влияния вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа b, полиомиелита, гепатита В на риск развития атопического дерматита и астмы [3]. В исследование было включено более 15000 детей. Результаты показали, что иммунизация детей на первом году жизни не увеличивает риск атопических заболеваний. Более того, авторы выдвинули гипотезу о том, что иммунизация может даже немного снижать риск атопического заболевания в последующей жизни.

С другой стороны, в проспективном исследовании, проведенном в Польше и включавшем 18617 человек, из которых 24,2 % в возрасте 6–7 лет, 25,4 % – 13–14 лет и 50,4 % 20–44-летних, было изучено влияние превентивной вакцинации против краснухи, кори, ветряной оспы на возникновение атопического дерматита, аллергического ринита и астмы [4]. В результате исследования не было выявлено увеличения риска аллергических заболеваний у большинства вакцинированных. Однако риск атопического дерматита был достоверно выше у вакцинированных против краснухи и ветряной оспы. Следует отметить, что авторы не рассматривают вакцинацию в качестве причины атопического дерматита, а как ассоциативную связь.

2. Влияет ли БЦЖ-вакцинация в неонатальный период на возникновение в дальнейшем атопического дерматита?

В 2018 г. опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования, проходившего с 2012 по 2015 г. в Дании [5]. В исследование было включено 4000 детей. В первые 7 дней жизни новорожденные дети были рандомизированы 1:1 по отношению к БЦЖ-вакцинации (БЦЖ+ и БЦЖ-). Критериями исключения были гестационный возраст ребенка менее 32 недель

и масса при рождении менее 1000 г. В 13-месячном возрасте детей обследовали клинически. Оказалось, что в группе БЦЖ-вакцинированных детей атопический дерматит возник у 22,7 %, а у не вакцинированных – в 25,4 % случаев. Эффект неонатальной БЦЖ-вакцинации был существенно выше у детей с атопической предрасположенностью. В целом авторы заключают, что БЦЖ-вакцинация в неонатальный период может снижать риск развития атопического дерматита. Интересно отметить, что ранее был показан протективный эффект БЦЖ-вакцинации на развитие астмы у детей в возрастных группах 6–11 и 13–17 лет [6].

3. Какова роль вакцинации против кори и коревой инфекции в развитии атопического дерматита?

Более 15 лет тому назад появились первые работы об увеличении случаев АД вследствие вакцинации против кори или коревой инфекции [7]. В противоположность этим данным в последние годы получены принципиально новые сведения о возможной связи между вирусом кори и АД [8]. В частности, показано, что кератиноциты кожи и кератиноциты клеточной линии HaCat экспрессируют рецепторы к вирусу кори и могут быть инфицированы вирусом. Инфекция существенно модулирует экспрессию различных цитокинов, продуцируемых кератиноцитами и участвующих в патогенезе аллергических заболеваний, включая АД. Обнаружено также существенное снижение синтеза цитокинов CCL26 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) в биоптатах кожи вакцинированных взрослых пациентов. Эти данные предполагают индуцированную вирусом кори модуляцию экспрессии цитокинов кожи, что предположительно может влиять и на проявления аллергического воспаления в коже. Клинический анализ течения АД с определением индекса SCORAD, подтвердил это предположение. Было показано, что у привитых живой коревой вакциной имеет место транзиторное улучшение течения заболевания. Эти данные открывают новые перспективы в концепции «вакцинальной терапии» АД и требуют дальнейших исследований в разработке новых стратегий лечения аллергических заболеваний.

4. Какова характеристика противовирусного иммунитета у детей с атопическим дерматитом, привитых против желтой лихорадки стандартным подкожным методом или накожным введением?

В двойном слепом рандомизированном исследовании изучали уровень вирус нейтрализующих антител и антивирусный Т-клеточный иммунный ответ у детей с АД, вакцинированных живой вирусной вакциной против желтой лихорадки [9]. Вакцину вводили либо традиционным подкожным методом, либо накожным методом. Показано, что оба пути введения вакцины безопасны для детей с АД. В то же время подкожная вакцинация приводит к более высокому

уровню сероконверсии. Спустя 30 дней после вакцинации у пациентов с АД уровень антивирусных антител не зависел от способа введения вакцины. Однако антивирусный Т-клеточный иммунный ответ был выше в группе привитых подкожно. В целом дети с АД могут быть успешно привиты против желтой лихорадки. Следует учитывать, что вирус-специфическая иммунологическая память у детей с АД, имеющих высокий уровень общего IgE, может быть снижена при накожном способе введения вакцины по сравнению с подкожным введением.

5. Влияет ли колонизация кожи *S. aureus* и метод введения вакцины против гриппа на поствакцинальный иммунный ответ детей с атопическим дерматитом?

Для ответа на данный вопрос в клиническое исследование было включено 360 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами АД [10]. Вакцина против гриппа сезона 2012–2013 гг. содержала антигены вирусов гриппа В и А (H1N1, H3N2). Вакцину вводили двумя методами: либо внутрикожно, либо внутримышечно. Оказалось, что у детей с АД, кожа которых колонизирована *S. aureus*, снижается иммунный ответ на вакцину против гриппа в случае внутрикожного ее введения, тогда как при внутримышечном способе введения уровень иммунного ответа на вакцину сравним с детьми с АД, не колонизированными *S. aureus*. Авторы приходят к выводу, что для создания полноценного протективного иммунитета против гриппа у детей с АД во всех случаях предпочтительным является внутримышечный способ введения вакцины, поскольку большинство пациентов с АД колонизированы *S. aureus*.

