

Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия)

Часть 1.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10001

Ю.С. Смолкин^{1,2,11}, И.И. Балаболкин^{1,3}, И.А. Горланов⁴, Л.С. Круглова⁵, А.В. Кудрявцева^{1,6},
Р.Я. Мешкова^{1,7}, Н.Б. Мигачева^{1,8}, Р.Ф. Хакимова^{1,9}, А.А. Чебуркин^{1,10}, Е.А. Куропатникова^{1,11},
Н.А. Лян^{1,6}, А.В. Максимова^{1,11}, С.С. Масальский^{1,11}, О.Ю. Смолкина^{1,11}

¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства, г. Москва;

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья
детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский госу-
дарственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Санкт-Петербург;

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,
г. Москва;

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский госу-
дарственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет), г. Москва;

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Смоленск;

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский
государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Саратов;

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Казань;

¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва;

¹¹ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва.

*Определение. АД — хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидер-
мального барьера и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне пред-
расположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим
аллергенам.*

*Для установления диагноза АД достаточно клинических параметров заболевания. Обязательным клиническим
симптомом является зуд в сочетании с 3 другими критериями: характерная локализация поражения; атопия в
анамнезе; распространенная сухость кожи; дебют АД до 2-х лет. Практическое значение для уточнения стадии
АД имеют фаза заболевания и тяжесть кожного поражения, причем одновременно могут наблюдаться измене-
ния, характерные для разных фаз. Морфологическая и возрастная классификации АД носят условный характер*

Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., профессор кафедры
клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент
АДАИР

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6

E-mail: smolking@df.ru

For correspondence:

Yury S. Smolkin, doctor of medical sciences, professor of
Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-
president APAIR

Address: 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia

E-mail: smolking@df.ru

и мало влияют на терапевтическую стратегию. Клинические варианты АД (аллергический и неаллергический) являются единой нозологической формой, требующей общих подходов к терапии. Распространенность АД наибольшая у детей первого года жизни (до 30%) и значительно снижается в подростковом возрасте.

В патогенезе АД ключевую роль играют точечные и наследуемые мутации в генах, отвечающих за функционирование эпидермального барьера (филаггрин). Иммунные нарушения не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и протекают с участием множества цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, TSLP). Бактерии и грибы выступают в качестве инфекционных агентов или суперантигенов для лимфоцитов.

Пищевая аллергия выявляется у 30–40% детей с АД в качестве возможного фактора, провоцирующего обострения болезни. У детей на первом году преобладает сенсибилизация к пищевым аллергенам: молоку, яйцу, злакам, рыбе.

Аллергологическое обследование с помощью кожных прик-тестов и определение специфического IgE является информативным и необходимым, но наличие сенсибилизации должно быть уточнено при помощи элиминационно-провокационной пробы с этим продуктом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, руководство, АДАИР.

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., Кудрявцева А.В., Мешкова Р.Я., Мигачева Н.Б., Хакимова Р.Ф., Чебуркин А.А., Куропатникова Е.А., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>

Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version)

Part 1.

DOI 10.24411/2500-1175-2020-10001

Y.S. Smolkin^{1,2,11}, I.I. Balabolkin^{1,3}, I.A. Gorlanov⁴, L.S. Kruglova⁵, A.V. Kudryavtseva^{1,6},
R.Y. Meshkova^{1,7}, H.B. Migacheva^{1,8}, R.F. Khakimova^{1,9}, A.A. Cheburkin^{1,10}, E.A. Kuropatnikova^{1,11},
N.A. Lyan^{1,6}, A.V. Maksimova^{1,11}, S.S. Masalskiy^{1,11}, O.Y. Smolkina^{1,11}

¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow;

² Academy postgraduate education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow;

³ National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow;

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg;

⁵ Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow;

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Smolensk;

⁸ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov;

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kazan State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan;

¹⁰ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

¹¹ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», L.t.d, Moscow.

Atopic eczema (atopic dermatitis, AD) — chronic recurrent inflammation of the skin, arising as a result of a violation of the epidermal barrier and entailing its further dysfunction. Maximum development atopic dermatitis reaches on the background of predisposition to IgE-mediated hypersensitivity, implemented in sensitization to surrounding allergens.

The diagnosis of atopic eczema is clinical. An obligatory clinical symptom is itching in combination with 3 other criteria: typical morphology and distribution; a history of atopy; chronically xerosis; AD debut up to 2 years. The phase of the disease and the severity of skin lesions are of practical importance for clarifying the stage AD. Changes characteristic of different phases can be observed simultaneously. Morphological and age-related classifications of AD are conditional and have

little effect on the therapeutic strategy. Clinical variants of AD (allergic and non-allergic) are a single nosological form that requires common approaches to therapy. The prevalence of AD is greatest in children a 1-st year of life (up to 30%) and significantly decreases in adolescence.

Point and inherited mutations in genes (for example, filaggrin) are a key point in the pathogenesis of AD. Immune disorders are not limited to IgE-dependent reactions and occur with the participation of many cytokines (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, TSLP). Bacteria and fungi act as infectious agents or superantigens for lymphocytes.

Food allergies are detected in 30–40% of children with AD causing aggravation of the disease. The children in the first year dominated by sensitization to food allergens: milk, eggs, cereals, fish. An allergological examination using skin prick tests or specific IgE is informative and necessary, but the presence of sensitization should be clarified using an elimination-provocation test with this product.

Key words: atopic eczema, atopic dermatitis, children, guideline, APAIR.

For citation: Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y., Migacheva H.B., Khakimova R.F., Cheburkin A.A., Kuropatnikova E.A., Lyan N.A., Maksimova A.V., Masalskiy S.S., Smolkina O.Y. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version) part 1. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>

ВСТУПЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – это словосочетание вошло в медицинскую терминологию России в конце 90-х годов и около 20 лет является одной из наиболее обсуждаемых тем. На сегодняшний день диагноз «атопический дерматит» устанавливается не только дерматологами, но и аллергологами, терапевтами и педиатрами, не имеющими специальной дерматологической подготовки. АД – полностью клинический диагноз, не имеющий патогномоничных симптомов и маркеров. Известные шкалы тяжести АД (SCORAD, EASI) объединяют ряд объективных и субъективных признаков и требуют существенного времени для вычисления, поэтому в ежедневной работе педиатра практически не используются. Отсутствие инструмента оценки тяжести локального поражения оставляет место для свободной трактовки инструкций по использованию препаратов. Наличие в показаниях терминов «атопический дерматит» или «зудящие дерматиты» позволяет использовать лекарственное средство при любой стадии и степени выраженности

заболевания. На момент написания документа остаются не до конца решенными вопросы диагностической и терапевтической тактики при АД, роли аллергенов и генетических факторов в развитии обострений. В связи с этим в 2006 году группой экспертов был создан первый согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра». Документ был издан с практической целью: в нем четко расставлены акценты на наиболее существенных для педиатра вопросах и дано теоретическое обоснование алгоритма действий врача. За 12 лет со времени издания этого документа накопилась новая информация, пересмотрен патогенез АД и уточнен алгоритм терапии, в связи с чем возникла необходимость коррекции и переиздания Документа. Настоящее руководство является идейным продолжением прошлых рекомендаций, и в настоящей статье мы публикуем ключевые положения Документа (2019), пригодные для практического использования.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ключевые положения:

- Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам.

- Различные клинические варианты атопического дерматита (аллергический и неаллергический) в настоящее время рассматриваются как единая нозологическая форма, требующая общих подходов к терапии и профилактике.
- Частота распространенности атопического дерматита наибольшая у детей первого года жизни (до 30%) и значительно снижается в подростковом возрасте.

В середине 90-х годов основным достижением явилось признание главенствующей роли атопии в генезе нескольких видов дерматита, что выразилось в объединенном диагнозе «атопический дерматит». Вместе с тем патогенез у части пациентов не мог быть объяснен только атопической теорией. В 2001 году Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) был предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита», который подразделялся на аллергический, экзогенный (IgE-ассоциированный и не IgE-ассоциированный) и неаллергический эндогенный варианты [1]. К настоящему времени сформировалась общая концепция, рассматривающая различные варианты АД как одну нозологическую форму, поскольку они имеют типичные клинические проявления, развиваются при наличии генетической предрасположенности под действием одинаковых триггеров, характеризуются рецидивирующим течением и, следовательно, требуют общих подходов к лечению и профилактике [2, 3].

