

© СМЕРНОВА Г.И., 2014

УДК 616.5-002-056.43-08

Смирнова Г.И.**УПРАВЛЕНИЕ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ**

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Представлены собственные и литературные данные о механизмах формирования и методах эффективного лечения atopического дерматита (АД) у детей. Описаны особенности эпидемиологии и патоморфоза АД, ведущие этиологические факторы и аллергены, основные элементы управления течением патологического процесса при АД, способы диагностики и современные направления патогенетически обоснованного лечения АД: элиминация аллергенов и диетотерапия, системная фармакотерапия, дифференцированная коррекция сопутствующей патологии и особенно детально наружная терапия atopических повреждений кожи у детей с использованием средств современной дерматологической косметики.

Ключевые слова: atopический дерматит у детей; управление течением болезни; патогенез и лечение atopического дерматита; фармакотерапия АД; современные средства дерматологической косметики.

Smirnova G. I.

CONTROL OF THE COURSE OF THE DISEASE: ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented own and literature data on the mechanisms of the formation and methods of effective treatment of atopic dermatitis (AD) in children. There are described features of the epidemiology and pathomorphosis of AD, prime etiological factors and allergens, basic elements of the control of the course of the pathological process in AD, diagnostic methods and modern trends in pathogenetically substantiated treatment of AD: the elimination of allergens and nutritional therapy, systemic pharmacotherapy, differential correction of comorbidities and, in particular detail – external therapy of atopic skin lesions in children with the use of modern dermatological cosmetics products.

Key words: atopic dermatitis in children; control of the course of the disease; pathogenesis and treatment of atopic dermatitis; pharmacotherapy of AD; modern products of dermatological cosmetics.

В последние годы atopический дерматит (АД) привлекает пристальное внимание не только аллергологов и педиатров, но и других специалистов во всем мире [1–4]. При этом многие педиатры и аллергологи, несмотря на имеющиеся клинические рекомендации, считают возможным полагаться на «естественное течение болезни» и рекомендуют выжидательную тактику, когда фаза обострения сменится фазой стихания острых воспалительных изменений на коже. Такой подход нельзя назвать правильным, так как АД является управляемым патологическим процессом, и активное вмешательство врача с использованием современных средств на каждом этапе определяет высокую эффективность лечения и способствует улучшению качества жизни больных.

АД – раннее и самое частое клиническое проявление atopии у детей, представляет собой хроническое, наследственно обусловленное, аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные

механизмы формирования, клинически характеризующиеся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией и склонностью к рецидивирующему течению [5–8]. Очевидно, что это многокомпонентный патологический процесс, управление элементами которого позволит повысить эффективность лечения болезни у детей.

АД – важная медико-социальная проблема, его распространенность неуклонно увеличивается во всех странах мира, существенно изменился патоморфоз АД, который проявляется: очень ранней манифестацией (в 47% случаев на 1-м месяце жизни), увеличением частоты тяжелого течения, расширением площади поражения кожи; повышением доли осложненных инфекцией форм болезни, а также весьма обременительным влиянием болезни на экономический и семейный статус [9, 10].

Начинаясь в младенчестве, АД в 60% случаев принимает хроническое течение, вызывает длительное страдание, снижает качество жизни, сопровождается психологическими переживаниями, сниженной самооценкой и неуверенностью в себе, приводящими к социальной изоляции больных. Дискомфорт, связанный с кожным зудом, приводит к выраженным нарушениям сна и повседневного образа жизни детей,

Для корреспонденции (correspondence to): Смирнова Галина Ивановна, проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор мед. наук, засл. врач Российской Федерации, e-mail: smirnov@nczd.ru

включая отсутствие возможности заниматься спортом и другими видами школьной деятельности [11, 12]. Доказано также, что АД – первое проявление «аллергического марша» и фактор риска формирования аллергического ринита и бронхиальной астмы (БА) у детей [13–15].

Ведущим фактором формирования АД у детей является наследственная предрасположенность к аллергии (82%), заключающаяся в нарушении генетического контроля продукции цитокинов, особенно интерлейкинов 4 и 17 (IL-4, IL-17), что сопровождается повышением продукции общего IgE, специфичностью реакций на аллергены и генерализованной гиперчувствительностью, которые ассоциированы с HLA [16–18]. Наследственно обусловлены также местные механизмы АД – большее накопление клеток Лангерганса в коже, увеличение числа рецепторов IgE на их мембранах, дефицит синтеза керамидов, чувствительная гипериннервация кожи и нарушения проницаемости эпидермального барьера [5, 19–21]. Предрасполагают к формированию АД мутации гена филагтрина, сопровождающиеся нарушениями кожного барьера, увеличением трансэпидермальных потерь воды, повреждением кератиноцитов и аллергическим воспалением [22–25]. Считается, что патология гена филагтрина является ключевым звеном последующей эволюции аллергии в виде «атопического марша» [26–29].

В реализации наследственной предрасположенности особая роль принадлежит: патологическому течению беременности и родов, высокой антигенной нагрузке на плод (57%), нарушениям питания матери во время беременности и лактации; позднему прикладыванию к груди, раннему искусственному вскармливанию и введению продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [30–33]. Значимыми факторами являются также различные формы патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно нарушения микробиоты (89%), приводящие к повреждениям пищеварительного барьера и ускоренному всасыванию антигенов [34, 35]. Доказана роль нарушений функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы, которые посредством специфических нейропептидов контролируют активацию эффекторных клеток и механизмы кожного зуда [21, 36, 37]. Существенными факторами являются также нарушения экологии, среды обитания и микроокружения ребенка, повреждающее действие которых усугубляется современными стандартами жизни [14, 38, 39].