6. Влияет ли вакцинация против *Haemophilus influenzae* типа b на риск развития атопического дерматита?

В последние годы в календари вакцинации детей раннего возраста включена вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b, которая может входить в состав комбинированных вакцин, состоящих из 5 или 6 компонентов (дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, гепатит В). В Тайване в 2012 г. было проведено широкомасштабное исследование [11], включавшее 19968 детей, вакцинированных против гемофильной инфекции комбинированными вакцинами в возрасте 2,4 и 6 месяцев. Диагноз АД был верифицирован врачами-дерматологами по достижении детьми возраста 6 и 18 месяцев. Оказалось, что АД был диагностирован у 1584 из 19968 детей (7,9 %). Детей в группе сравнения вакцинировали АаКДС (дифтерийный и столбнячный анатоксины и ацеллюлярный коклюшный компонент) в сочетании с ОПВ. Результаты исследования показали, что имеется слабая ассоциация между Hib-вакцинацией (в составе комбинированных вакцин) и развитием АД. В качестве возможного теоретического обоснования механизма полученной ассоциации авторы выдвигают идею сдвига баланса Th1/Th2 в сторону Th2 у привитых детей.

7. Влияет ли лечение атопического дерматита с помощью моноклональных антител (дупилумаб) на вакцин-индуцированный иммунитет?

Достижением последних лет в лечении тяжелых форм АД следует считать применение моноклональных антител, в частности дупилумаба. Пока этот метод лечения используют в основном у взрослых больных. Дупилумаб – это моноклональные антитела, ингибирующие эффекты IL-4 и IL-13. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у взрослых больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД применяли дупилумаб в дозе 300 мг еженедельно в течение 16 недель [12]. Всего в исследование было включено 178 пациентов. На 12-й неделе пациенты были вакцинированы двумя вакцинами АаКДС и 4-валентной полисахаридной менингококковой вакциной. На 16-й неделе изучали уровень специфических иммуноглобулинов. В группе пациентов, получавших дупилумаб и в группе плацебо позитивным поствакцинальным иммунным ответом считали более чем 4-кратное увеличение титра специфических антител. Оказалось, что протективный титр противостолбнячных антител был достигнут у 83,3 % пациентов в группе больных, получавших дупилумаб, и у 83,7 % в группе плацебо и к менингококковому полисахариду в 86,7 % и 87,0 % соответственно. Одновременно было показано, что лечение дупилумабом существенно снижает уровень IgE и уменьшает тяжесть АД. Таким образом, впервые продемонстрировано, что биологическая терапия АД с помощью моноклональных антител, в частности дупилумабом, не влияет на поствакцинальный иммунный ответ к разным видам вакцинальных антигенов у пациентов с атопическим дерматитом.

В заключение следует отметить, что при соблюдении требований безопасной вакцинации дети с АД могут быть успешно привиты против любых вакцин-управляемых инфекционных заболеваний.

Литература

1. Приказ № 125н Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
2. Методические указания 3.3.1879-04. 3.3. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений.
3. Schlaud M., Schmitz R., Poethko-Muller C. et.al. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease- Results from the KiGGS study//Vaccine.2017 Sep 12; 35(38): 5156–5162.
4. Dulny G., Sybilski A.J., Zalewska M. et. al. The effect of preventive immunization on the incidence of allergic conditions//Iran J. Allergy Astma Immunol. 2015 Aug; 14(4): 402–409.

5. Thostesen L.M., Kjaergaard J., Pihl G.T. et al. Neonatal BCG vaccination and atopic dermatitis before 13 months of age: A randomized clinical trial. *Allergy*. 2018 Feb; 73(2): 498–504.
6. Linehan M.F., Nurmatov U., Frank T.L. et al. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester community asthma study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Mar; 133(3): 688–695.
7. Olesen A.B., Juul S., Thestrup-Pedersen K. Atopic Dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps and rubella or measles infection. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 445–450.
8. Gourru-Lesimple G., Mathieu C., Thevenet T. et al. Measles virus infection of human keratinocytes: Possible link between measles and atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2017 May; 86(2): 97–105.
9. Slifka M.K., Leung D.Y., Hammarlund E. et al. Transcutaneous yellow fever vaccination of subjects with or without atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb; 133(2): 439–447.
10. Leung D.Y.M., Jepson B., Beck L.A. et al. A clinical trial of intradermal and intramuscular seasonal influenza vaccination in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 May; 139(5): 1575–1582.
11. I-Jen Wang, Li-Min Huang, Yueliang Leon Guo et al. Haemophilus influenzae type b combination vaccines and atopic disorders: A prospective cohort study. *J Formosan Medical Association*. 2012 Dec, vol 111 (12): 711–718.
12. Blauvelt A. et al. Dupilumab does not correlate of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan; 80(1): 158–167.