На основании этого логического вывода экспертами АДАИР предложено новое определение атопического дерматита: «АД – хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам».

БРЕМЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АД является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний кожи у детей. Наиболее часто АД дебютирует в раннем возрасте: у 90% от 3-х до 6 месяцев, у 60% на первом году. Общая распространенность у детей 1 года может достигать 10–30%, в то время как среди взрослого населения его частота существенно ниже (1–3%) [4]. Важной современной тенденцией эпидемиологии АД у детей является регистрируемый повсеместно рост его распространенности, хотя показатели в разных странах и регионах значительно отличаются [5]. По данным масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), в котором были проанализированы информационные карты более чем 1 200 000 пациентов из 106 стран, средняя распространенность симптомов АД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрасте 13–14 лет – 7,3%. Третья (последняя) фаза данного исследования показала, что в странах с наиболее высокими показателями распространенности АД (Великобритания, Новая Зеландия) этот рост, вероятно, достиг своего плато; напротив, в странах с низким социально-экономическим развитием сохраняется явная тенденция к увеличению распространенности аллергических заболеваний [6]. Проведенные в РФ эпидемиологические исследования также подтверждают предположения о достаточной вариабельности данных по распространенности АД у детей раннего и младшего возраста в различных регионах нашей страны (от 4,2% до 20%) [7, 8, 9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые положения:

- В этиопатогенезе АД ключевую роль играют точечные и наследуемые мутации в генах, отвечающих за функционирование эпидермального барьера кожи, например филагрина.

- Иммунные нарушения при АД не ограничиваются IgE-зависимыми реакциями и протекают с участием множества цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, TSLP).
- Возникновение воспаления после повреждения кератиноцитов (ведущее к синтезу TSLP, IL-25, IL-31) способно объяснить «неаллергический» фенотип АД, а также обострения IgE-ассоциированного фенотипа АД в условиях отсутствия контакта с аллергеном.
- Бактериальная и грибковая инфекции выступают в качестве инфекционных агентов, добавляя к аллергическому воспалению инфекционное, а также в качестве суперантигена (продукция IgE к стафилококковым токсинам и дрожжеподобным грибам; поликлональная активация Т-клеток и макрофагов).
- Бактерии *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобные грибы *Malassezia furfur* чаще всего обнаруживаются при АД и всегда присутствуют в большем числе колоний на коже больных атопическим дерматитом.
- Сохранение нормального биоценоза кожи является одним из важнейших факторов, препятствующих ее колонизации патогенными микроорганизмами и сапрофитами, способными включаться в патологический процесс при АД.

Многофакторность возникновения и многообразие вариантов поражения кожи по распространенности поражения и по его локализации определяет сложность восприятия АД как единой нозологической формы. В настоящее время ключевыми аспектами в патогенезе считают различные генетически предопределенные дефекты эпидермального барьера и иммунной системы. АД представляет собой заболевание, в основе которого лежит следствие взаимодействия двух групп генов, которые фенотипически реализуют свои свойства при воздействии определенных триггеров внешней среды.

К настоящему времени на основании клинических исследований получен достаточный объем данных о генетической предрасположенности АД. Согласно одному исследованию, частота конкордантности атопического дерматита у монозиготных близнецов составляет 72% в сравнении с 23% у дизиготных. Риск того, что у детей возникнет АД, существенно повышается, если их родители также больны атопическим дерматитом (родители не больны — риск 10%; 1 родитель болен — риск 50%; оба родителя больны — риск 75%) [10]. Этот факт дал основание считать, что нарушение эпидермального барьера при АД происходит в результате появления генетических мутаций в белках, обеспечивающих образование и функционирование обоих компонентов рогово-

го слоя кожи. Повреждающие мутации в генах, критически важных для нормальной барьерной функции кожи, высоко коррелируют с ранними и тяжелыми формами АД, при этом они обычно связаны с увеличением уровня сывороточного IgE. Среди генетических изменений особую роль играют нарушения в генах филлагтрина (FLG), десмоглеина-1 (DSG1), корнеодесмозина (CDSN) и ингибитора сериновой протеазы Kazal-type 5 (SPINK5) [11, 12, 13, 14]. В настоящее время идентифицированы четыре наиболее часто встречающиеся мутации в гене FLG — R501X, 2282del14, R2447X и S3247X, которые встречаются у 20–50% пациентов с АД. По-видимому, именно это является причиной дефектного эпидермального барьера у больных с АД. Мутации в гене FLG выявлены у 10% населения Европы. Спектр генетических нарушений в странах Европы, Азии и Африки различен, что, вероятно, может объяснить различия в степени тяжести и клинических вариантах АД [15]. Несмотря на то что нулевые мутации гена FLG представляют собой самый сильный фактор риска АД, у ≈60% людей, несущих мутацию этого гена, нет симптомов дерматита, и, напротив, значительная часть пациентов с АД не имеют мутации в гене FLG [16]. Кроме того, другие факторы: состояние метилирования ДНК, вариации числа копий FLG, состояние окружающей среды, включаю-

щие раздражение кожи и механические повреждения, а также цитокиновая среда в коже с уменьшением филаггрина в результате воздействия T_H2 -цитокинов, IL-17, IL-22, IL-25 или IL-31, колонизирующие кожу микроорганизмы, местные и системные методы лечения, – способны модулировать экспрессию филаггрина вторично и определять развитие заболевания [17].

Ранее считалось, что АД является преимущественно аллергическим заболеванием. В настоящее время его рассматривают как заболевание с нарушением функции эпидермиса. Это полностью изменяет взгляд на АД и подчеркивает важность нормализации кожного барьера в лечении и профилактике АД [18].

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ И МИКРОБИОТА КОЖИ В АСПЕКТЕ ПАТОГЕНЕЗА

Нарушение кожного барьера, основанное на уменьшенной экспрессии FLG и на других иммунологических механизмах, представляет собой данность, присутствующую у многих пациентов с АД. T_H2 -цитокины (IL-4, IL-13, IL-5) и IL-25, IL-31, а также растворимые факторы роста и таксиса лейкоцитов (TSLP — тимус-стромальный лимфопоэтин, лейкоцитарные хемокины) в большом количестве были обнаружены в коже пациентов с АД. Эти факторы способны модулировать функцию кератиноцитов и целостность кожного барьера [19]. Высокий уровень T_H2 -цитокинов в коже с АД увеличивает содержание сериновой протеазы калликреин 7 (KLK7), а повышенные уровни сериновых протеаз приводят к дисфункции кожного барьера [20]. Тимический стромальный лимфопоэтин продуцируется кератиноцитами, фибробластами после активации TLR рецепторов, он является мощным ростовым фактором для лимфоцитов, оказывает влияние на врожденные лимфоидные клетки — 2 (ILC-2), после чего они начинают продуцировать IL-5, IL-13. TSLP воздействует на макрофаги и наивные Т-лимфоциты, приводя к дифференцировке последних в $CD4^+T_H2$ -клетки. Синтез TSLP способен запускать иммунную реакцию, провоцировать воспаление без антигена после любого повреждения кератиноцита. Фактор некроза опухолей (TNF) вместе с T_H2 -цитокинами IL-4, IL-13 и IL-31 усиливает секрецию TSLP и разрушает структуру

липидов за счет уменьшения продуцирования длинноцепочечных свободных жирных кислот и керамидов [21].