Причинно-значимыми аллергенами при АД являются прежде всего пищевые аллергены, особенно у детей раннего возраста (по нашим данным в 96–100% случаев). Наиболее значимыми из них являются белки: коровьего молока (86%), куриного яйца (82%), рыбы (63%), злаковых культур (45%), а также овощи и фрукты оранжевой и красной окраски (43%), арахис (38%) и белки сои (26%) [5, 33, 34]. По существу пищевая аллергия является стартовой сенсибилизацией, на фоне которой путем перекрестных реакций формируется гиперчувствительность к другим аллергенам [32, 33]. Доминирующая роль пищевой аллергии уменьшается по мере роста детей, но

при этом увеличивается значимость ингаляционных аллергенов: бытовых (38%), эпидермальных (35%), пылевых (32%). Бактериальная сенсибилизация, связанная с наличием у детей очагов хронической инфекции, также способствует гиперпродукции IgE и является причиной тяжелого течения АД в 20% случаев [16, 40]. Особую роль в обострении АД играет золотистый стафилококк, который в 86% случаев колонизирует пораженные участки кожи и продуцирует эндотоксин, стимулирующий Т-лимфоциты, что усиливает аллергическое воспаление кожи [5, 41].

Патогенез АД является комплексом фазовых реакций: при этом сенсибилизация предшествует эффекторным фазам, которые реализуются на фоне нарушений целостности кожного барьера, дисбаланса клеточного иммунитета и активации клеточно-опосредованной аллергической реактивности. Новая концепция патогенеза АД определяется как триединство (trinity) ведущих механизмов: генетическая предрасположенность к атопии, нарушения эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [42]. Патологический процесс начинается с молекулярных изменений в сенсибилизированных органах и тканях: при этом цитокины Th2-типа образуются в более высоких концентрациях, чем цитокины Th1-типа [2, 5, 39, 43]. При первом контакте антиген связывается с FcεRI на поверхности клеток Лангерганса, которые, получив антигенную информацию, перемещаются в лимфатические узлы, где взаимодействуют с Th0-лимфоцитами, что активирует Т-хелперы и запускает их дифференцировку с преимущественным образованием Th2-клеток, которые выделяют IL-4, IL-5, IL-13 и другие провоспалительные цитокины, а также стимулируют В-лимфоциты, что запускает процесс гиперпродукции специфических IgE-антител. Этот сигнальный каскад очень быстро (мин) приводит к активации тучных клеток, квантовому выделению преформированных (гистамин, серотонин, триптазы, химазы) и вновь образующихся медиаторов аллергии – простагландинов (Pgd2 и Pgf2α), тромбксана A₂, фактора активации тромбоцитов (PAF) и лейкотриенов (LT) – LTB₄, LTD₄, LTC₄, LTE₄, которые определяют острое течение ранней фазы аллергического ответа и ее клиническую манифестацию. Эти же медиаторы (PAF и LTB₄) ответственны за продолжительную активацию эозинофилов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и отсроченное поддержание воспаления в коже. Установлено также патогенетическое значение ряда новых интерлейкинов в обеспечении толерантности к аллергенам, в том числе IL-16, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35 и вилочкового стромального лимфопоэтина (TSLP) [44].

Таким образом, острое воспаление кожи связано с активацией Th2-клеток и преимущественной продукцией IL-4, IL-5, IL-13, которые являются центральными цитокинами аллергического ответа. В острый период эти цитокины ингибируют продукцию интерферона-гамма (INFγ) и подавляют дифференцировку лимфоцитов в Th1-клетки, направляя ее в Th2-хелперы. Кроме того, IL-4 и IL-13 обуславливают переключение изотипа В-клеток на повышен-

ный синтез IgE. Наряду со стимуляцией IgE-ответа IL-4 и IL-10 оказывают угнетающее воздействие на Th1-клетки, блокируя контроль за активностью Th2-клеток, осуществляемый путем реципрокного действия INF γ , что приводит к персистирующей гиперпродукции IgE. Так замыкается порочный круг острого atopического воспаления при АД, который содержит несколько путей управления цитокиновым профилем [17, 39, 45, 46].

Вместе с тем повышение уровня IL-4 и IL-9 обуславливает уменьшение продукции филагтрина, который контролирует целостность кожного барьера. Нарушения эпидермального барьера способствуют активации Th17, продуцирующих IL-17, который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже за счет увеличения синтеза IgE и развития эозинофилии. Колонизация кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) и наличие грибковой инфекции (*Candida albicans*) также способствуют активации Th17 в коже, что увеличивает тяжесть течения АД [5, 37, 47–49].

Хроническая фаза АД также сопровождается изменениями цитокинового профиля: медиаторами хронизации АД становятся IL6, IL8, INF γ , а при длительном течении кожного процесса – IL3 и колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF). Под действием цитокинов изменяется экспрессия филагтрина в коже, нарастает инфильтрация воспалительно измененных тканей, что способствует ремоделированию кожи и определяет темпы хронизации АД [40, 44, 46].

Клиника АД у детей проявляется зудом кожи, возрастной морфологией высыпаний (папулы, везикулы, экссудация, лихеноидные папулы, экскориации), типичной локализацией, возрастной стадийностью и хроническим течением [5].

Обычно манифестация АД происходит на первом году жизни. В своем развитии болезнь проходит три стадии, которые могут последовательно переходить одна в другую.

Младенческая стадия АД развивается у детей в возрасте до двух лет и в 70% случаев характеризуется наличием выраженной экссудации и мокнущая с развитием острого воспаления кожи в виде эритемы, отека, высыпаний в виде папул и микровезикул (так называемая экссудативная форма). Эти проявления локализованы чаще всего на лице или имеют распространенный характер с поражением кожи туловища и конечностей. У 30% больных наблюдаются гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации – это проявления эритематосквамозной формы АД.

