18. *Futamura M, Ohya Y, Akashi M, Adachi Y, Odajima H, Akiyama K*. Age-related prevalence of allergic diseases in Tokyo school children. Allergol. Int. 2011; 60 (4): 509–515.
19. *Kohno Y*. Identification of causative and exacerbation factors of atopic dermatitis and studies for improvement of living environment to prevent the development and exacerbation of symptoms. Reports of Research on Allergic Disease and Immunology. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan 2006-2007. 2008: 173–177.
20. *Thomsen SF*. The contribution of twin studies to the understanding of the aetiology of asthma and atopic diseases. Eur. Clin. Respir. J. 2015; 2: 27803.
21. *Schultz LF*. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J. Am. Acad. Dermatol. 1993; 28 (5 Pt. 1): 719–723.
22. *Osawa R, Akiyama M, Shimizu H*. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. Allergol. Int. 2011; 60: 1–9.
23. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E. Two common loss–of–function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2007; 127: 722–724.
24. *Гималова Г.Ф.* Исследование молекулярно-генетических основ атопического дерматита: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Уфа, 2013: 23.
25. *Зуева М.И.* Мутации R501 X и 2282 del4 гена *FLG* у больных аллергодерматозами. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. 2011; 947: 93–97.
26. *Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, Irvine AD, Weidinger S*. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 123 (6): 1361–1370.
27. *Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, Palmer CN, Smith FJ, McLean WH, Shimizu H*. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2009; 129 (5): 1302–1305.
28. *Chen H, Ho JC, Sandilands A, Chan YC, Giam YC, Evans AT, Lane EB, McLean WH*. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris. J. Invest. Dermatol. 2008; 128 (7): 1669–1675.
29. *Akiyama M*. *FLG* mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. Br. J. Dermatol. 2010; 162 (3): 472–477.
30. *Смирнов В.В., Леонов Г.Е.* Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение. Лечащий врач. 2016; 12: 12–18.
31. *Brown SJ, McLean WH*. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. J. Invest. Dermatol. 2009; 129 (3): 543–552.
32. *Flohr C, Mann J*. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014; 69 (1): 3–16.
33. *Тамразова О.Б., Молочков А.В.* Ксероз кожи -основной патогенетический фактор развития атопического дерматита. Consilium Medicum. Дерматовенерология. 2014; 4: 48–54.
34. *Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC*. Atopy Risk in Infants and Children in Relation to Early Exposure to Fish, Oily Fish, or Long-Chain Omega#Fatty Acids: A Systematic Review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2011; 41 (1): 36–66.
35. *Strachan DP*. Allergy and family size: a riddle worth solving. Clin. Exp. Allergy. 1997; 27: 235–236.
36. *Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, Van RR, van den Brandt PA, Thijs C*. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: The KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics. 2007; 119: 225–231.
37. *Takizawa H*. Impact of air pollution on allergic diseases. Korean J. Intern. Med. 2011; 26: 262–273.
38. *Langan SM, Flohr C, Williams HC*. The role of furry pets in eczema: a systematic review. Arch. Dermatol. 2007; 143 (12): 1570–1577.
39. *Sabounchi S, Bollyky J, Nadeau K*. Review of environmental impact on the epigenetic regulation of atopic diseases.

© Мигачева Н.Б., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-207-216
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-207-216

Н.Б. Мигачева

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара, РФ

Атопический дерматит (АтД), несмотря на многие десятилетия пристального внимания ученых и клиницистов, до сих пор является одой из наиболее распространенных и социально-значимых проблем в педиатрии. Это связано как с объективными трудностями в лечении пациентов, особенно страдающих тяжелыми формами заболевания, так и с серьезным негативным влиянием на качество жизни пациентов и членов их семей. В обзоре представлены произошедшая в течение последнего десятилетия эволюция взглядов на этиопатогенез АтД, а также последовавшие за этим изменения в подходах к лечению и профилактике заболевания.

Ключевые слова: *атопический дерматит, дети, патогенез, лечение, профилактика, образовательные программы.*

Цит.: *Н.Б. Мигачева. Эволюция представлений об атопическом дерматите: от патогенеза к лечению и профилактике. Педиатрия. 2019; 98 (3): 207–216.*

Контактная информация:
Мигачева Наталья Бегиевна – к.м.н., доц. каф. педиатрии ИПО, зам. директора ИПО СамГМУ
Адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Тел.: (846) 333-71-44,
E-mail: nbmigacheva@gmail.com
Статья поступила 8.04.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:
Migacheva Natalia Begievna – Ph.D., associate prof. of Pediatrics Department, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University
Address: Russia, 443099, Samara, Chapaevskaya str., 89
Tel.: (846) 333-71-44,
E-mail: nbmigacheva@gmail.com
Received on Apr. 8, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 207 27.05.2019 12:55:34

N.B. Migacheva

THE EVOLUTION OF IDEAS ABOUT ATOPIC DERMATITIS: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT AND PREVENTION

Samara State Medical University, Samara, Russia

Atopic dermatitis (AtD), despite many decades of close attention of scientists and clinicians, is still one of the most common and socially significant problems in pediatrics. This is due both to objective difficulties in treating patients, especially those with severe forms of the disease, and to a serious negative impact on the quality of life of patients and their families. The review presents the evolution of views on AtD etiopathogenesis over the last decade and subsequent changes in approaches to disease treatment and prevention.

Keywords: *atopic dermatitis, children, pathogenesis, treatment, prevention, educational programs.*

Quote: *N.B. Migacheva. The evolution of ideas about atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment and prevention. Pediatria. 2019; 98 (3): 207–216.*

В течение многих десятилетий атопический дерматит (АтД) является объектом пристального внимания со стороны как научной, так и практической части медицинского сообщества, что отражается неуклонным ростом количества публикаций, посвященных проблеме АтД, в современных медицинских наукометрических базах данных в течение последних 50 лет (см. рисунок).

Причин для сохранения такой высокой научной и публикационной активности в изучении вопросов, связанных с АтД, довольно много. С одной стороны, это высокая распространенность заболевания. Результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что показатели его распространенности в большинстве стран мира варьируют от 1–3% у взрослых до 10–24% в детской популяции [1]. Дебютируя, как правило, в детском возрасте, АтД является не только самым частым из хронических заболеваний кожи вообще [2], но и одним из самых ранних проявлений атопии у детей, почти в половине случаев выступающим в качестве первой ступени т.н. атопического марша с последующей реализацией клинических проявлений респираторной аллергии [3]. Более того, одной из тревожных тенденций современной эпидемиологии АтД является повсеместный неуклонный рост его распространенности, особенно характерный для детской популяции, в т.ч. и в России [4, 5].