Хронический зуд, который наблюдается у всех больных АД, особенно при тяжелом его течении, вызывает расстройство сна, повышенную возбудимость и эмоциональный дистресс, что вносит свой вклад в формирование зудо-расчесочного цикла [22]. С развитием нейроиммунологии и появлением представления о роли нейромедиаторов в генезе кожного воспаления специалисты стали учитывать и вклад вегетативного отдела нервной системы, описанного как аксон-рефлекс. Нейропептиды, выделяемые концевыми С-волоками (периферические окончания вегетативных нервных волокон, которые продуцируют нейропептиды: субстанция P, нейротенины, кальцитонин-ген-подобный пептид и другие), способны не только поддерживать уже имеющееся аллергическое воспаление, но быть его причинными факторами. Активность этой составляющей атопического дерматита зависит от того, в каком состоянии находится нейровегетативная регуляция организма данного больного [23].

Возникновение воспаления после повреждения кератиноцитов способно объяснить «неаллергический» фенотип АД, а также обострения IgE-ассоциированного фенотипа АД в условиях отсутствия контакта с аллергеном. Среди типичных активаторов следует отметить микробные антигены. Кроме профессиональных макрофагов, многие другие клетки, экспрессирующие на своей поверхности рецептор $CD1^+$, способны распознавать липиды и липопротеины бактерий в качестве полноценных антигенов и презентировать их $CD3^+$, $CD16^+$ лимфоцитам (натуральные киллеры с Т-рецептором). Суперантигены золотистого стафилококка способны связываться с β -цепью TCR рецептора и молекулой MCH II вне стандартного пептидсвязывающего участка. Учитывая, что V β -цепь присутствует у 10% всех $CD3^+$ лимфоцитов организма, это приводит к активации семейства клонов Т-лимфоцитов, которые обеспечивают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , ФНО- α , IL-1 β , IL-12, в очаге повреждения [24]. Энтеротоксины, имея достаточную молекулярную массу, могут вызывать ранний иммунный ответ без предварительного контакта с антиген-

представляющими дендритными клетками. При АД основную роль в развитии и поддержании воспалительного процесса отводят эндотоксинам А, В, С и токсину синдрома токсического шока 1 (TSST-1) [25]. В научных работах была продемонстрирована способность стимулировать продукцию плазматическими клетками sIgE к стафилококковым токсинам. Штаммы золотистого стафилококка способны индуцировать резистентность к кортикостероидам, активируя MAPK-каскад и синтез кортикостероидных рецепторов β [26, 27]. У больных АД стафилококковый энтеротоксин В и TSST-1 провоцируют синтез T_H2 -лимфоцитами IL-31, способного подавлять экспрессию гена филаггрина, усиливать синтез провоспалительных цитокинов, индуцировать активацию базофилов и вызывать мучительный зуд [28, 29]. Вопрос о том, насколько существенны в патогенезе АД IgE-антитела против «необычных» антигенов, остается пока без однозначного ответа.

РОЛЬ MALASSEZIA

Malassezia furfur — липофильный дрожжевой грибок, являющийся частью нормальной микрофлоры и заселяющий кожу всех людей. У больных атопическим дерматитом происходит перераспределение концентрации этого гриба на поверхности кожи и наиболее высокая его концентрация обнаруживается в области шеи, лица, верхней части туловища, при этом исследователи выявили наличие специфических IgE-антител к *Malassezia* у 49% пациентов с АД [30]. У детей старшего возраста и взрослых при хроническом течении дерматита *M. furfur* обнаруживается чаще, чем в раннем возрасте [31]. С помощью радиоаллергосорбентного теста и кожных проб была установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью течения дерматита и уровнем специфических IgE к *M. furfur* [32, 33].

РОЛЬ САПРОФИТНОЙ ФЛОРЫ

Нормальная микрофлора кожи играет иммунорегулирующую роль для макроорганизма и находится в антагонистических отношениях с патогенами, вызывающими заболевание. Микробиота способна продуцировать естественные противомикробные вещества и препятствовать колонизации кожи патогенными микроорганизмами.

С ростом ребенка микробное разнообразие кожи увеличивается и к возрасту 1,5 лет приближается по составу к микрофлоре взрослых, сохраняя при этом свои особенности из-за структурных и функциональных особенностей детской кожи. Есть доказательства того, что изменение микрофлоры, в частности снижение общего микробного разнообразия и увеличение колонизации *S. aureus*, оказывает значительное влияние на развитие кожного воспаления у предрасположенных лиц. Недостаток бактерий-комменсалов на поверхности кожи приводит к сниженной продукции Т-клетками IL-17 и ИНФ- γ и повышенной активности регуляторных Т-клеток, что нарушает способность организма противостоять патогенам [34].

Независимо от возраста, для каждой анатомической области формируется индивидуальный микробный состав, представленный бактериями-комменсалами, находящимися в симбиозе с хозяином [35]. Вследствие лучшей гидратации рогового слоя на коже преобладают и наиболее изучены представители нормальной микрофлоры кожи человека, бактерии вида *Staphylococcus epidermidis* — коагулазонегативный вид стафилококков. *St. epidermidis* способен регулировать иммунный ответ хозяина, способствуя укреплению кожного барьера, препятствуя инвазии патогенными микроорганизмами за счет самостоятельного синтеза сериновых протеаз и фенол-растворимых модулинов, препятствующих формированию биопленки и росту колоний золотистого стафилококка.

При исследовании микробиоты при помощи технологии ДНК-секвенирования было показано, что обострение атопического дерматита характеризуется ростом колонизации кожи золотистым стафилококком и снижением микробного разнообразия в области поражения. Стадия ремиссии характеризуется восстановлением микробного пейзажа за счет тех же штаммов, что были до обострения, и уменьшением количества стафилококка [36].

С современной точки зрения на патогенез ранее предлагавшееся разделение АД на два условных типа (extrinsic и intrinsic) можно объяснить следующим образом: пациенты с extrinsic-типом АД обычно имеют повышенное содержание IgE, мутации в гене FLG с нарушенным эпи-

дермальным барьером, имеют раннее начало заболевания и традиционно — T_H2 -доминантный ответ [37]. С другой стороны, среди пациентов с intrinsic-типом АД имеются другие особенности: они обычно не имеют повышенного содержания IgE и мутации в гене FLG, но определяется активация T_H17 и T_H22 в большей степени, чем у пациентов с extrinsic АД. Основное событие, характеризующее трансформацию воспаления в хроническое, — это переключение с T_H2 на T_H1 -

зависимый процесс. Система регулирующих T_H17 и T_H22 -лимфоцитов, продуцирует специфические цитокины IL-22 и в меньшей степени IL-17, поддерживающих длительный процесс кожного воспаления. При этом поддержание воспаления обеспечивается хемотаксисом эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов в очаг воспаления, в том числе и под влиянием микробных антигенов; образующийся клеточный инфильтрат обуславливает гипертрофию кожи [38].

РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

- Аллергическая сенсibilизация не является единственной и главной причиной атопического дерматита. В случае участия в развитии атопического дерматита аллергической сенсibilизации пищевая аллергия выявляется только у 30–40% детей с этим заболеванием в качестве лишь возможного фактора, провоцирующего обострения болезни.
- Дети первых месяцев жизни наиболее часто контактируют с пищевыми аллергенами, и это определяет преобладание у них пищевой аллергии как одного из «провокаторов» обострений АД.
- Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование. Проведение аллергологического обследования с помощью элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является информативным и необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта.
- Неверным является утверждение о нецелесообразности аллергологического обследования у детей раннего возраста, основанное на ошибочном представлении о «множественности» или «поливалентности» пищевой аллергии, так как подавляющее большинство всех больных АД в сочетании с пищевой аллергией реагируют только на один или два пищевых аллергена.
- Пищевыми аллергенами, наиболее значимыми при атопическом дерматите, считаются белки куриного яйца, молока и рыбы. В возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсibilизации меняется мало, однако несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам.
- Процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, с увеличением возраста постепенно, но значительно уменьшается, а в спектре аллергенов ведущими становятся ингаляционные: аллергены клещей домашней пыли, пыльцевые, грибковые, эпидермальные.
- У части детей пищевая аллергия сохраняется и в старшем возрасте, а иногда продолжает играть существенную роль во взрослом периоде жизни.