Детская стадия АД формируется у детей от 2 до 13 лет и проявляется складчатым характером поражений, утолщением кожи, гиперкератозом, наличием эритематозных папул. Затем появляются лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи (лихеноидная форма). У 52% детей с этой стадией АД отличается поражение лица (атопическое лицо), проявляющееся гиперпигментацией, шелушением кожи век, вычесыванием бровей, явлениями хейлита.

Подростковая стадия АД формируется у детей

старше 13 лет и характеризуется резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением кожи с преимущественным поражением кожи лица, верхней части туловища, также непрерывно рецидивирующим течением.

По распространенности различают: ограниченный АД – с локализацией преимущественно на лице и площадью поражения кожи не более 5%; распространенный АД с площадью поражения 5–50%; диффузный АД с обширным поражением кожи – более 50% [5, 12, 39].

По степени тяжести АД выделяются следующие варианты течения:

легкое – ограниченное поражение кожи (площадь поражения не более 5%), слабый зуд, не нарушающий сон больного, и невыраженные симптомы поражения кожи (небольшая гиперемия или экссудация, единичные папулы и везикулы), редкие обострения (1–2 раза в год);

средне-тяжелое – распространенное поражение кожных покровов (площадь поражения от 5 до 50%), умеренный или сильный зуд кожи, нарушающий сон ребенка, воспалительная реакция кожи (значительная гиперемия, экссудация или лихенизация, множественные расчесы) и наличие обострений 3–4 раза в год;

тяжелое – диффузное поражение кожи (площадь поражения более 50%), сильный, мучительный, с частыми пароксизмами, резко нарушающий сон и качество жизни ребенка, зуд, выраженная гиперемия, экссудация или лихенизация, множественные расчесы, трещины, эрозии, непрерывно рецидивирующее течение.

Наряду с этим выделяют три фазы течения АД: острое, подострое и хроническое течение.

Диагностика АД основывается преимущественно на клинических данных, так как объективных тестов, позволяющих подтвердить диагноз, пока не существует.

Основными диагностическими критериями АД являются (по Hanifin, Rajka):

- зуд кожи;
- начало дерматита в раннем возрасте;
- наследственная отягощенность (наличие у родственников БА, поллиноза и др.);
- типичная возрастная морфология высыпаний и локализация;
- взаимосвязь симптомов с воздействием аллергена;
- неспецифическая гиперреактивность кожи.

Обследование больных АД включает тщательный сбор анамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, степени психологической и социальной дезадаптации больного и влияния заболевания на семью пациента [4, 11, 18]. Методы аллергологического и других исследований имеют вспомогательное значение, так как позволяют получить дополнительные подтверждения наличия атопии и выявить причинно-значимые аллергены [46].

Аллергологический анамнез является важнейшей частью обследования больного АД. Правильно собранный аллергоанамнез в 90% случаев помогает

диагностике АД, так как позволяет правильно определить наличие возможного причинно-значимого аллергена и выяснить ведущие факторы формирования сенсibilизации [14, 32].

Ведение пищевого дневника ребенка, который предлагается матери, имеет особое значение при пищевой аллергии у детей 1-го года жизни.

Специфические методы аллергодиагностики позволяют установить причинно-значимые аллергены для каждого конкретного больного. К этим методам относятся кожные пробы, лабораторные методы *in vitro*, провокационные тесты. Для определения микробных токсинов используются современные молекулярные методы [49, 50].

Лечение АД у детей должно быть патогенетическим, комплексным, направленным на купирование аллергического воспаления кожи и сохранение длительной ремиссии. Современная концепция активного лечения АД заключается в раннем использовании безопасных, патогенетически обоснованных методов управления течением болезни для эффективного облегчения симптомов и предупреждения обострений АД у детей с целью длительного контроля [14, 46, 52, 53]. Лечение необходимо начинать с учетом степени тяжести АД, причем раннее использование направленной терапии не только существенно изменяет течение АД, но и позволяет полностью остановить марш атопических болезней у детей. При несвоевременном или неадекватном лечении АД возможен переход острой фазы АД в хроническое или рецидивирующее течение [54].

Основными направлениями лечения АД являются:

- элиминация причинно-значимых аллергенов с назначением диетотерапии и контролем неблагоприятных факторов внешней среды;
- системная фармакотерапия антигистаминными препаратами и блокаторами медиаторов аллергии;
- дифференцированная коррекция сопутствующей патологии (лечение патологии органов ЖКТ, метаболическая и антиоксидантная терапия, нормализация функционального состояния нервной системы, санация очагов хронической инфекции);
- иммунотерапия;
- наружная терапия.

Элиминация аллергенов - внешний контур управления течением болезни, является первым и, несомненно, значимым этапом лечения АД, который включает диетотерапию и контроль за факторами окружающей больного среды. У детей раннего возраста ведущее место принадлежит исключению пищевых аллергенов, обуславливающих обострение АД, путем назначения элиминационных диет (ЭД).

Элиминационная диета основана на исключении из рациона пищевых продуктов, роль которых доказана в обострении АД. ЭД должна быть адекватной возрасту детей, сбалансированной по жирам, белкам, углеводам, с соблюдением принципа обязательной замены исключенных продуктов питания равноценными без дополнительных аллергенов. Длительность ЭД определяется индивидуально и должна составлять не менее 6–12 мес. После этого проводится аллерго-

логическое обследование, определяющее возможность включения в рацион «виновного» продукта [5, 14, 46].