С другой стороны, характерными особенностями АтД являются хроническое рецидивирующее течение, многообразие и тяжесть клинических его проявлений, что создает объективные трудности как в своевременной диагностике, так и в лечении пациентов, а также в достижении стабильного контроля над симптомами заболевания [6]. При этом хорошо известно, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей [7], а также является причиной значительного экономического бремени не только на семейном, но и на государственном уровне в большинстве стран мира [8, 9]. В совокупности, именно эти причины заставляют специалистов фокусировать внимание на создании более эффективных и экономически выгодных стратегий лечения и профилактики АтД. Произошедший в течение последних десятилетий прогресс в понимании механизмов его развития и персистирования хронического воспалительного процесса в коже привел к эволюционной трансформации взглядов на лечение и профилактику АтД, которые уже нашли отражение во многих международных и национальных согласительных документах и клинических рекомендациях профессиональных сообществ различных стран мира. В представленном обзоре рассматриваются наиболее значимые эволюционные аспекты этиопатогенеза АтД, а также последовавшие за этим изменения в подходах к лечению и профилактике заболевания.

Эволюция понимания этиопатогенетических механизмов АтД

Основы современной концепции АтД были заложены в XIX веке представителями европейской дерматологической школы (R. Willan, T. Bateman, P.F. Rayer, W.J.E. Wilson, F. von Herba и M. Besnier), описавшими клинические проявления детской экземы, обратившими вни-

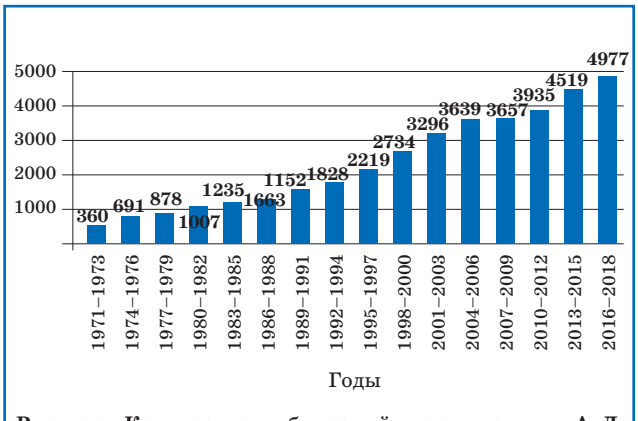

Рисунок. Количество публикаций, посвященных АтД в международной базе медицинских и биологических публикаций PubMed с 1971 по 2018 гг.

Final_3_19_new!!!.indd 208 27.05.2019 12:55:35

мание на возможность хронического течения заболевания, а также выявившими связь кожных проявлений с наличием астмы и сенной лихорадки задолго до появления термина «атопический дерматит», предложенного дерматологами F. Wise и M. Sulzberger в 1933 г. [10]. Учитывая взаимосвязь с другими атопическими проявлениями и гиперчувствительностью к некоторым пищевым продуктам, на которую постоянно обращали внимание ученые, а также бурный расцвет аллергологии в начале XX столетия, не удивительно, что большинство исследований патофизиологии АтД изначально было направлено на изучение роли аллергии в его развитии. Многие из этих работ, действительно, подтвердили высокую частоту сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам у пациентов с АтД, и в течение долгого времени считалась общепринятой точка зрения о том, что причиной развития АтД, особенно в детском возрасте, является пищевая аллергия, обусловленная как IgE-, так и не-IgE-опосредованными механизмами [11, 12].

В то же время неуклонный интерес ученых к проблеме аллергической сенсибилизации при АтД дал возможность увидеть и множество противоречий в результатах проведенных исследований [13, 14], что стало основанием для поиска других, не связанных с аллергией, механизмов развития АтД и формирования идеи о гетерогенности клинических форм заболевания [15]. За долгие годы изучения патофизиологии АтД постепенно накапливались знания о роли в его развитии генетической предрасположенности, нарушения иммунной регуляции, инфекционных агентов, дефекта эпидермального барьера, психонейроиммунных взаимодействий и многих других механизмов, что позволило значительно расширить изначальную концепцию АтД [16].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ведущая роль в патогенезе АтД принадлежит генетически детерминированному нарушению иммунной регуляции с формированием опосредованного Т-клетками двухфазного иммунного ответа [17]. При этом острая фаза характеризуется обусловленной воздействием аллергена активацией Th2-лимфоцитов, приводящей к усилению секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, ИЛ31), гиперпродукцией IgE, миграцией в кожу моноцитов и их дифференцировкой в воспалительные дендритные эпидермальные клетки, продуцирующие ИЛ1, ИЛ6, ФНОα. Хронизация процесса сопровождается иммунной девиацией с переключением иммунного ответа на Th1-профиль и избыточной секрецией ИФНγ, ИЛ5, ИЛ31 [18]. Описанные при АтД специфические сигнальные пути включают продукцию ИЛ4 и ИЛ13, что стимулирует образование IgE, активацию Th17- и Th22-клеток, а также продукцию цитокинов, способствующих формированию и поддержанию хронического воспалительного процесса в коже [19].

В то же время в последние годы произошел серьезный пересмотр концепции формирования АтД, связанный с переключением фокуса внимания от исключительной роли системных нарушений иммунного ответа (врожденного и адаптивного) к значению локальных иммунных и барьерных дисфункций, обусловливающих развитие того или иного фенотипа заболевания [20]. Так, большинство современных исследований подтверждает ведущую роль в патофизиологии АтД механизмов нарушения эпидермального барьера, в которых задействованы как врожденные (дефект гена филаггрина), так и приобретенные (нарушение состава плотных межклеточных контактов, изменение pH рогового слоя, снижение экспрессии рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, активация экспрессии кожного тимического стромального лимфопоэтина и др.) дефекты функционирования рогового слоя. Описанные нарушения приводят к увеличению трансэпидермальной потери влаги и усилению проницаемости кожного барьера для внешних неблагоприятных агентов (микробных и химических антигенов, токсинов, аллергенов) [21], а также вносят весомый вклад в последующее формирование эпикутанной сенсибилизации и реализацию атопического марша [22].