Аллергическая сенсibilизация является важной, но не единственной причиной АД. В зависи-

мости от степени тяжести и возраста не менее 30% пациентов имеют IgE-ассоциированное течение

заболевания. Широко распространено ошибочное мнение, что атопический дерматит, особенно у детей раннего возраста, является «проявлением пищевой аллергии». Обострение дерматита может быть связано как с истинными иммунными (в том числе аллергическими) реакциями, так и с неиммунными механизмами — высвобождением медиаторов воспаления при воздействии биологически активных веществ, содержащихся в продуктах. Выявление иммунного или неиммунного механизмов реакции на триггер требуется для обоснования рекомендаций пациентам по устранению причинных факторов.

Спектр аллергенов при атопическом дерматите не ограничивается пищей и может включать в себя аэроаллергены, особенно в старших возрастных группах. Наиболее распространенными аллергенами триггерами при атопическом дерматите являются: пищевые аллергены (молоко, яйцо, орехи, соя, пшеница, ракообразные, рыба); аэроаллергены (пыльца растений, споры плесневых грибов, клещи пыли, антигены животных, насекомых); аллергены микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Malassezia*, *Candida*, *Trichophyton*).

РОЛЬ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ (ПА)

Вопрос о взаимосвязи пищевой аллергии и тяжестью течения АД широко обсуждается в литературе, и большинство исследователей выявляют такую закономерность. При умеренной выраженности симптомов АД или его тяжелом течении отмечен высокий риск пищевой аллергии: у детей с умеренной выраженностью симптомов дерматита ПА выявляется 30%, а при его тяжелом течении — у 50% [39, 40]. В нескольких независимых исследованиях на разных популяциях больных были обнаружены сходные результаты: у детей 3-х месяцев, находящихся на исключительно грудном вскармливании, более тяжелое течение АД коррелировало с сенсибилизацией к молоку, яйцу, треске, сезаму и арахису; в исследовании LEAP у детей первого полугодия жизни обнаружена ассоциация тяжести дерматита с сенсибилизацией к арахису, сырому и вареному яйцу, молоку [41, 42]. Важно понимать, что у большинства пациентов с пищевой аллергией и АД возникновение дерматита предшествует пищевой аллергии. Нарушение защитных функ-

ций кожи является фактором, способствующим чрескожной сенсибилизации к пищевым и другим аллергенам. Было установлено, что дефект филагрина, структурного белка кожи, обеспечивающего эпителиальный барьер, играет роль в развитии пищевой аллергии у детей [43, 44]. Продукция антител во многом является следствием зуда, являющегося ключевым симптомом АД: повреждение кожного барьера вследствие расчесывания облегчает проникновение пищевых аллергенов, которые трансдермально индуцируют продукцию антител, то есть сенсибилизация происходит при проникновении аллергена через поврежденную кожу. Одновременно необходимо понимать, что повышенный уровень IgE свидетельствует только о наличии сенсибилизации к пище, но не о пищевой аллергии: наличие антител не означает связь с симптомами заболевания [40].

В случае если пищевые аллергены играют значимую роль в развитии обострений дерматита, симптомы ПА зависят от механизма клеточной реакции, преобладающей у пациента [45, 46]. Клинические проявления реакций на пищу у больных АД можно подразделить на 3 варианта в зависимости от вида симптомов и времени их появления после еды:

- Реакции немедленного типа (IgE-опосредованные) появляются в течение от нескольких минут до 2-х часов в виде крапивницы, ангиотека, гиперемии кожи и зуда и не сопровождаются экзематизацией. Этим симптомам могут сопутствовать немедленные аллергические реакции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и анафилаксия [47]. Кроме того, у некоторых детей через 6–10 часов после немедленной реакции может появляться краснухоподобная сыпь, сохраняющаяся в течение нескольких часов, которая расценивается как «поздняя фаза» IgE-опосредованной аллергической реакции [45].
- Реакции замедленного типа обычно возникают в течение от 6 до 48 часов после еды и проявляются обострением экземы в пораженных участках кожи. При этом у 25% от всего числа пациентов реакции возникают через 2 часа и у 10% — спустя по крайней мере 16 часов после еды [46, 48].
- Третий вариант — комбинация первого и второго, встречающийся у 40% больных АД, когда

после немедленной реакции развивается замедленная [49].

НЕАЛЛЕРГЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ ДЕРМАТИТА

Среди триггеров обострения АД нередко трудно выделить ведущие, являющиеся основной причиной болезни, и второстепенные — лишь усиливающие симптомы. Следует отметить, что воздействие триггеров реализуется через патофизиологические механизмы и максимально проявляется именно у пациентов с отсутствием контроля заболевания. Внешнесредовые факторы, не являющиеся аллергенами, часто запускают проявления заболевания, в то время как они не являются первопричиной: климат; экстремальные значения температуры и влажности; химические раздражающие вещества (средства для стирки, мыла, химические вещества для уборки помещений, лосьоны с отдушкой); физические раздражающие факторы (расчесывание, потение, синтетическая одежда); пища, оказывающая раздражающий эффект (острая, кислая); инфекции, психосоциальные стрессоры; хронические заболевания; эмоциональный стресс и нарушение сна.

Повышенная чувствительность к различным неаллергическим триггерам очень индивидуальна, поэтому влияние этих факторов должно оцениваться конкретно у каждого пациента для того, чтобы дать индивидуальные рекомендации по устранению всех возможных триггеров.

В основе действия неаллергических триггеров лежит воздействие на NOD2, TLR рецепторы неспецифического иммунитета, которые расположены на эпидермисе и иммунных клетках. После активации клеток усиливается синтез интерлейкинов, хемокинов и TSLP, что приводит к клеточной инфильтрации, вазодилатации с межклеточным отеком и зудом, а в конечном итоге к обострению дерматита.

Изменение состава пота, повышенная перспирация способна изменить pH кожи и ее проницаемость для бактериальных агентов, способствуя поддержанию хронического воспаления. Возможно также, что повышенное содержание глюкозы в секрете потовых желез больных АД изменяет гомеостаз кожи и способствует поддержанию воспаления и зуда, так как была выявлена корреляция повышенного уровня глюкозы в поте

и тяжести дерматита. Эти особенности кожи, по мнению большинства клиницистов, являются основой таких важных симптомов атопического дерматита, как сухость и зуд [50, 51].

Одежда

Обеспечение адекватной перспирации кожи и вентиляции является важной частью рекомендаций при дерматите. Определенные виды ткани могут обеспечивать более комфортное состояние кожи, существенно уменьшать зуд. В реальных условиях тканью выбора для больных атопическим дерматитом является хлопок и микрофибра. Одежда из этих тканей обеспечивает максимальный комфорт и менее других провоцирует зуд. Шерстяные ткани, флисовая одежда, применяемая при занятиях спортом, вызывают большее раздражение и их нельзя рекомендовать для ношения больным атопическим дерматитом. Синтетические волокна (нейлон, полиэстер, латекс) часто плохо переносятся больными, потому что их ношение вызывает перегревание кожи и усиливает потоотделение, дополнительно они могут содержать остатки химических веществ, применяющихся при их изготовлении [52, 53, 54].

Гистаминолибераторы

Пища, способная оказать «неспецифическое» раздражающее действие, занимает особое место в рекомендациях аллергологов и педиатров. Слишком часто, еще до получения результатов обследования, происходит исключение из рациона ребенка и кормящей матери «стереотипных аллергенов» и гистаминолибераторов, что приводит к необоснованному снижению их качества жизни. Продукты, усиливающие зуд, целесообразно ограничивать в остром периоде дерматита, но после достижения ремиссии необходимости воздерживаться от их употребления нет. Раздражающее действие триггеров может выражаться не только в физическом воздействии, психогенные факторы играют важную роль в генезе заболевания.