Диетотерапия назначается с учетом возраста и характера вскармливания ребенка. Для детей 1-го года жизни оптимальным является естественное грудное вскармливание. Появление первых симптомов АД у ребенка не является поводом для его перевода на искусственное вскармливание. В таких случаях необходимо назначить матери гипоаллергенную диету с исключением из ее рациона высокоаллергенных продуктов. При необходимости перевода на искусственное или смешанное вскармливание ребенку не следует назначать смеси на основе цельного коровьего молока, молока других видов животных (козьего или овечьего), а также смеси на основе соевого белка и частичного гидролиза белка коровьего молока. Рекомендуются смеси на основе высокого гидролиза сывороточного белка (Пептикейт, Нутрилон Пепти Аллергия, Альфаре, Нутрилак Пепти СТЦ, Фрисопен) или на основе высокой степени гидролиза казеина (Нутрамиген Липил, Прегестимил Липил, Фрисопен АС). При назначении смесей с высокой степенью гидролиза необходимо учитывать наличие сенсibilизации к конкретному белку коровьего молока и тяжесть клинических проявлений АД. Так, если доказана сенсibilизация к сывороточной фракции белка коровьего молока, то целесообразно использовать смеси на основе казеина и наоборот.

При неэффективности диетотерапии смесями на основе высокогидролизованного белка (2–4 нед применения), при тяжелом течении АД, при гастроинтестинальных симптомах назначаются смеси на основе аминокислот (Неокейт, Нутрилон Аминокислоты, Альфаре Амино). У детей старше 1 года используют индивидуальные ЭД с исключением причинно-значимых аллергенов [5, 14].

Создание гипоаллергенного режима является обязательным условием эффективного лечения АД. Оно включает ограничение поступления аэроаллергенов в жилище – обеспечение хорошей вентиляции, оптимальной влажности, температуры и чистоты воздуха; уменьшение коллекторов пыли (ковры, книги, цветы, мягкая мебель, игрушки), запрет на использование перьевых и пуховых подушек и одеял. Запрещается содержать в квартире больного АД домашних животных, птиц и аквариумы, нельзя пользоваться одеждой из меха и шерсти [46]. Этот элемент управления течением болезни настолько важен, что при его нарушении все другие формы лечения будут недостаточно эффективны.

Фармакотерапия АД определяется его течением: в острый период особенно при осложненном течении АД, необходимо проведение энтеросорбции – безопасного неинвазивного метода выведения токсинов и продуктов аллергического воспаления из организма с помощью различных сорбентов. С этой целью целесообразно использовать селективные сорбенты (Энтеросгель, Смекта) [5, 52].

При обострении АД необходимо назначение антигистаминных препаратов. При этом применение антигистаминных средств старого поколения не реко-

мендуется, особенно при сочетании с аллергическим ринитом и БА из-за их низкой эффективности, побочных эффектов и особенно выраженной седации, которая может приводить к нарушению когнитивной функции при длительном их применении [5, 55].

В настоящее время предпочтение необходимо отдавать антигистаминным препаратам нового поколения (Лоратадин, Дезлоратадин, Цетиризин), так как они имеют высокую специфичность и родство к H_1 -рецепторам, не оказывают М-холинолитического действия, не дают седативного и кардиотоксического эффектов, тахифилаксии, действуют на обе фазы аллергической реакции и имеют детские лекарственные формы [5, 14, 55].

Важная роль в лечении АД отводится коррекции сопутствующей патологии. Прежде всего необходимо дифференцированное лечение патологии органов пищеварения. С этой целью следует назначать цитопротекторы (Вентер, Де-нол) антисекреторные препараты (Фосфалюгель, Маалокс), регуляторы моторики (Мотилиум, Тримедат), гепатопротекторы (Эссенциале форте, Хофитол). Обязательна эрадикационная терапия хеликобактерной инфекции. Для коррекции полостного пищеварения и компенсации нарушений функций поджелудочной железы при АД у детей проводится заместительная терапия ферментными препаратами в виде микросфер (Креон, Панцитрат). Обязательным является восстановление микробиоценоза кишечника: при этом необходима санация условно-патогенной флоры с использованием кишечных асептиков (Эрсефурил, Энтерол) с последующей заместительной терапией пробиотиками или синбиотиками. Для коррекции дисбиотических нарушений при АД у детей мы рекомендуем использовать пробиотики, содержащие лактобактерии (Лактобактерин, Ацилакт, Рела Лайф), комбинированные пробиотики (Линекс, Бифиформ, Хилак форте) или синбиотики (нормофлорины, нормоспектрум, бифидум мульт) [14, 52, 56].

Необходимо обеспечить оптимальное психоэмоциональное состояние ребенка и осуществлять его коррекцию седативными и вегетотропными препаратами, а по показаниям использовать анксиолитики. Проводится также санация очагов хронической инфекции, метаболитная и антиоксидантная терапия.

Иммунотерапия АД включает аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ), использование иммуномодуляторов, иммуносупрессантов и эфферентных методов лечения. АСИТ чаще рекомендуется при сочетании АД с респираторной аллергией, она обычно проводится с бытовыми и пыльцевыми аллергенами по ускоренной схеме на фоне базисной терапии. АСИТ, однако, пока не включена в международные стандарты лечения АД [57, 58].

Имунофармакотерапия АД направлена на коррекцию иммунной фазы аллергической реакции. С этой целью используются иммуномодуляторы – средства, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы. Они назначаются при тяжелом течении АД, а также при наличии признаков вторичной иммунной недостаточности [59]. При осложненном течении АД с рецидивирующей

пиодермией рекомендуется использование Липида или Полиоксидония. При наличии очагов хронической инфекции в носоглотке и при частых респираторных вирусных заболеваниях у больных АД используются иммуномодуляторы микробного происхождения – Рибомунил, Бронхомунал.

При тяжелом течении АД, торпидном к обычным методам, особенно с высоким уровнем общего IgE (более 1500 ед), используются эфферентные методы – чаще всего плазмаферез на фоне иммуномодулирующей терапии, а также цитоферез, IgE-ферез. Показано, что только в 10% случаев течение АД настолько тяжелое, что необходимо системное лечение [60]. При очень тяжелом течении АД назначают иммуносупрессивные средства – системные кортикостероиды, циклоспорин А (Сандимун, Неорал) короткими курсами [61, 62].