Сочетание нарушений иммунной регуляции и дефекта эпидермального барьера со снижением синтеза антимикробных пептидов в коже у пациентов с АтД является причиной ее инфицирования и колонизации *S. aureus*, а также некоторыми другими микробными патогенами, что определяет серьезные проблемы лечения этого заболевания, поскольку стафилококковые суперантигены известны своей способностью индуцировать синтез IgE и поддерживать воспаление при АтД [23]. Современные исследования микробиома человека подтверждают особое значение популяции стафилококков в поддержании экосистемы кожи и в этиопатогенезе АтД, а также открывают новые перспективы в лечении заболевания путем положительного влияния на кожную микробиоту [24, 25].

Важнейшим достижением последнего десятилетия стал пересмотр роли генетических механизмов в развитии АтД. Остается очевидным, что АтД относится к т.н. комплексным генетическим заболеваниям, в основе которых лежит наследственная предрасположенность, а реализация патологического процесса обусловлена ее взаимодействием с рядом дополнительных факторов, в частности, влиянием неблагоприятных условий внешней среды, дисфункцией нервной системы, патологией внутренних органов, обменных, нейрогуморальных и других нарушений [26]. Современные молекулярно-генетические методы позволили выявить гены, ассоциированные с развитием АтД и кодирующие белки, участвующие в его патогенезе. Результаты этих исследований дали основание разделить боль-

Final_3_19_new!!!.indd 209 27.05.2019 12:55:35

Таблица

Гены предрасположенности к формированию дефекта эпидермального барьера и иммунных дисфункций при АтД

Ген	Локус	Аллели или мутации	Популяция	Влияние на АтД	Ссылки
Комплекс эпидермальной дифференцировки					
FLG	1q21.3	Утрата функции Изменение количества копий	Европейская Китайская Сингапур	Увеличение риска АтД, коррелирует с тяжестью заболевания	[29–32]
FLG2	1q21.3	Преждевременная терминация	Африканская Американская	Персистирующее течение АтД	[33]
SPINK5	5q31	Утрата функции	Тайваньская Итальянская	Увеличение риска АтД	[34, 35]
SPRR3	1q21.3	Изменение количества копий	Немецкая	Увеличение риска АтД	[36]
Claudin-1	3q28	Метка гаплотипа AG или GG генотип	Африканская Американская Корейская	Увеличение риска АтД Грибковые инфекции	[37, 38]
Врожденный иммунитет					
TLR2	4	Миссенс-мутация A	Немецкая Итальянская Японская	Тяжелый АтД Тяжелый АтД	[39–41]
TLR4	9	896A/G	Украинская	Увеличение частоты респираторных вирусных инфекций	[42]
TLR9	3	TT	Немецкая	«Внутренний» АтД	[43]
NOD1		Не определяется	Немецкая	Аллергическая сенсибилизация	[44]
TSLP	5q22	C/T	Европейская Американская	Герпетиформная экзема	[45]
Адаптивный иммунитет					
IL18	11q22	G-аллель	Китайская	Низкий риск АтД	[46]
IL18RAP	2q12	Не определяется	Японская	Увеличение риска АтД	[47]
IL12	chr3	IVS-98A/T, гаплотип TA	Корейская	Увеличение риска АтД	[48]
IL4	5q31-33	T-аллель	Египетская	Увеличение риска АтД	[49]
IL13	5q31.1	Не определяется		Ассоциация с астмой	[50]
STAT6	12	Минорная аллель гомозигот	Немецкая	Низкий риск АтД	[51]
IL31	12	AAA или GAA гаплотип	Польская	Высокий уровень ИЛ31, тяжелый зуд	[52]
IL17A		AA генотип	Польская	Тяжелый АтД с сопутствующей астмой	[53]
Хемокины					
RANTES	17.35	403A Гиперэкспрессия	Японская Немецкая	Аллергическая сенсибилизация	[54]

шинство генов предрасположенности к АтД на 2 группы: кодирующие иммуноопосредованные механизмы развития заболевания (преимущественно гены белков цитокиновой сети – тимического стромального лимфопоэтина, ИЛ25, ИЛ33, ИЛ4, ИЛ10 и др.) и связанные с нарушением формирования эпидермального барьера (в частности, дефект гена филаггрина) [27, 28].

Проводимые исследования значительно расширили наши знания о генетических факторах развития АтД, позволили идентифицировать множественный генетический полиморфизм, локусы предрасположенности к АтД, а также генетические изменения, вызываемые внешними факторами, которые могут быть вовлечены в патогенез АтД (см. таблицу).

Описанные в течение последних лет субпопуляции Т-лимфоцитов и дендритных клеток, цитокины, хемокины и сигнальные пути значительно расширили понимание молекулярных механизмов АтД и модифицировали традиционную концепцию Th1/Th2 дисбаланса. Полученные результаты исследований молекулярно-генетических механизмов, иммунорегуляторных нарушений и барьерных дисфункций, безусловно, дают возможность пересмотреть роль различных факторов риска и их потенциальных взаимодействий в развитии АтД и открывают новые возможности для разработки инновационных терапевтических и профилактических стратегий [55].

Лечение АтД: традиции и инновации

Произошедший в течение последних десятилетий значительный прогресс в понимании патофизиологии АтД обусловил серьезный пере-

Final_3_19_new!!!.indd 210 27.05.2019 12:55:35

смотр взглядов на ведение пациентов, а также поиск новых терапевтических стратегий и доказательств их эффективности [56]. В связи с участием в развитии заболевания различных патогенетических механизмов лечение АтД является сложной задачей и должно включать в себя целый комплекс мероприятий: элиминационно-ограничительный режим, рациональный уход за кожей с обеспечением восстановления функции кожного барьера, использование медикаментозных препаратов (топических и системных) [57].

Несмотря на то, что бытовавшие в течение многих лет в практике лечения АтД жесткие элиминационные диеты и ограничительные мероприятия в последние годы подверглись серьезному пересмотру [58], исключение воздействия физических и психологических триггеров и советы по коррекции образа жизни остаются основой ведения пациентов [59]. На смену общим неспецифическим «гипоаллергенным» диетам в современную практику пришло лечебное питание, построенное по индивидуальному плану в зависимости от возраста пациента, конкретных клинических проявлений заболевания, спектра причинно-значимых аллергенов и функционального состояния пищеварительного тракта с обязательной адекватной заменой исключаемых продуктов для обеспечения физиологических потребностей пациента в энергии, а также макро- и микронутриентах [60, 61].