Влияние ЦНС

Как было упомянуто выше, иммунные органы и клетки получают нейрогуморальные сигналы от нервной системы напрямую по аксонам и через систему нейропептидов. Влияние высшей нервной деятельности на течение атопического дерматита

рассматривалось многими авторами: замечено, что стрессовые реакции усиливают зуд кожи, расчесы и могут привести к обострению заболевания. АД довольно часто возникает в очень раннем возрасте, когда психика ребенка еще очень незрела. В этом возрасте ребенок психологически зависим от матери и не способен на самостоятельное психическое функционирование. Ситуацию ранней связи ребенка с матерью в возрастной психологии называют симбиотической, а специфику функционирования психики в этом возрасте образно обозначают «одной психикой на двоих» [55]. Можно предположить, что несамостоятельность психического функционирования ребенка отражается на том, каким образом его психика переживает телесные ощущения и справляется с соматическими импульсами. Большое влияние на развитие АД у ребенка имеет психологическое состояние матери, ее умение справляться со своими тревогами и стрессовыми состояниями, а также ее способность выдерживать и успокаивать тревоги ребенка. Исследования показывают, что тяжелые формы атопического дерматита у ребенка, нередко протекающие без ремиссий, сопровождаются резким повышением тревожности у матери. Беспокойство за жизнь и здоровье пациента может принимать критические формы, что становится серьезной проблемой для развития самостоятельного автономного психического функционирования ребенка. Одновременно тревога со стороны родителей затрудняет коммуникацию с врачом и препятствует достижению ремиссии [56]. Несмотря на то что нейровегетативные расстройства всегда признавались одним из клинических «маркеров» атопических заболеваний, первичность их или вторичность остаются вопросами спорными. Однако до настоящего времени так и неясно, являются ли изменения нервной системы одним из первичных, «запускающих» болезнь факторов, или хроническое течение атопического дерматита приводит к формированию неврологических нарушений. Значение необходимости коррекции этих нарушений при атопическом дерматите признается большинством авторов.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФОРМУЛИРОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Для унификации отчетности и работы следует использовать терминологию, принятую в МКБ-10:

«L20 – Атопический дерматит», и воздерживаться от применения иных терминов (аллергодерматоз, зудящий дерматоз, катаральный диатез и пр.).

Работы последних лет поставили под сомнение целесообразность термина «атопический марш», строгая последовательность развития аллергических болезней встречается реже, чем это было принято считать ранее. Не отрицая существование сочетания атопических болезней у одного пациента, определенных закономерностей взаимного влияния атопических полиорганных поражений не установлено. Для практической работы нецелесообразно объединять разные нозологические единицы до выяснения и установления этиологии и патогенеза «сосуществующих» атопических заболеваний. Вместо часто выставляемых пациенту «самодеятельных» диагнозов «атопический дермореспираторный синдром», «гастроинтестинодермальный синдром» следует, основываясь на МКБ-10, указывать каждое заболевание в отдельности, например: «Атопический дерматит. Бронхиальная астма. Аллергический ринит», «Атопический дерматит. Эозинофильный гастроэнтерит» и т. д. Подобная рекомендация связана с тем, что каждое из этих заболеваний требует специальной терапевтической стратегии.

Патогенетическая связь неаллергических заболеваний, которые часто встречаются у больных атопическим дерматитом, с поражением кожи также не доказана. Атопическому дерматиту нередко сопутствуют дискинезии желудочно-кишечного тракта, дисметаболическая нефропатия и другие нарушения, относимые к так называемым «функциональным» расстройствам. В подобных случаях при формулировке диагноза следует придерживаться нозологического принципа и проводить лечение атопического дерматита и других заболеваний в соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями.

Упорное «лечение» атопического дерматита путем «коррекции» микрофлоры кишечника, антиоксидантного статуса и применение других невалидизированных методик уводит врача от использования тех способов лечения и профилактики заболевания, эффективность которых доказана (уход за кожей, применение наружных противовоспалительных препаратов, исключение триггеров). В результате теряется время и создаются условия для формирования тяжелых, торпидных к терапии форм дерматита.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые положения:

- На сегодняшний день для установления диагноза «атопический дерматит» достаточно клинических параметров заболевания. Обязательным клиническим параметром является зуд (1) и любые 3 других критерия: характерная локализация поражения кожи (2); наличие у ближайших родственников atopического заболевания (3); распространенная сухость кожи (4); появление дерматита в возрасте до 2-х лет (5).
- Практическое значение для уточнения стадии АД имеют фаза заболевания и тяжесть кожного поражения. У пациентов с длительным течением могут наблюдаться изменения, характерные для разных фаз, одновременно.
 - *Острая фаза* (зуд, эритематозные папулы и везикулы, на фоне кожной эритемы, часто сопровождающиеся значительными эксфолиациями и эрозиями, выделением серозного экссудата).
 - *Подострая фаза* (кожная эритема, эксфолиации, шелушение, в том числе — на фоне уплотнения (лихенификации) кожи).
 - *Хроническая фаза* (утолщенные бляшки, лихенификация, фиброзные папулы).
- Морфологическая и возрастная классификации АД носят условный характер и мало влияет на терапевтическую стратегию.
- Для оценки степени тяжести дерматита в практической работе целесообразно придерживаться упрощенных критериев, в научной деятельности рекомендовано использовать объективные индексы SCORAD, EASI.

Критерии atopического дерматита у детей широко известны: характерный вид поражения кожи и определенная локализация, выраженный зуд, связь с аллергенными или неаллергенными триггерами, — позволяют установить диагноз. Ранжирование признаков atopического дерматита по их значимости затруднительно, так как по результатам одних исследований ведущим симптомом является кожный зуд, по другому мнению — характерная локализация поражений, в третьих наблюдениях — конституционально повышенная сухость кожи. Кроме того, проявления atopического дерматита не ограничиваются вышеперечисленными симптомами и признаками.

В 1980 году Hanifin и Rajka предложили диагностические критерии АД, разделив их на 2 группы — обязательные и дополнительные. Для постановки диагноза АД необходимо наличие 3 обязательных и 3 и более дополнительных признаков (таблица).

В практической работе для упрощения возможно использование варианта, предложенного на рабочем совещании по atopическому дерматиту в Великобритании. Эти критерии включают обязательное наличие зуда кожи и трех или более из следующих признаков:

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

Чувствительность такого набора критериев составляет 85%, а специфичность — 96% [57].

Морфологическое разделение АД довольно условно, так как у одного больного морфологическая характеристика кожного поражения может быть различной: например, на лице — экссудатив-

Таблица. *Обязательные и дополнительные признаки атопического дерматита по J. Hanifin & G. Rajka*

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

ный тип кожного воспаления, на руках — лихеноидный и сочетание других вариантов.

«Классическое» подразделение атопического дерматита на стадии младенческую, детскую и взрослую также достаточно условно. Эта классификация основана на возрастных особенностях локализации кожного поражения и его морфологических характеристиках. Принято считать, что в младенческой стадии атопического дерматита поражается лицо, туловище, шея, разгибательные поверхности конечностей, в то время как кожа локтевых и коленных сгибов поражается при хронизации дерматита у детей постарше, подростков и взрослых больных. В практической работе часто встречается «взрослая» локализация у детей в первые годы жизни. В то же время часто тяжесть атопического дерматита уменьшается с увеличением возраста по мере созревания ребенка, а у взрослых пациентов сохраняется только склонность к зуду и воспалению при воздействии внешнесредовых раздражителей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИМПТОМОВ ДЕРМАТИТА

В младенческую стадию заболевания высыпания локализуются прежде всего на лице в области щек, при этом носогубный треугольник остается свободным от высыпаний. При прогрессировании

процесса высыпания появляются на разгибательных поверхностях конечностей, а в тяжелых случаях могут поражать все тело. Часто поражается периаурикулярная область, что ведет к появлению трещин в заушных областях. Этой стадии АД свойственны экссудативные изменения на коже: вначале возникает эритема с нечеткими границами, на фоне которой появляются мелкие отечные папулы и микровезикулы (пузырьки размером с булавочную головку), которые легко вскрываются, образуя микроэрозии. Из эрозий на поверхность кожи просачивается экссудат (формируются «серозные колодцы»), образуя участки мокнутия. Клинические проявления младенческой стадии АД характеризуются истинным и эволюционным полиморфизмом. На фоне острых воспалительных явлений появляются экскориации, корочки, чешуйки, пустулы. Период обострения сопровождается сильным зудом. По мере стихания обострения в очагах поражения появляется шелушение и участки дисхромии. Характерен красный дермографизм. Поражение кожи обычно не распространяется на зону подгузников, так как эта область не подвергается расчесыванию. Часто уже в раннем возрасте можно заметить сухость кожных покровов. У больных развивается лимфаденопатия как реакция на аллергическое воспаление.