Наружная терапия является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения АД у детей. Она должна быть патогенетически обоснованной и дифференцированной, ее следует проводить с учетом патологических изменений кожи на основе рационального использования различных форм топических средств [5, 14, 63]. Целями наружной терапии АД у детей являются: купирование воспаления и зуда путем назначения противовоспалительных средств; повышение барьерной функции кожи и восстановление ее водно-липидного слоя с использованием питательных и увлажняющих средств (эмольентов); обеспечение правильного ежедневного ухода за кожей с помощью очищающих и увлажняющих средств [46, 52].

При этом необходимо оценить характер морфологических изменений кожи и выбрать лекарственное средство с учетом механизма действия; правильно подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса; провести фармакологическую пробу с выбранным лекарственным средством с оценкой реакции через 20 мин, 3–6 ч и 12–24 ч [5, 14, 54].

Купирование воспаления и зуда кожи проводят наружными противовоспалительными средствами, содержащими топические глюкокортикостероиды (ТГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты. Главными мишенями ТГКС в эпидермисе являются кератиноциты и клетки Лангерганса, экспрессирующие на своей поверхности глюкокортикостероидные рецепторы (ГКС). ТГКС связываются с цитозольными ГКС-рецепторами с образованием комплекса липофильного гормона и транслокацией его в ядро клетки (геномный эффект). Такая трансактивация приводит к экспрессии генов, запускающих синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и ряда пептидов, что и обуславливает побочные эффекты ТГКС. Внегеномный эффект ТГКС определяется взаимодействием гормон-рецепторного комплекса с ядерным фактором каппа В (NF- κ B) и активирующим протеином AP-1. В результате этого происходит супрессия образования провоспалительных цитокинов, что значительно уменьшает побочные эффекты лечения. Поэтому использование ТГКС с внегеномным механизмом действия при АД является одним из глав-

ных путей повышения эффективности и безопасности терапии ТГКС [14, 46, 60].

Показаниями к назначению ТГКС являются: тяжелое течение и выраженное обострение АД, отсутствие эффекта от топической нестероидной терапии в течение 3–5 дней. В острый период АД назначают ТГКС короткими курсами (5–7 дней), при хроническом течении – по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. Особенностью лечения ТГКС при АД является их применение на фоне питательных средств для кожи [52]. При длительном, нерациональном применении ТГКС (особенно фторсодержащих с выраженным геномным эффектом) или при неправильной методике их нанесения на кожу возможны побочные эффекты ТГКС: местные: атрофия кожи, стрии, телеангиэктазии, нарушения пигментации, развитие инфекционных осложнений, привыкание, тахифилаксия; системные – угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие синдрома Кушинга [14, 52].

В связи с этим при выборе ТГКС следует учитывать их химическую структуру, механизм действия, скорость всасывания и особенности выведения. Нужно учитывать, что у детей высокое отношение поверхности тела к массе тела, которое обуславливает большее поглощение местно применяемых препаратов особенно в раннем детском возрасте [64].

Для исключения этих эффектов следует применять современные безопасные ТГКС с выраженным противовоспалительным действием и минимальными побочными эффектами. Учитывая, что в последние годы у детей отмечается более тяжелое течение АД, требующее длительной противовоспалительной терапии, при использовании современных ТГКС необходимы взвешенный подход к их назначению и соблюдение следующих принципов применения: не использовать ТГКС (фторсодержащие) у детей в возрасте до 6 мес; ТГКС применять только короткими курсами 5–7 дней или по интермиттирующей методике на поверхности не более 20% площади кожных покровов; не использовать ТГКС под окклюзионную повязку и на чувствительные участки кожи; при распространенном процессе применять разные методы нанесения ТГКС на кожу (ступенчатый, штриховой, тандем-терапия); не использовать метод разведения [5, 14, 46].

При уменьшении воспаления, при легком и среднетяжелом течении АД, особенно у детей раннего возраста, наружную терапию следует начинать с современных противовоспалительных средств, не содержащих ТГКС. К ним относятся ингибиторы кальциневрина и средства лечебной дерматологической косметики с противовоспалительным эффектом [14, 63].

Топические ингибиторы кальциневрина включают пимекролимус (1% крем) и такролимус (0,1 и 0,03% мазь) [14, 65]. Пимекролимус – селективный ингибитор синтеза провоспалительных цитокинов, действует на Т-лимфоциты и тучные клетки, но не влияет на образование коллагена и пролиферацию кератиноцитов. Поэтому он не вызывает атрофии кожи даже при длительном применении. Его рекомендуют

использовать при первых симптомах АД, при легком и среднетяжелом течении на чувствительные участки кожи (лицо, шея) на фоне увлажняющих и питательных средств. Пимекролимус обеспечивает широкую зону контроля АД и рекомендуется для долгосрочного контроля симптомов АД путем использования при обострениях для профилактики тяжелого течения АД.

Такролимус также является ингибитором кальциневрина, угнетает повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и используется при тяжелом и торпидном течении АД или при отсутствии эффекта лечения ТГКС [5, 65, 66].

Важным и обязательным этапом наружной терапии АД является восстановление барьерной функции кожи с помощью питательных и увлажняющих средств [14, 46, 67, 68]. Этот этап наружной терапии АД определяется как корнеотерапия, т.е. лечение, направленное на гидратацию и питание кожи с использованием увлажняющих и питательных средств (эмолянтов) [52, 63]. Эти средства наносятся на кожу ежедневно не менее двух раз в день на фоне применения топических средств, а также (что особенно важно) в период, когда симптомы АД отсутствуют [14, 63]. К таким питательным средствам относятся традиционные и современные средства лечебной дерматологической косметики. Следует учитывать, что традиционные средства создают водонепроницаемую пленку на коже, имеют низкую эффективность, медленное действие, повреждают роговой слой, вызывают сухость и фотосенсибилизацию кожи и поэтому не рекомендуются для детей.