Главным направлением лечебных мероприятий при АтД во все возрастные периоды является наружная терапия, основу которой составляют топические противовоспалительные препараты, содержащие глюкокортикостероиды или ингибиторы кальциневрина [62]. Местное лечение проводят поэтапно, по принципу «ступенчатой терапии», начиная в период обострения с препаратов с более высокой биологической активностью с последующим переходом на препараты с более низкой активностью при стихании воспалительного процесса. При этом выбор конкретных средств осуществляется дифференцированно, с учетом возраста пациента, распространенности и локализации кожного процесса, периода и степени тяжести заболевания [63]. Кроме того, в комплекс наружных средств, используемых в лечении АтД, особенно в период обострения заболевания, могут включаться препараты с противоинфекционной (чаще всего, антибактериальной) активностью, что связано с необходимостью подавления колонизации пораженной кожи *S. aureus* и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [64].

Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза АтД, важнейшим направлением его лечения стало обязательное систематическое использование пациентами специальных средств ухода за кожей (эмолентов), что определяется всеми современными согласительными документами как базовая терапия АтД [57, 64]. Главной целью такого базового ухода являются увлажнение кожи и восстановление основных функций эпидермального барьера (снижение трансэпидермальной потери влаги и чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов), что достигается путем включения в состав эмолентов компонентов, подобных натуральным липидам рогового слоя (холестерин, церамиды или псевдоцерамиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, сквален и др.) [65]. В то же время в последние годы появляется все больше продуктов ухода, содержащих в своем составе дополнительные ингредиенты, обладающие различными механизмами действия, что значительно повышает их эффективность и обеспечивает их способность оказывать противовоспалительный, противозудный и антимикробный эффект. К таким дополнительным компонентам относятся различные растительные субстанции (алоэ, аллантоин, бисаболол, экстракт овса, ячменя, масло Ши), витамины (Д-пантенол, ниацинамид, альфа-токоферол), соли магния и цинка, а также лизаты бактерий, про- и пребиотики [66, 67].

Результаты проведенных исследований подтверждают, что систематическое применение средств базового ухода за кожей приводит к улучшению клинического течения АтД, снижению потребности в топических кортикостероидах, уменьшению риска вторичного инфицирования и, в конечном итоге, к улучшению качества жизни пациентов и их семей [68, 69]. Правда, эффективность такой базовой терапии АтД в значительной степени зависит от соблюдения пациентами определенных правил ухода за кожей, включающих продолжительность применения топических средств, особенности и кратность их нанесения, количество используемого продукта и др. [70, 71], что напрямую связано с уровнем знаний пациентов о своем заболевании и соблюдением комплайенса.

Действительно, неэффективность лечения АтД и снижение качества жизни пациентов часто связаны с низкой их приверженностью к терапии и невыполнением основных правил, касающихся образа жизни, питания, ухода за кожей, что чаще всего обусловлено недостатком у них информации о болезни и базовых принципах его медикаментозного и немедикаментозного лечения [72, 73]. Более того, результаты современных исследований подтверждают, что активное вовлечение пациентов в лечебный процесс через обучение и повышение их ответственности значительно повышают успех общей терапевтической стратегии при АтД и качество жизни самих пациентов и членов их семей [74, 75]. Именно поэтому терапевтическое обучение, как отражение внедрения в клиническую практику одного из важнейших принципов современной концепции «4 П» – партисипативности, т.е. интенсивного вовлечения пациента (или родителей больного ребенка) в лечебный процесс, является сегодня важнейшей составной частью программ ведения пациентов с АтД, что закреплено в большинстве официальных рекомендаций и международных согласительных доку-

Final_3_19_new!!!.indd 211 27.05.2019 12:55:35

ментов [5, 57, 76]. Несмотря на существующие в России традиции терапевтического обучения пациентов (Школы для пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, аллергией), сегодня не вызывает сомнения необходимость более широкого внедрения в клиническую практику инновационных образовательных технологий с использованием программ онлайн-обучения и телемедицинских ресурсов, эффективность которых подтверждена в клинических и фармакоэкономических исследованиях [77, 78]. Одним из примеров такой образовательной программы стало создание нового интернет-проекта – онлайн Школы АтД (AtopicSchool).

Предлагаемый курс обучения состоит из 5 уроков, представленных в виде коротких анимационных роликов, предоставляющих обучающемуся ответы на важные для больного АтД вопросы: почему возникает и как проявляется АтД, почему при АтД сухая кожа и как за ней следует ухаживать, каковы основные принципы лечения заболевания и как избежать воздействия провоцирующих факторов, и многие другие. Каждый урок занимает от 15 до 18 мин, поэтому обучающийся может заниматься в любое удобное для него время и в любом месте, поскольку мобильная версия сайта доступна на мобильном телефоне или планшете. Фактически, онлайн-школа AtopicSchool является первым в России проектом дистанционного терапевтического обучения пациентов с АтД, обеспечивающим как высочайший профессиональный уровень предоставляемой информации, так и доступность ее получения всеми желающими.

В случаях тяжелого течения АтД, а также при недостаточной эффективности наружной терапии пациентам показано проведение системного лечения, план которого строится индивидуально и может включать применение антигистаминных препаратов, анксиолитиков, системных антибиотиков, глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов [79, 80]. При этом современная позиция специалистов в данной области знаний заключается в тщательном анализе каждой конкретной ситуации в случае принятия решения о необходимости назначения системной терапии пациенту с АтД. Пошаговый алгоритм действий в этом случае включает обсуждение альтернативного или сопутствующего диагноза, исключение триггерных факторов, оптимизацию наружной терапии и базового ухода за кожей, обучение пациента (родителей), лечение сопутствующей инфекции, изучение влияния заболевания на качество жизни, обсуждение возможности назначения системных иммуносупрессоров или проведения фототерапии [81].