Детская стадия начинается в возрасте 2-х лет и продолжается обычно до 12 лет. Кожный процесс

меняет локализацию. Высыпания локализуются прежде всего в локтевых и коленных сгибах, в зоне лучезапястных и голеностопных суставов, где имеются папулезные высыпания, множественные расчесы, образуются очаги лихенификации. Экссудативных проявлений (мокнущих) практически нет. В этом периоде сухость кожи может усиливаться. У больных выявляется стойкий белый дермографизм.

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

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

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

У больных с длительно существующим атопическим дерматитом все три типа изменений могут существовать одновременно на разных участках кожного поражения: спонгиоз, периваскулярная инфильтрация клетками, проникающими в окружающую сосуды кожу из сосудистого русла, эритема кожи, т.е. признаки дебюта воспаления, характерны для острой стадии, а признаки атрофии, лихенификации кожи в сочетании с участками гиперкератоза являются следствием длительного воспалительного процесса и характерны именно для хронической фазы или стадии атопического дерматита. Таким образом, подострая фаза наиболее условное понятие, которое может быть как промежуточным состоянием кожи между острой и

хронической фазами, так и следствием нового обострения дерматита на фоне уже сформировавшейся хронической фазы.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТЯЖЕСТИ КОЖНОГО ПОРАЖЕНИЯ

Для оценки степени тяжести атопического дерматита наиболее известны шкалы SCORAD, EASI. Данные схемы оценки тяжести дерматита применяются при проведении научных исследований и оценке эффективности новых методов лечения, что позволяет в значительной мере дать объективную оценку тяжести поражения. В реальной практике расчет этих индексов занимает много времени и существенно не влияет на выбор методов лечения и профилактики заболевания. Для оценки степени тяжести АД можно использовать следующие параметры [58]:

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

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

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

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

Основные методы диагностики: сбор анамнеза, провокационные тесты с аллергенами, а также определение специфических IgE-антител к кон-

кретным аллергенам или кожное тестирование с аллергенами помогают получить дополнительную информацию, подтверждающую наличие у больного гиперчувствительности (атопии), выявить причинно-значимые аллергены, что особенно важно, когда клиницист сталкивается со сложным для трактовки больным.

Значение анамнеза

Анамнез при подозрении на аллергические заболевания является важным этапом выявления провоцирующего фактора, который мог быть неочевиден для пациента. В диагностике пищевой аллергии существенное значение имеют сведения, указывающие на связь обострения с приемом конкретного продукта. Наиболее достоверны симптомы, которые развиваются во временном диапазоне от несколько минут до 4 часов с момента употребления в пищу подозреваемого аллергена. Мнение о том, что реакция может развиться через несколько дней после введения в питание «подозреваемой» пищи, а появлению реакции предшествует период «накопления аллергена в организме», лишено научного обоснования. Развитие симптомов непосредственно после контакта с аллергеном является подтверждением сенсибилизации и избавляет от необходимости проведения провокационного тестирования. При установлении причинных связей обострения АД дополнительно необходимо учитывать возможность бытового контакта с пищевыми аллергенами и влияния ингаляционных аллергенов и неаллергенных триггеров на течение заболевания.

Определение концентрации маркеров аллергического воспаления

Общий IgE, EOS. У больных atopическим дерматитом обычно отмечается повышение уровня общего сывороточного IgE и эозинофилия крови. Эти изменения неспецифичны, и их определение не является необходимым условием постановки диагноза atopического дерматита. Ценность этих исследований при atopическом дерматите очень невысока, так как они не могут помочь в установлении специфических аллергенных триггеров кожного воспаления.

Кожное тестирование. Используются для подтверждения клинических данных наличия у паци-

ента IgE-опосредованной аллергической гиперчувствительности и проводятся с широким спектром производимых промышленно аллергенов или со свежими нативными продуктами [59, 60]. Кожные пробы являются простым, дешевым и доступным методом аллергологической диагностики с минимальными побочными эффектами. Кожные пробы целесообразно проводить детям любого возраста, они коррелируют с клиникой заболевания и с результатами определения sIgE. Положительный результат теста указывает только на наличие сенсибилизации, что не означает развития обострения у пациента после контакта с аллергеном. Иными словами, положительный тест подтверждает наличие аллергии, когда имеются клинические и анамнестические данные о появлении симптомов заболевания при воздействии данного рассматриваемого аллергена. Результаты аллергологического обследования не могут быть абсолютным доказательством обязательного исключения пищевого продукта из рациона ребенка [61, 62].

Внутрикожные тесты: проведение с ингаляционными аллергенами возможно с разведением, как правило, 100 PNU/мл (1:100 по сравнению с концентрацией диагностикума для prick-test) в сложных диагностических ситуациях, когда результаты кожных скарификационных или уколочных тестов сомнительны. Внутрикожные тесты с пищевыми аллергенами проводить категорически запрещено из-за их чрезмерной чувствительности и возможности провокации анафилактической реакции!

Аппликационные пробы. У ряда пациентов установлены положительные результаты аппликационных тестов, отражающих иммунопатологическую реакцию по замедленному типу, например с аллергенами клеща домашней пыли [63]. С помощью аппликационных проб определяется повышенная чувствительность замедленного типа к различным аллергенам. Однако пока эти данные не нашли достаточного подтверждения и аппликационные тесты в практике широко не применяются. Вместе с тем этот вид аллерготестирования с различными растворимыми и нерастворимыми веществами целесообразно проводить больным atopическим дерматитом при подозрении на сопутствующий аллергический контактный дерматит [64, 65]. Проведение

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

генов в виде экстрактов и содержали смесь различных аллергенных и неаллергенных компонентов [66]. Эта проблема в настоящее время во многом решена благодаря созданию новых диагностических систем на основе твердофазного иммунофлуоресцентного исследования специфических IgE к широкому спектру аллергенов. В последние годы появившаяся возможность создания рекомбинантных (произведенных биотехнологически) протеинов позволила одновременно определять наличие специфического IgE к множеству не только «цельных» аллергенов, но и к их отдельным молекулярным компонентам (технология «микрочип»).

Основные принципы кожного тестирования:

- Кожные тесты можно проводить детям любого возраста (необходимость их проведения возникает обычно не раньше 6-месячного возраста).
- Кожные тесты можно проводить практически со всеми аллергенами, выпускаемыми медицинской промышленностью для этих целей (если нет противопоказаний), или с нативными продуктами (сырое яйцо и т.п.) при недоступности диагностикумов.
- Неполная ремиссия дерматита не является противопоказанием к кожному тестированию — тестирование не проводится лишь в период обострения.
- Для исключения возможных анафилактических реакций при проведении кожных проб необходимо тщательно изучить анамнез и не проводить тестирование с теми аллергенами, гиперчувствительность к которым очевидна.
- За 2 недели до проведения кожных тестов необходимо прекратить курсовой прием антигистаминного препарата, а разовый прием в обычной дозировке возможен не позднее 3-х суток (72 часов) до проведения тестирования.
- За 2 недели до тестирования на области кожи, где предполагается проведение проб, нельзя наносить глюкокортикостероиды местного действия.
- Педиатрам следует помнить, что проведение кожного тестирования является одной из основных задач врача аллергологического кабинета.

Определение сенсibilизации in vitro. При невозможности провести кожное тестирование можно отложить или провести исследование *in vitro* для обнаружения sIgE исключительно к подозреваемым аллергенам. Ранее результаты таких исследований интерпретировались с осторожностью, так как они могли быть ложноположительными за счет неспецифического связывания аллергенов, так как были основаны на использовании аллер-

Кожное тестирование и определение sIgE к пищевым аллергенам является одним из наиболее достоверных диагностических способов подтверждения информации об аллергенности того или иного продукта для данного больного, полученной при сборе аллергологического анамнеза, но не самостоятельным диагностическим методом, способным полностью опровергнуть клинические наблюдения врача.