Для чувствительной кожи детей, страдающих АД, нужны смягчающие и питательные средства без риска формирования аллергической реакции [63, 67]. В связи с этим перспективны современные средства лечебной косметики, имеющие в своем составе пре-церамиды и жирные кислоты, способствующие восстановлению кожного барьера; широкий спектр этих средств рекомендуется для постоянного ухода за кожей: питательный лосьон Сетафил Restoraderm, крем Ксемоз, крем Атодерм.

Среди дерматологической косметики особый интерес заслуживают такие средства, как питательный, увлажняющий лосьон Сетафил Restoraderm и крем-гель, специально разработанные для атопичной кожи. Это эмолянты нового поколения и уникального состава (содержат продукты обмена филагтрина и пре-церамиды), они восстанавливают кожный барьер, успокаивают и увлажняют кожу.

Обязательным звеном управления наружным лечением АД является правильный ежедневный уход за кожей больных детей – ежедневное очищение кожи с использованием мягкой моющей основы, что уменьшает повреждения эпидермиса и предупреждает обострение болезни. Такой уход повышает эффективность лечения АД и способствует увеличению продолжительности ремиссии [5, 14].

Важно отметить, что прежняя установка дерматологов, запрещающая купание детей при АД (особенно при обострении заболевания) является неправильной и устаревшей. Наш опыт показывает, что

ежедневное купание активно очищает и гидратирует кожу, обеспечивает лучший доступ лекарственных средств и улучшает функции эпидермиса. При этом лучше пользоваться ванной, а не душем! Для очищения кожи нужно использовать непродолжительные (10 мин) прохладные ванны $t = 36^{\circ}\text{C}$ (горячие ванны вызывают обострение) с мягкой моющей основой (рН 5,5), не содержащей щелочи. Мы рекомендуем мыло, гели, муссы, которые специально разработаны для очищения атопической кожи (крем-гель для душа Сетафил Restoraderm, гель Си-Zn+, Липикар синдет)

Особенно хороший эффект получен нами при использовании такого средства, как крем-гель для душа Сетафил Restoraderm, который обладает уникальными очищающими свойствами благодаря технологии Micasare, бережно и мягко очищает и длительно увлажняет кожу, не нарушая целостность гидролипидного слоя эпидермиса. Он легко смывается, смягчает кожу без пересушивания, не разрушает гидролипидный слой, релипидирует и пролонгированно ее увлажняет.

После ванны нужно только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха, и обязательно в первые минуты нанести увлажняющий крем из средств дерматологической косметики. Именно на этом этапе врач должен сосредоточить внимание больного и родителей ребенка на необходимости адекватной гидратации кожи [63, 69]. Правильный уход за кожей при АД путем очищения, питания и увлажнения позволяет обеспечить ее защиту, оптимизировать водно-липидный баланс эпидермиса и функциональное состояние кожных покровов, существенно увеличить продолжительность ремиссии и улучшить психосоматическое состояние таких больных. Несомненно, что обучение родителей и самих больных основным элементам правильного управления болезнью также будет способствовать сохранению длительной ремиссии.

Таким образом, высокая распространенность АД в раннем детстве определяет необходимость целостного подхода в организации комплексного лечения и управления течением болезни. При этом патогенетическая терапия АД и адекватное наружное лечение с применением современных дерматологических технологий и высокой приверженностью к терапии обеспечивают стойкую ремиссию заболевания и предупреждают его рецидивирование, что значительно улучшает качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Eichenfield L.F., Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2012; 31(3 Suppl): 3–5.
- Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis - seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet. Dermatol.* 2013; 24(1): 3–9.
- Spergel J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin. N. Am.* 2010; 30(3): 269–80.
- Смирнова Г.И. Диагностика и современные методы лечения аллергодерматозов у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2002; 3: 40–4.
- Смирнова Г.И. *Современная концепция лечения атопического дерматита.* М.: Прима-Центр, 2006. 132.
- Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2013; 32(3): 132–9.
- Rahman S., Collins M., Williams C.M., Ma H.L. The pathology and immunology of atopic dermatitis. *Inflamm. Allergy. Drug. Targets.* 2011; 10(6): 486–96.
- Hanifin J.M., Lobitz W.C. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 663–70.
- Ben-Gashir M.A., Seed P.T., Hay R.J. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 284–90.
- Al Robaee A.A., Shahzad M. Impairment quality of life in families of children with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2010; 18(4): 243–7.
- Langenbruch A.K., Radtke M.A., Kornek T., Purwins S., Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306(3): 279–86.
- Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69(1): 3–16.
- Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (3): 330–4.
- Смирнова Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 6: 53–7.
- Hon K.L., Wang S.S., Leung T.F. The atopic march: from skin to the airways. *Iran J. Allergy. Asthma. Immunol.* 2012; 11(1): 73–7.
- Kim K.H. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2013; 3(2): 79–87.
- Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.* 2013; 62(2): 151–61.
- Carson C.G. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan. Med. J.* 2013; 60(7): B4687.
- Гущин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия. *Российский аллергологический журнал.* 2007; 2: 3–16.
- Bergstrom K.G. Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(1): 126–8.
- Tominaga M., Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36(8): 1241–7.
- Eigenmann P.A., Hauser C., Brügglen M.C. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? *Rev. Med. Suisse.* 2011; 7 (321): 2453–6.
- Heimall J., Spergel J.M. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8(2): 189–97.
- Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(14): 1315–27.
- Gutowska-Owsiak D., Ogg G.S. Cytokine regulation of the epidermal barrier. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43(6): 586–98.
- Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(3): 507–13.
- McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(2): 280–91.
- Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60(1): 1–9.
- Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(2): 440–7.
- Katta R., Schlichte M. Diet and Dermatitis: Food Triggers. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014; 7(3): 30–6.
- Illi S., Weber J., Zutavern A., Genuneit J., Schierl R., Strunz-Lehner C., von Mutius E. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(2): 132–9.
- Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *J. Paediatr. Child Hlth.* 2012; 48(12): 1058–64.
- Lim H., Song K., Kim R., Sim J., Park E., Ahn K. et al. Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis. *Clin. Nutr. Res.* 2013; 2(1): 52–8.
- Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(2): 291–307.
- Oyoshi M.K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R.S. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv. Immunol.* 2009; 102 (1): 135–226.
- Hänel K.H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J.M. Cytokines and the skin barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(4): 6720–45.