Углубление знаний о механизмах патофизиологии АтД привело к появлению новых концепций его лечения и созданию ряда новых лекарственных препаратов, эффективность которых в настоящее время активно изучается в ходе множества клинических исследований. Так, подтверждение ключевой роли провоспалительных цитокинов (ИЛ4 и ИЛ13), фосфодиэстеразы, активируемых пероксисомными пролифераторами рецепторов (PPAR) в патогенезе АтД стало отправной точкой для изучения возможности использования некоторых биологических агентов на основе моноклональных антител к альфа-рецептору ИЛ4 (Dupilumab) [82, 83], ингибитора фосфодиэстеразы (Crisaborole) [84], антагонистов PPAR [85] в лечении среднетяжелых и тяжелых форм АтД. Некоторые из таких таргетных биологических препаратов (Дупилумаб) уже прошли все этапы клинических испытаний и получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), что даст возможность в ближайшее время расширить возможности лечения пациентов с тяжелыми формами АтД, резистентными к стандартной терапии [86].

Еще одним методом лечения аллергических заболеваний, в т.ч. АтД, активно изучаемым в настоящее время, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). И хотя наиболее эффективным этот метод считается при наличии клинических проявлений респираторной аллергии, накоплено достаточное количество доказательств эффективности АСИТ экстрактами аэроаллергенов (в частности, *D. pteronissinus*) как у пациентов с сочетанными проявлениями АтД и бронхиальной астмы, так и у части больных с изолированным АтД и доказанной аэросенсибилизацией [87, 88].

Первичная профилактика АтД – смена парадигмы

В свете современных тенденций эпидемиологии аллергических заболеваний (высокая распространенность и ее неуклонный рост, ранний дебют, тяжесть клинических проявлений, негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, серьезное экономическое бремя), а также отсутствия методов их радикального лечения наиболее рациональным ключом к решению проблемы становится поиск эффективной стратегии профилактики аллергии, в частности АтД.

В течение долгого времени наиболее логичной тактикой для предотвращения развития аллергических заболеваний казалась попытка устранить контакт с возможными аллергенами. Однако, несмотря на десятилетия наблюдений, сопровождавшихся рекомендациями по ограничению введения высокоаллергенных продуктов в рацион беременных и кормящих матерей, грудных детей из групп высокого риска по развитию аллергических заболеваний, их распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать. Результаты нескольких масштабных когортных исследований в начале нового тысячелетия опровергли гипотезу о возможности профилактики АтД путем исключения раннего контакта с аллергеном [89–91]. До сих пор остаются противоречивыми результаты многочисленных интервенционных исследований влияния на риск развития аллергии

Final_3_19_new!!!.indd 212 27.05.2019 12:55:35

различных диетических вмешательств (раннего введения прикормов, использования про- и пребиотиков, витамина D, антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот и др.) [92, 93], что привело к серьезным сомнениям в реальной возможности первичной профилактики АтД [94].

Тем не менее, большинство современных международных согласительных документов, касающихся вопросов профилактики аллергии и АтД, придерживается серии общепринятых позиций, включающих здоровый образ жизни, рациональное ведение беременности (без жестких диетических ограничений) и родов, исключение пассивного курения и необоснованного применения антибиотиков в анте- и постнатальном периоде, поддержку грудного вскармливания и использование гидролизованных детских смесей с доказанной клинической эффективностью при его невозможности [95, 96]. Кроме того, выводы большинства недавних систематических обзоров, изучавших эффективность использования пробиотиков для профилактики АтД [97, 98], послужили основанием для разработки и публикации в 2015 г. Всемирной аллергологической организацией позиционного документа, рекомендующего профилактическое назначение пробиотиков беременным женщинам с высоким риском рождения ребенка с аллергией; женщинам, вскармливающим грудью ребенка из группы риска; новорожденным из группы риска по развитию аллергических заболеваний [99].

В то же время произошедшая в течение последних десятилетий переоценка роли дефекта эпидермального барьера в формировании чрескожной сенсибилизации и развитии хронического воспалительного процесса в коже стала основанием для появления абсолютно новой, инновационной стратегии профилактики АтД, связанной с ранним использованием специальных средств ухода за кожей у новорожденных из группы риска [100]. Обнадеживающие результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований, показавших снижение относительного риска АтД у младенцев при регулярном применении эмолентов, в т.ч. в составе комбинированного вмешательства [101–103], а также подтвержденная фармакоэкономическая эффективность такого подхода [104] открывают новые перспективы первичной профилактики АтД, являющейся наилучшей долговременной стратегией для снижения растущего бремени аллергических заболеваний в мире.

Заключение

Представленный обзор является попыткой рассмотреть эволюционные аспекты представлений об этиопатогенезе АтД, а также связанных с ними подходов к лечению и профилактике этого хронического заболевания, представляющего серьезную медико-социальную проблему. Благодаря полученным в результате проведенных исследований сведениям в последние годы значительно улучшилось понимание механизмов формирования АтД и стало очевидно, что нет единого дефекта, объясняющего все разнообразие клинических симптомов, ассоциированных с этим заболеванием. Наука нового тысячелетия достигла уровня изучения сложных взаимосвязей между различными клеточными, генетическими и психонейроиммунными механизмами, что дает возможности в перспективе не только выделить различные фенотипы АтД, но и внедрять в реальную клиническую практику принципы персонифицированной терапии заболевания [105], а также инновационные стратегии его первичной профилактики.

Источник финансирования: *не указан.*
Конфликт интересов: *отсутствует.*
Migacheva N.B. 0000-0003-0941-9871

Литература

1. *DaVeiga SP.* Epidemiology of atopic dermatitis: a review. Allergy Asthma Proc. 2012; 33 (3): 227–234.
2. *Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C*; 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; 30 (5): 729–747.
3. *Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ.* Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy. 2014; 69: 17–27.
4. *Flohr C, Mann J.* New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014; 69: 3–16.
5. *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. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294.
6. *Альбанова В.И., Пампура А.Н.* Атопический дерматит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 128.
7. *Drucker AM.* Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. Allergy Asthma Proc. 2017; 38 (1): 3–8.
8. *Sibbald C, Drucker AM.* Patient Burden of Atopic Dermatitis. Dermatol. Clin. 2017; 35 (3): 303–316.
9. *Silverberg JI.* Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. Dermatol. Clin. 2017; 35 (3): 283–289.
10. *Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA.* The history of atopic dermatitis. Clin. Dermatol. 2017; 35 (4): 344–348.
11. *Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FER, Wahn U, Warner JO, Longueville M,* on behalf of the EPAAC Study Group The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. Allergy. 2009; 64: 295–303.
12. *Noh G, Lee JH.* Revision of immunopathogenesis and laboratory interpretation for food allergy in atopic dermatitis. Inflamm. Allergy Drug Targets. 2012; 11 (1): 20–35.
13. *Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams HC.* How atopic is atopic dermatitis? J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114: 150–158.
14. *Leung DYM, Jain N, Leo HL.* New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. Curr. Opin. Immunol. 2003; 15: 634–638.
15. *Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов В.В., Сергеев А.Ю.* Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 3: 61–73.