Определение уровня специфических IgG к различным пищевым антигенам следует оценивать как исследовательские, их значение в диагностике пищевой аллергии не доказано и назначение элиминационной диеты на основании определения содержания в крови IgG недопустимо.

Результаты кожных тестов и определения аллергенспецифических антител к пищевым продуктам в составе IgE с исследуемым пищевым продуктом в любых ситуациях интерпретируют критически с учетом анамнеза предшествующих реакций на продукт у пациента. Наиболее часто встречаются 3 ситуации:

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АД

Бактериологические методы. У больных с подозрением на инфицирование кожи целесообразно

проводить соответствующее обследование для выявления вирусов или бактерий в следующих случаях:

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

Невозможность или отсрочка проведения бактериологического исследования не препятствует проводить необходимую антиинфекционную наружную терапию при явных клинических признаках вторичного инфицирования кожи детей, страдающих atopическим дерматитом.

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

В настоящее время не доказана польза проведения дополнительных исследований для исключения «сопутствующих проявлений» (заболевания органов пищеварения, нервной системы, ЛОР-органов, протозойно-глистной инвазии и т. д.) на том основании, что наличие сопутствующих заболеваний усугубляет течение atopического дерматита. Необходимый объем диагностических мероприятий при подозрении на наличие фоновой патологии определяется соответствующими протоколами и стандартами и не имеет отношения к диагностике atopического дерматита. Настойчивый поиск другого заболевания как причины atopического дерматита влечет за собой неоправданные материальные расходы и во многих случаях служит «обоснованием» отказа от своевременного и правильного лечения.

Бактериологическое исследование кала (анализ кала на дисбактериоз). Данное исследование не показано в качестве обычного (рутинного) метода обследования больных АД. Значение нарушения микробиоты кишечника в развитии атопического дерматита не установлено. Пациенты с АД, вероятно, имеют особенности состава микробиоты. При проведении кокрейновского мета-анализа не получено доказательств достаточной степени силы, позволяющей установить пользу от применения пробиотиков при АД, что делает нецелесообразным исследование дисбактериоза кишечника в рутинной практике [67]. Это не означает, что не надо обследовать в связи. Дополнительное обследование больного атопическим дерматитом с сопутствующими заболеваниями необходимо проводить в рамках стандартов, если имеются клинические симптомы внутренних болезней, но не для диагностики атопического дерматита.

ЭЛИМИНАЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Клиническими показаниями для проведения провокационных тестов с пищевыми аллергенами являются:

1. Подтверждение или исключение наличия пищевой аллергии при сомнительных результатах рутинного диагностического поиска;
2. Оценка развития толерантности к пищевым продуктам при ранее выявленной аллергии (после продолжительной элиминационной диеты);
3. Оценка возможности расширения диеты у пациентов с непереносимостью нескольких пищевых продуктов [68].

Существует множество различных модификаций, но суть их основного различия сводится к степени информированности пациента (его родителей) и врача о том, какой продукт исследуется.

Открытый пищевой провокационный тест — и пациент (родители пациента), и врач знают о том, какой именно продукт исследуется.

Слепой пищевой провокационный тест — пациент (или его родители) не знают о том, какой именно продукт дают ребенку; информацией обладает врач, проводящий пробу. Если проверяемый продукт питания неизвестен в том числе и врачу, то тест определяется как двойной слепой. «Золотым стандартом» диагностики

пищевой аллергии является двойная слепая плацебо-контролируемая проба, при которой пациенту последовательно вводят в питание как проверяемый продукт в замаскированном виде, так и плацебо, однако такой метод диагностики пищевой непереносимости является достаточно трудоемким и используется с научной целью или в редких случаях, когда открытая пищевая провокация или элиминационно-провокационное тестирование не позволяют установить причину обострений.

У детей старше 3 лет проводятся «слепые» провокационные пробы, заключающиеся в маскировке предполагаемого пищевого аллергена в несвойственной ему форме (например, использование детской молочной смеси при предполагаемой аллергии на белок коровьего молока или включение тестируемого продукта (яичного белка) в состав другого пищевого продукта). Проба с тестируемым продуктом и плацебо, предлагаемым пациенту в одинаковой форме, проводится в разные дни и при отрицательном результате тестирования обязательно заканчивается открытым провокационным тестом. Провокационные пробы обязательно проводятся специально обученным медицинским персоналом в специализированном медицинском учреждении, обеспечивающем возможность оказания пациенту экстренной медицинской помощи в случае развития острой, в том числе системной, аллергической реакции, необходимо учитывать возможность развития отсроченных реакций в течение нескольких дней после тестирования [69].

Результаты провокационной пробы с пищевыми аллергенами не могут быть использованы для прогнозирования тяжести реакции на предполагаемый продукт, но качество жизни пациентов статистически значительно улучшается, независимо от результата тестирования [70]. Несмотря на то, что провокационные тесты подтвердили свою безопасность в большинстве проводимых исследований на территории Российской Федерации они не сертифицированы, поэтому решающая роль в диагностике пищевой аллергии у детей в России отводится методам диетодиагностики — диагностической элиминационной диете и т.н. диагностическому введению продукта [71, 72, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более подробная информация изложена в Согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России — «Атопический дерматит у детей: обновление 2019

(на правах руководства)» [73]. Вопросы дифференциального диагноза, общих принципов лечения и профилактики атопического дерматита будут рассмотрены в заключительной части статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flohr C., Johansson S.G.O., Wahlgren C.F., Williams H.C. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 150–158. Roguedas-Contios A.M., Misery L. What is intrinsic atopic dermatitis? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 41(3): 233–236.
2. Wollenberg A., Feichtner K. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook. *Allergy*. 2013; 68: 1509–1519.
3. Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Елисеева Т. И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 2(49): 12–22.
4. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E. & Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2017; 73: 696–704.
5. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., Mommers M., van Schayck C.P., Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS ONE* 2012; 7: e39803.
6. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41: 73–85.
7. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А. Н. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2014; 3: 11–14.
8. Шахова Н. В., Камалтынова Е. М., Лобанов Ю. Ф., Ардатова Т.С. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика и факторы риска. *Российский аллергологический журнал*. 2018; 15(1-1): 55–62.
9. Мизачева Н.Б., Жестков А. В. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста г. Самара. *Российский аллергологический журнал*. 2017; 14(1): 98–101.
10. Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 719–23, Taylor B., Wadsworth J., Wadsworth M. et al. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1938–45 war. *Lancet*. 1984; 2: 1255–1257.
11. Rerkmitt P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm. Regen*. 2017; 37(1): 14.
12. Levin J., Friedlander S.F., Del Rosso J.Q. Atopic dermatitis and the stratum corneum - Part 1: The role of filaggrin in the stratum corneum barrier and atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2013; 6(10): 16–22.
13. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 350–358.
14. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2015; 35(1): 161–183.
15. Bager P., Wohlfahrt J., Thyssen J.P., Melbye M. Filaggrin genotype and skin diseases independent of atopic dermatitis in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2016; 27(2): 162–168, Hadson T.J. Skin barrier function and allergic risk. *Nature Genetics* 2006; 38: 399–400.
16. McGrath J.A. Filaggrin and skin barrier defects. *Australasian Journal of Dermatology* (2008) 49, 67–74. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1315–1327.

17. Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M. *Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease*. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 1155–66.
18. Novak N., Simon D. *Atopic dermatitis — from new pathophysiologic insights to individualized therapy*. *Allergy* 2011; 66: 830–839.
19. Deleuran M., Hvid M., Kemp K. et al. *IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis*. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 96: 45–49., Howell M.D., Kim B.E., Gao P. et al. *Cytokine modulation of atopic dermatitis laggrin skin expression*. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: R7–R12.22.
20. Morizane S., Yamasaki K., Kajita A. et al. *T_H2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin-Immunol*. 2012; 130: 259–261.
21. Danso M.O., van Drongelen V., Mulder A. et al. *TNF- α and T_H2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents*. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1941–1950.
22. Kodama A., Horikawa T., Suzuki T. et al. *Effect of stree on atopic dermatitis: Investigation in patients after the great Hanshin earthquake*. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 173–176, Lifschitz C. *The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life*. *Ann NutrMetab*. 2015; 66(suppl 1): 34–40.
23. Wallengren J., Hakanson R. *Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediator responses*. *Eur. J. Pharmacol*. 1987; 143: 267–273.
24. Флюер Ф.С., Кудрявцева А.В., Нескородова К.А., Титарев С.И. *Продукция энтеротоксинов А, В, С и токсина синдрома токсического шока различными видами стафилококков, выделенных с кожи детей больных атопическим дерматитом*. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 87–91.
25. Leung D.Y., Gately M., Trumble A., Ferguson-Darnell B., Schlievert P.M., Picker L.J. *Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production*. *J. Exp. Med*. 1995, 181: 747–753.
26. Li L.B., Goleva E., Hall C.F., Ou L.S., Leung D.Y. *Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK–ERK) pathway*. *J. Allergy Clin. Immunol*. 114(5), 1059–1069 (2004).
27. Li L.B., Leung D.Y., Hall C.F., Goleva E. *Divergent expression and function of glucocorticoid receptor in human monocytes and T cells*. *J. Leukoc. Biol*. 79(4), 818–827 (2006).
28. Kasraie S. *Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins*. *Allergy*. 2010; 65: 712–721.
29. Sugimoto K., Kitukawa Y., Aotsuka A., Wada T., Kubosawa H. et al. *Is Atopic Dermatitis One of the superantigens Diseases?* *J Dermatolog Clin Res*. 2015; 3: 1052–1053.
30. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T. et al. *Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients*. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41: 357–369. Sugimoto K. *Staphylococcus-aureus-vs-Atopic-Dermatitis*. *J Pharm Microbiol*. 2016; 2: 8: 1–3.
31. Broberg A., Faergemann J., Johansson S. et al. *Pityrosporumovale and atopic dermatitis in children and young adults*. *Acta DermVenereol*. 1992; 72: 187–192.
32. Nordvall S.L., Lindgren L., Johansson S.G.O. et al. *IgE antibodies to Pityrosporumorbiculare and Staphylococcus aureus in patients with very high serum total IgE*. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22: 756–761.
33. Wessels M.W., Doeks G., Van Ieperen-Van Dijk A.G. et al. *IgE antibodies to Pityrosporumovale in atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*. 1991; 125: 227–232.
34. Naik S., Bouladoux N., Wilhelm C., Molloy M.J., Salcedo R., Kastenmuller W. et al. *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals*. *Science* (2012) 337: 1115–1119.
35. K.A. Capone, S.E. Dowd, G.N. Stamatas, and J. Nikolovski, “Diversity of the human skin microbiome early in life,” *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 131, no. 10, pp. 2026–2032, 2011.

36. Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May; 22(5): 850–9.
37. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2010; 58: 1–7., Mori T., Ishida K., Mukumoto S., Yamada Y., Imokawa G., Kabashima K. et al. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 83–90.
38. Suarez-Farinas M., Dhingra N., Gittler J., Shemer A., Cardinale I., de Guzman S.C. et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar T_H2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 361–70.
39. Gray C.L., Levin M.E., Zar H.J., Potter P.C., Khumalo N.P., Volkwyn L. et al. Food allergy in South African children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 572–579.
40. Boyce J.A., Assa'ad A.H., Burks A.W. et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Report of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(6 Suppl): S1–S58.
41. Flohr C., Perkin M., Logan K., Marrs T., Radulovic S., Campbell L.E. et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 345–350.
42. Toit du G., Roberts G., Sayre P.H., Plaut M., Bahnson H.T., Mitchell H. et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 135–143.
43. Venkataraman D., Soto-Ramirez N., Kurukulaaratchy R.J., Holloway J.W., Karmaus W., Ewart S.L. et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 876–882.
44. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., Campbell L.E., Saunders S.P., Mangan N.E. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009; 41: 602–608.
45. Sampson H.A. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 183–192.
46. Breuer K., Heratizadeh A., Wulf A., Baumann U., Constien A., Tetau D. et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 817–824.
47. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A., James J., Jones S. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov. 134 (5): 1016–1025.
48. Celik-Bilgili S., Mehl A., Verstege A., Staden U., Nocon M., Beyer K. et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 268–273.
49. Werfel T., Ballmer-Weber B., Eigenmann P.A., Niggemann B., Rance F., Turjanmaa K. et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007; 62: 723–728.
50. Ono E., Murota H., Mori Y., Yoshioka Y., Nomura Y., Munetsugu T. et al. Sweat glucose and GLUT2 expression in atopic dermatitis: Implication for clinical manifestation and treatment. *PLoS ONE* (2018) 13(4): e0195960.
51. Murota H., Yamaga K., Ono E., Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2018, Oct; 67(4): 455–459.
52. Swerev M. What dermatologists should know about textiles. *Textiles and the skin CurrProbl Dermatol.* 2003; 31: 1–23.
53. Hufer D. A Real-Life Based Evaluation of the Effectiveness of Antibacterial Fabrics in Treating Atopic Dermatitis. *Dermatology Research and Practice.* Volume 2018, Article ID 7043438, 8 p.
54. Ricci G., Patrizi A., Bendandi B. et al. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis *Br J Dermatol* 2004; 150: 127–131.

55. Faleide A.O., Galtung V.K., Unger S., Watten R.G. Children at risk of allergic development: the parents' dyadic relationship. *Psychother Psychosom.* 1988, 49(3-4): 223–229.
56. Letourneau N.L., Kozyrskyj A.L., Cosic N., Ntanda H.N., Anis L., Hart M.J., Campbell T.S., Giesbrecht G.F. Maternal sensitivity and social support protect against childhood atopic dermatitis. *APrON Team. Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017 May; 26: 13–26.
57. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C. et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 406–416.
58. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту (Р.М. Хаитов и А.А. Кубанова, ред.). М., Фармарус Принт, 2002, 58–77.
59. Bernstein I., Li J.T., Bernstein D.I., Hamilton R., Spector S., Tan R. et al. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter I. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100(3 Suppl 3): S1–148.
60. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C., Papadopoulos N.G., Bousquet P.J., Burney P.G. et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67: 18–24.
61. Sampson H.A., Albergo R. Comparison of results of prick skin tests, RAST, and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26–33.
62. Cox L., Williams B., Sicherer S., Oppenheimer J., Sher L., Hamilton R. et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology Test Task Force; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101(6): 580–592.
63. Castelain M., Birnbaum J., Castelain P.Y. et al. Patch test reactions to mite antigens: A GERDA multicentre study. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 246–250.
64. Simonsen A.B., Johansen J.D., Deleuran M., Mortz C.G., Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017 Aug; 177(2): 395–405.
65. Jacob S.E., McGowan M., Silverberg N.B., Pelletier J.L., Fonacier L., Mousdicas N. et al. Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2017. 153: 765–770.
66. Leung D.Y., Hanifin J.M., Charlesworth E.N. et al. Disease management of atopic dermatitis: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 197–211.
67. Probiotics for treating eczema Areti Makrgeorgou, Jo Leonardi-Bee et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 11, 11 2018.
68. Chinthrajah R.S., Tupa D., Prince B.T., Block W.M., Rosa J.S., Singh A.M., Nadeau K. Diagnosis of Food Allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(6): 1393–1408.
69. Sampson H., Gerthvan Wijk R., Bindslev-Jensen C., Sicherer S., Teuber S.S., Burks A.W., Dubois A.E.J., Beyer K., Eigenmann P.A., Spergel J.M., Werfel T., Chinchilli V.M. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1260–1274.
70. Pettersson M.E., Koppelman G.H., Flokstra-de Blok B.M.J., Kollen B.J., Dubois A.E.J. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy.* 2018; 73(7): 1532–1540.
71. Anagnostou K. Safety of Oral Food Challenges in Early Life. *Children (Basel).* 2018; 5(6): 65.
72. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Союз педиатров России. 2015, 27 с.
73. «Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)» Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.