37. Zuniga R., Nguyen T. Skin conditions: common skin rashes in infants. *FP Essent.* 2013; 407: 31–41.
38. Wolf R., Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2012; 30(3): 329–34.
39. Bieber Th. Mechanisms of Disease. Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (3):1483-94.
40. Wolter S., Price H.N. Atopic dermatitis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2014; 61(2): 241–60.
41. Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S., Jung M.Y., Seo E.Y., Park J.H. et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2013; 25(4): 410–6.
42. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J. Dermatol. Sci.* 2013; S0923-1811(13)00055-8.
43. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol. Int.* 2013; 62(1): 21–8.
44. Lee J., Noh G., Lee S., Youn Y., Rhim J. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis—part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2012; 6(3): 222–47.
45. Noh G., Lee J. *Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis—part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis.* 2012; 6(3): 248–61.
46. Смирнова Г.И. *Современные технологии диагностики и лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей.* М.; Тверь: Альба Плюс: 2006.
47. Macleod A.S., Hemmers S., Garijo O., Chabod M., Mowen K., Witherden D.A., Havran W.L. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(10): 4364–74.
48. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27 (4): 485–517.
49. Zeeuwen P.L., Kleerebezem M., Timmerman H.M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13(5): 514–20.
50. Croxatto A., Prod'hom G., Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012; 36(2): 380–407.
51. Salgado-Pabón W., Case-Cook L.C., Schlievert P.M. Molecular analysis of staphylococcal superantigens. *Meth. Mol. Biol.* 2014; 1085: 169–85.
52. Смирнова Г.И. Эффективное лечение atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 5: 23–30.
53. Takeuchi Y.L., Christen-Zaech S. Atopic dermatitis in children: general principles of management. *Rev. Med. Suisse.* 2013; 9(380): 712–7.
54. Tan A.U., Gonzalez M.E. Management of severe atopic dermatitis in children. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(10): 1158–65.
55. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(6): 1139–50.
56. Foolad N., Armstrong A.W. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef. Microbes.* 2014; 5(2):151–60.
57. Novak N., Bieber T., Hoffmann M., Fölster-Holst R., Homey B., Werfel T. et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(4): 925–31.
58. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12(6): 665–9.
59. Gendelman S.R., Lang D.M. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(6): 555–61.
60. Oranje A.P. Evidence - based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59(2): 140–2.
61. Tsakok T., Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(3): 496–8.
62. Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2013; 32(3): 132–9.
63. Смирнова Г.И. Эмолянты в наружной терапии atopического дерматита у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 4: 37–42.
64. Fölster-Holst R. Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (Suppl. 3): 5–8.
65. Huang C., Sheng Y. Pimecrolimus cream 1% in the management of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93095. doi: 10.1371/journal.pone.0093095.
66. Onumah N., Kircik L. Pimecrolimus cream and Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12(10): 1145–8.
67. Kim K.H., Kono T. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50 (9): 1153–61.
68. Simpson E., Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10 (7): 744–9.
69. Nolan K., Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatol. Ther.* 2012; 25(3): 229–33.
70. Flohr C., Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69(1): 56–61.

REFERENCES

- Eichenfield L.F., Ellis C.N., Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L. Atopic dermatitis: epidemiology and pathogenesis update. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2012; 31(3 Suppl): 3–5.
- Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis - seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet. Dermatol.* 2013; 24(1): 3–9.
- Spergel J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol. Allergy Clin North Am.* 2010; 30(3): 269–80.
- Smirnova G.I. Diagnosis and modern methods of treatment of allergodermatosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2002; 3: 40–4. (in Russian)
- Smirnova G.I. *The Modern Concept of Treatment of Atopic Dermatitis.* [Sovremennaya kontseptsiya lecheniya atopicheskogo dermatita]. Moscow: Prima-Tsentr, 2006; 132. (in Russian)
- Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2013; 32(3): 132–9.
- Rahman S., Collins M., Williams C.M., Ma H.L. The pathology and immunology of atopic dermatitis. *Inflamm. Allergy. Drug. Targets.* 2011; 10(6): 486–96.
- Hanifin J.M., Lobitz W.C. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1977; 113: 663–70.
- Ben-Gashir M.A., Seed P.T., Hay R.J. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 284–90.
- Al Robaee A.A., Shahzad M. Impairment quality of life in families of children with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2010; 18(4): 243–7.
- Langenbruch A.K., Radtke M.A., Kornek T., Purwins S., Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306(3): 279–86.
- Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69(1): 3–16.
- Scheinmann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. *Arch. Pediatr.* 2012; 19 (3): 330–4.
- Smirnova G.I. New in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 6: 53–7. (in Russian)
- Hon K.L., Wang S.S., Leung T.F. The atopic march: from skin to the airways. *Iran J. Allergy. Asthma. Immunol.* 2012; 11(1): 73–7.
- Kim K.H. Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2013; 3(2): 79–87.
- Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.* 2013; 62(2):151–61.
- Carson C.G. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan. Med. J.* 2013; 60(7): B4687.
- Gushchin I.S. The epidermal barrier and allergy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2007; 2: 3–16. (in Russian)
- Bergstrom K.G. Truth or fiction: risk factors for childhood atopic dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(1): 126–8.
- Tominaga M., Takamori K. An update on peripheral mechanisms and treatments of itch. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36(8): 1241–7.
- Eigenmann P.A., Hauser C., Brüggemann M.C. Skin barrier defects in atopic dermatitis: new treatments? *Rev. Med. Suisse.* 2011; 7 (321): 2453–6.