Final_3_19_new!!!.indd 213 27.05.2019 12:55:35

16. *Sullivan M, Silverberg NB.* Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. Clin. Dermatol. 2017; 35 (4): 349–353.

17. *Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Radono T.* Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. Allergology International. 2017; 66: 398–403.

18. *Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О.* Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2015; 1: 3–14.

19. *Sullivan M, Silverberg NB.* Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. Clin. Dermatol. 2017; 35 (4): 349–353.

20. *Sidbury R, Khorsand K.* Evolving Concepts in Atopic Dermatitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 2017; 17 (7): 42.

21. *Irvine AD, Eichenfield LF, Friedlander SF, Simpson EL.* Review of Critical Issues in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. Semin. Cutan Med. Surg. 2016; 35 (5): S89–91.

22. *Kubo A, Nagao K, Amagai M.* Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. J. Clin. Invest. 2012; 122: 440–447.

23. *Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1151–1160.

24. *Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеев В.Ю.* Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014; 4: 42–55.

25. *Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaria FK.* Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. J. Appl. Microbiol. 2017; 122 (2): 450–461.

26. *Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К.* Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита. Медицинская генетика. 2012; 12: 18–26.

27. *Stemmler S, Hoffjan S.* Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. Mol. Cell Probes. 2016; 30 (6): 374–385.

28. *Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui Y, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130: 1344–1354.

29. *Leung DY.* Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 124: 494–495.

30. *Li M, Liu Q, Liu J, Cheng R, Zhang H, Xue H, Bao Y, Yao Z.* Mutations analysis in filaggrin gene in Northern China patients with atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013; 27: 169–174.

31. *Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, Cordell HJ, McLean WH, Irvine AD.* Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. J. Investig. Dermatol. 2012; 132: 98–104.

32. *Chen H, Common JE, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CS, Cordell HJ, Sandilands A, Campbell LE, Kroboth K, Irvine AD, Goh DL, Tang MB, van Bever HP, Giam YC, McLean WH, Lane EB.* Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. Br. J. Dermatol. 2011; 165: 106–114.

33. *Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Rebbeck TR, Mitra N.* Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 133: 784–789.

34. *Lan CC, Tu HP, Wu CS, Ko YC, Yu HS, Lu YW, Li WC, Chen YC, Chen GS.* Distinct spink5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in taiwanese nursing population. Exp. Dermatol. 2011; 20: 975–979.

35. *Fortugno P, Furio L, Teson M, Berretti M, El Hachem M, Zambruno G, Hovnanian A, D'Alessio M.* The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: Implications for atopic dermatitis. Hum. Mol. Genet. 2012; 21: 4187–4200.

36. *Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, Kurek M, Piskackova T, Macek M, Lee YA.* Association screening in the epidermal differentiation complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. J. Investig. Dermatol. 2011; 131: 1644–1649.

37. *De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA.* Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 773–786.

38. *Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, Jung YH, Hong K, Kim YJ, Lee SH, Kim HY, Seo JH, Kim BJ, Kim HB, Hong SJ.* Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. J. Allergy Clin. Immunol. 2015; 135: 827–830.

39. *Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H.* The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113: 565–567.

40. *Oh DY, Schumann RR, Hamann L, Neumann K, Worm M, Heine G.* Association of the toll-like receptor 2 A-16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. Allergy. 2009; 64: 1608–1615.

41. *Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C.* An association of TLR2–16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25: 715–721.

42. *Levchenko L, Izmailova OV, Shlykova OA, Kaidashev IP.* Polymorphism 896A/G of TLR4 gene rather than 1196C/T and 2258G/A of TLR2 gene determines severe and complicated course of atopic dermatitis in children. Tsitol. Genet. 2013; 47: 46–53.

43. *Novak N, Yu CF, Bussmann C, Maintz L, Peng WM, Hart J, Hagemann T, Diaz-Lacava A, Baurecht HJ, Klopp N, Wagenpfeil S, Behrendt H, Bieber T, Ring J, Illig T, Weidinger S.* Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. Allergy. 2007; 62: 766–772.

44. *Macaluso F, Nothnagel M, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Bechara FG, Epplen JT, Hoffjan S.* Polymorphisms in *NACHT-LRR (NLR)* genes in atopic dermatitis. Exp. Dermatol. 2007; 16: 692–698.

45. *Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider L, Hanifin JM, Gallo RL, Gao L, Beaty TH, Beck LA, Leung DY, Barnes KC.* Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 1403–1407.

46. *Cheng D, Hao Y, Zhou W, Ma Y.* The relationship between interleukin-18 polymorphisms and allergic disease: A meta-analysis. BioMed. Res. Int. 2014; 2014: 290687.

47. *Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.* Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the japanese population. Nat. Genet. 2012; 44: 1222–1226.

48. *Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim S, Kim S, Shin ES, Cho EY, Yang JM.* Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-12 (IL-12a and b) and IL-12 receptor (IL-12rβ1 and β2) genes and gene-gene interactions with atopic dermatitis in koreans. J. Dermatol. Sci. 2010; 57: 199–206.

49. *Hussein YM, Shalaby SM, Nassar A, Alzahrani SS, Alharbi AS, Nouh M.* Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. Gene. 2014; 545: 276–281.

50. *Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, Ferreira MA, Alves AC, Thyssen JP, Albrecht E, Baurecht H, Feenstra B, Sleiman PM, Hysi P, Warrington NM, Curjuric I, Myhre R, Curtin JA, Groen-Blokhuis MM, Kerkhof M, Sääf A, Franke A, Ellinghaus D, Fölster-Holst R, Dermitzakis E, Montgomery SB, Prokisch H, Heim K, Hartikainen AL, Pouta A, Pekkanen J, Blakemore AI, Buxton JL, Kaakinen M, Duffy DL, Madden PA, Heath AC, Montgomery GW, Thompson PJ, Matheson MC, Le Souëf P; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC), St Pourcain B, Smith GD, Henderson J, Kemp JP, Timpson NJ, Deloukas P, Ring SM, Wichmann HE, Müller-Nurasyid M, Novak N, Klopp N, Rodríguez E, McArdle W, Linneberg A, Menné T, Nohr EA, Hofman A, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Rivadeneira F, de Jongste JC, van der Valk RJ, Wjst M, Jogi R, Geller F, Boyd HA, Murray JC, Kim C, Mentch F, March M, Mangino M, Spector TD, Bataille V, Pennell CE, Holt PG, Sly P, Tiesler CM, Thiering E, Illig T, Imboden M, Nystad W, Simpson A, Hottenga JJ, Postma D, Koppelman GH, Smit HA, Söderhäll C, Chawes B, Kreiner-Møller E, Bisgaard H, Melén E, Boomsma DI, Custovic A, Jacobsson B, Probst-Hensch NM, Palmer LJ, Glass*

Final_3_19_new!!!.indd 214 27.05.2019 12:55:35

D, Hakonarson H, Melbye M, Jarvis DL, Jaddoe VW, Gieger C; Genetics of Overweight Young Adults (GOYA) Consortium, Strachan DP, Martin NG, Jarvelin MR, Heinrich J, Evans DM, Weidinger S. Early Genetics & Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. Nat. Genet. 2012; 44: 187–192.

51. *Casaca VI, Illi S, Klucker E, Ballenberger N, Schedel M, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B.* STAT6 polymorphisms are associated with neonatal regulatory T cells and cytokines and atopic diseases at 3 years. Allergy. 2013; 68: 1249–1258.

52. *Sokolowska-Wojdylo M, Glen J, Zablotna M, Rebala K, Trzeciak M, Sikorska M, Ruckemann-Dziurdzinska K, Nedoszytko B, Florek A, Nowicki R.* The frequencies of haplotypes defined by three polymorphisms of the IL-31 gene: –1066, –2057, and IVS2+12 in Polish patients with atopic dermatitis. Int. J. Dermatol. 2015; 54: 62–67.

53. *Narbutt J, Wojtczak M, Zalinska A, Salinski A, Przybylowska-Sygut K, Kuna P, Majak P, Sysa-Jedrzejowska A, Lesiak A.* The A/A genotype of an interleukin-17A polymorphism predisposes to increased severity of atopic dermatitis and coexistence with asthma. Clin. Exp. Dermatol. 2015; 40: 11–16.

54. *Tanaka K, Roberts MH, Yamamoto N, Sugiura H, Uehara M, Hopkin JM.* Upregulating promoter polymorphisms of rantes relate to atopic dermatitis. Int. J. Immunogenet. 2006; 33: 423–428.

55. *Hoffjan S, Stemmler S.* Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. Arch. Dermatol. Res. 2015; 307 (8): 659–670.

56. *Eichenfield LF, Stein Gold LF.* Addressing the immunopathogenesis of atopic dermatitis: advances in topical and systemic treatment. Semin. Cutan Med. Surg. 2017; 36 (2): 45–48.

57. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J;* European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32 (6): 850–878.

58. *Lim NR, Lohman ME, Lio PA.* The Role of Elimination Diets in Atopic Dermatitis-A Comprehensive Review. Pediatr. Dermatol. 2017; 34 (5): 516–527.

59. *Stein SL, Cifu AS.* Management of Atopic Dermatitis. JAMA. 2016; 315 (14): 1510–1511.

60. *Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M.* Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (4): 49–57.

61. *Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В.* Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017; 1: 8–14.

62. *Udkoff J, Waldman A, Ahluwalia J, Borok J, Eichenfield LF.* Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis. Clin. Dermatol. 2017; 35 (4): 375–382.

63. *Ревякина В.А.* Этапная терапия атопического дерматита у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2015; 1: 50–53.

64. *Fleischer DM, Udkoff J, Borok J, Friedman A, Nicol N, Bienstock J, Lio P, Tollefson MM, Eichenfield LF.* Atopic dermatitis: skin care and topical therapies. Semin. Cutan Med. Surg. 2017; 36 (3): 104–110.

65. *Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Van Bever H, Tiongco-Recto M, Kim KH, Soebono H, Munasir Z, Diana IA, Luk DC.* A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. Asia Pac. Allergy. 2016; 6 (2): 120–128.

66. *Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Lee VW, Luk NM, Chow CM, Leung TF.* Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema. Hong Kong Med. J. 2015; 21 (5): 417–425.

67. *Reynertson KA, Garay M, Nebus J, Chon S, Kaur S, Mahmood K, Kizoulis M, Southall MD.* Anti-inflammatory activities of colloidal oatmeal (Avena sativa) contribute to the effectiveness of oats in treatment of itch associated with dry, irritated skin. J. Drugs Dermatol. 2015; 14 (1): 43–48.

68. *Mason JM, Carr J, Buckley C, Hewitt S, Berry P, Taylor J, Cork MJ.* Improved emollient use reduces atopic eczema symptoms and is cost neutral in infants: before-and-after evaluation of a multifaceted educational support programme. BMC Dermatol. 2013; 16; 13: 7.

69. *Lindh JD, Bradley M.* Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. Am. J. Clin. Dermatol. 2015; 16 (5): 341–359.

70. *Moncrieff G, Cork M, Lawton S, Kokiet S, Daly C, Clark C.* Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. Clin. Exp. Dermatol. 2013; 38: 231–238.

71. *Sathishkumar D, Moss C.* Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. Indian J. Dermatol. 2016; 61 (6): 656–661.

72. *Kotrulja L, Milavić T, Bulić SO, Šitum N, Konsuo AB, Muršić I, Belanović IB, Dilenardo L.* Importance of educational intervention and parental knowledge on atopic dermatitis in children. Acta Clin. Croat. 2016; 55 (1): 29–34.

73. *Rea CJ, Tran KD, Jorina M, Wenren LM, Hawryluk EB, Toomey SL.* Associations of Eczema Severity and Parent Knowledge With Child Quality of Life in a Pediatric Primary Care Population. Clin. Pediatr. (Phila). 2018; 57 (13): 1506–1514.

74. *Lee Y, Oh J.* Educational Programs for the Management of Childhood Atopic Dermatitis: An Integrative Review. Asian Nurs. Res. (Korean Soc. Nurs. Sci). 2015; 9 (3): 185–193.