23. Heimall J., Spergel J.M. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8(2): 189–97.
24. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(14): 1315–27.
25. Gutowska-Owsiak D., Ogg G.S. Cytokine regulation of the epidermal barrier. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43(6): 586–98.
26. Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(3): 507–13.
27. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(2): 280–91.
28. Osawa R., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol. Int.* 2011; 60(1): 1–9.
29. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(2): 440–7.
30. Katta R., Schlichte M. Diet and Dermatitis: Food Triggers. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014; 7(3): 30–6.
31. Illi S., Weber J., Zutavern A., Genuneit J., Schierl R., Strunz-Lehner C., von Mutius E. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(2): 132–9.
32. Campbell D.E. Role of food allergy in childhood atopic dermatitis. *J. Paediatr. Child Health.* 2012; 48(12): 1058–64.
33. Lim H., Song K., Kim R., Sim J., Park E., Ahn K. et al. Nutrient intake and food restriction in children with atopic dermatitis. *Clin. Nutr. Res.* 2013; 2(1): 52–8.
34. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(2): 291–307.
35. Oyoshi M.K., He R., Kumar L., Yoon J., Geha R.S. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv. Immunol.* 2009; 102(1): 135–226.
36. Hänel K.H., Cornelissen C., Lüscher B., Baron J.M. Cytokines and the skin barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(4): 6720–45.
37. Zuniga R., Nguyen T. Skin conditions: common skin rashes in infants. *FP Essent.* 2013; 407: 31–41.
38. Wolf R., Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Dermatol.* 2012; 30(3): 329–34.
39. Bieber Th. Mechanisms of Disease. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358(3): 1483–94.
40. Wolter S., Price H.N. Atopic dermatitis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2014; 61(2): 241–60.
41. Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S., Jung M.Y., Seo E.Y., Park J.H. et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2013; 25(4): 410–6.
42. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J. Dermatol. Sci.* 2013; S0923-1811(13)00055-8.
43. Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol. Int.* 2013; 62(1): 21–8.
44. Lee J., Noh G., Lee S., Youn Y., Rhim J. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis—part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2012; 6(3): 222–47.
45. Noh G., Lee J. Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis—part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis. 2012; 6(3): 248–61.
46. Smirnova G.I. *Modern Technologies of Diagnostics and Treatment of Severe Forms of Allergodermatoses in Children.* [Sovremennye tehnologii diagnostiki i lecheniya tyazhelich form allergodermatosov u detey]. Moscow—Tver': Alba Plyus; 2006. (in Russian)
47. Macleod A.S., Hemmers S., Garijo O., Chabod M., Mowen K., Witherden D.A., Havran W.L. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(10): 4364–74.
48. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27(4): 485–517.
49. Zeeuwen P.L., Kleerebezem M., Timmerman H.M., Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13(5): 514–20.
50. Croxatto A., Prod'homme G., Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012; 36(2): 380–407.
51. Salgado-Pabón W., Case-Cook L.C., Schlievert P.M. Molecular analysis of staphylococcal superantigens. *Meth. Mol. Biol.* 2014; 1085: 169–85.
52. Smirnova G.I. Effective treatment of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 5: 23–30. (in Russian)
53. Takeuchi Y.L., Christen-Zaech S. Atopic dermatitis in children: general principles of management. *Rev. Med. Suisse.* 2013; 9(380): 712–7.
54. Tan A.U., Gonzalez M.E. Management of severe atopic dermatitis in children. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(10): 1158–65.
55. Simons F.E., Simons K.J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(6): 1139–50.
56. Foolad N., Armstrong A.W. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef. Microbes.* 2014; 5(2): 151–60.
57. Novak N., Bieber T., Hoffmann M., Fölster-Holst R., Homey B., Werfel T. et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130(4): 925–31.
58. Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12(6): 665–9.
59. Gendelman S.R., Lang D.M. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(6): 555–61.
60. Oranje A.P. Evidence - based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59(2): 140–2.
61. Tsakok T., Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br. J. Dermatol.* 2014; 170(3): 496–8.
62. Harskamp C.T., Armstrong A.W. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2013; 32(3): 132–9.
63. Smirnova G.I. Emolliency in the external treatment of atopic dermatitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 4: 37–42. (in Russian)
64. Fölster-Holst R. Management of atopic dermatitis: are there differences between children and adults? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (Suppl. 3): 5–8.
65. Huang C., Sheng Y. Pimecrolimus cream 1% in the management of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93095. doi: 10.1371/journal.pone.0093095.
66. Onumah N., Kirck L. Pimecrolimus cream and Tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12(10): 1145–8.
67. Kim K.H., Kono T. Overview of efficacy and safety of tacrolimus ointment in patients with atopic dermatitis in Asia and other areas. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50(9): 1153–61.
68. Simpson E., Dutronc Y. A new body moisturizer increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10(7): 744–9.
69. Nolan K., Marmur E. Moisturizers: reality and the skin benefits. *Dermatol Ther.* 2012; 25(3): 229–33.
70. Flohr C., Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014; 69(1): 56–61.

Поступила 01.09.14
Received 01.09.14

Сведения об авторах:

Смирнова Галина Ивановна, проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, доктор мед. наук, засл. врач Российской Федерации, e-mail: smirnov@nczd.ru