75. *Breuer K, Matterne U, Diepgen TL, Fartasch M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Wittenmeier M, Wahn U, Werfel T.* Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25 (5): 489–495.

76. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс, 2016: 768.

77. *Son HK, Lim J.* The effect of a web-based education programme (WBEP) on disease severity, quality of life and mothers' self-efficacy in children with atopic dermatitis. J. Adv. Nurs. 2014; 70 (10): 2326–2338.

78. *Van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Elandde Kok PCM, van der Zalm A, de Bruin-Weller MS, Pasmans SG, Ros WJ, Thio HB, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA.* Ehealth in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled costeffectiveness study of internetguided monitoring and online selfmanagement training. Br. J. Dermatol. 2012; 166 (5): 1060–1068.

79. *Slater NA, Morrell DS.* Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. Clin. Dermatol. 2015; 33 (3): 289–299.

80. *Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E.* Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. Clin. Dermatol. 2017; 35 (4): 387–397.

81. *Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, Bieber T, Vestergaard C, Brown SJ, Cork MJ, Drucker AM, Eichenfield LF, Foelster-Holst R, Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Reynolds NJ, Silverberg JI, Schmitt J, Seyger MMB, Spuls PI, Stalder JF, Su JC, Takaoka R, Traidl-Hoffmann C, Thyssen JP, van der Schaft J, Wollenberg A, Irvine AD, Paller AS.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 77 (4): 623–633.

82. *Silverberg JI, Kantor R.* The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis. Dermatol. Clin. 2017; 35 (3): 327–334.

83. *Shirley M.* Dupilumab: First Global Approval. Drugs. 2017; 77 (10): 1115–1121.

84. *Paton DM.* Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. Drugs Today (Barc). 2017; 53 (4): 239–245.

85. *Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: the 'future' in dermatology therapeutics? Arch. Dermatol. Res. 2015; 307 (9): 767–780.

86. *Siegfried EC, Igelman S, Jaworsk JC, Antaya RJ, Cordoro KM, Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS.* Use of dupilimab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2019; 36 (1): 172–176.

87. *Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, Incorvaia C.* Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. Expert. Rev. Clin. Immunol. 2018; 14 (1): 61–68.

88. *You HS, Yang MY, Kim GW, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim BS.* Effectiveness of Specific Sublingual Immunotherapy in Korean Patients with Atopic Dermatitis. Ann. Dermatol. 2017; 29 (1): 1–5.

Final_3_19_new!!!.indd 215 27.05.2019 12:55:35

89. *Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Herbarth O, Wichmann HE, Heinrich J;* LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization atnthe age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. Pediatrics. 2008; 121 (1): 44–52.

90. *Bremmer SF, Simpson EL.* Dust mite evoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr. Allergy Immunol. 2015; 26 (7): 646–654.

91. *Badina L, Barbi E, Berti I, Radillo O, Matarazzo L, Ventura A, Longo G.* The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow. Curr. Pharm. Des. 2012; 18 (35): 5782–5787.

92. *Rueter K, Prescott SL, Palmer DJ.* Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. J. Paediatr. Child Health. 2015; 51 (10): 962–969.

93. *Beyer K.* Infant feeding: foods, nutrients and dietary strategies to prevent allergy. Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. 2016; 85: 29–33.

94. *Gómez-de la Fuente E.* Can atopic dermatitis be prevented? Actas Dermosifiliogr. 2015; 106 (4): 278–284.

95. *Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A;* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014; 69: 590–601.

96. *Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, Halken S, Hedlin G, Høst A, Hourihane J, Just J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, Muraro A, Papadopoulos N, Roberts G, Simpson A, Valovirta E, Weidinger S, Wickman M, Mazon A.* Allergy and asthma prevention 2014. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25 (6): 516–533.

97. *Panduru M, Panduru NM, Salavastru CM, Tiplica GS.* Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29: 232–242.

98. *Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Gori D, Indrio F, Maggio L, Morelli L, Corvaglia L;* Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2015; 70: 1356–1371.

99. *Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Waserman S, Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ.* World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): probiotics. World Allergy Organ J. 2015; 8: 4.

100. *Flohr C, Mann J.* New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. Allergy. 2014; 69 (1): 56–61.

101. *Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J. Allergy Clin. Immunol. 2014; 134 (4): 818–823.

102. *Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kabashima S, Inoue E, Sasaki T, Niizeki H, Saito H, Matsumoto K, Ohya Y.* Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. Allergjlogy International. 2016; 65: 103–108.

103. *Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Каганова Т.И.* Эффективность комбинированного подхода к профилактике атопического дерматита у детей из группы риска. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017; 4 (5): 16–24.

104. *Xu S, Immaneni S, Hazen GB, Silverberg JI, Paller AS, Lio PA.* Cost-effectiveness of Prophylactic Moisturization for Atopic Dermatitis. JAMA Pediatr. 2017; 171 (2): e163909.

105. *Cabanillas B, Brehler AC, Novak N.* Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr. Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17 (4): 309–315.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227

Н.С. Подчерняева, М.С. Коневина, М.И. Тихая

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЮВЕНИЛЬНОМ ДЕРМАТОМИОЗИТЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА (ЧАСТЬ I)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) является относительно редким заболеванием и не столь значим в структуре ревматической патологии детства, однако представляет собой тяжелое заболевание и может привести к инвалидизации ребенка и летальному исходу. Позднее установление диагноза и позднее начало терапии, отмечающиеся в каждом втором случае, приводят к развитию необратимой мышечной атрофии, распространенного кальциноза, формированию выраженных контрактур и тяжелому поражению внутренних органов, в первую очередь легких и желудочно-кишечного тракта. Одной из причин трудностей диагностики и выбора оптимальной терапии является выраженный клинический полиморфизм, присущий ЮДМ. В обзоре рассматриваются результаты исследований последних лет, представляющие сведения о роли генетических и внешнесредовых факторов в развитии ЮДМ, спектре миозит-специфических

Контактная информация:
Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
Адрес: Россия, 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19
Тел.: (916) 327-27-20, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru
Статья поступила 8.04.19,
принята к печати 15.05.19.

Contact Information:
Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof., head of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19
Tel.: (916) 327-27-20, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru
Received on Apr. 8, 2019,
submitted for publication on May15, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 216 27.05.2019 12:55:35