

УДК 616.5-002-07

DOI:10.54503/0514-7484-2023-63.3-20

Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении пациентов с атопическим дерматитом

К.Р. Джамалян

*Медицинский центр “Эребуни”
0087, Ереван, ул.Титоградян, 13*

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунотерапия, экзема, эритродермия

Несмотря на значительные достижения за последние годы в области аллергологии и иммунологии, активное внедрение и развитие инновационных методов исследований и лечения, многочисленные аспекты ведения различных атопических нозологий остаются не до конца изученными, а подходы – не до конца согласованными.

Кроме того, недостаток широких глобальных обобщений, выявляющих реальную роль различных патогенетических механизмов в развитии различных патологий, упущения в понимании потенциала комплексного объективного подхода к диагностике и лечению конкретных аллергологических заболеваний определяют существенные недостатки в менеджменте и профилактике последних.

В современной литературе в настоящее время наблюдается тенденция активного изучения совместного воздействия различных средств коррекции патологических состояний и их взаимно модифицирующих воздействий. В этой связи все большую актуальность приобретает разработка и апробация комбинативных режимов коррекции различных нозологических состояний с полигенными патогенетическими механизмами развития.

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное аллергическое заболевание (АЗ) кожи с многофакторным патогенезом. Его развитие протекает на фоне различных и взаимообусловленных генетических, экологических, иммунологических, психологических, биохимических и других патологических процессов, важнейшим из которых является нарушение функции кожного барьера [28,42]. Дисфункция кожного барьера вызывает ускорение наложения вторичной инфекции и проникновения посторонних антигенов через поврежденный роговой слой. Распространенность АД у взрослых и детей неуклонно растет во всем мире и в настоящее время достигает более 1–20 % (примерно 20 % у детей и 1–3 % у взрослых) [67].

Патогенетические механизмы развития АД

Атопический дерматит развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеет рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризуется экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенным) и неспецифическим раздражителям [72]. В основе этого дерматоза лежат иммунное воспаление и нарушение структуры и функции эпидермального барьера [41]. Причинами дисфункции кожного барьера являются усиление пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермиса, изменения в белках рогового конверта — инволюктине, лориктине и филаггине (filament aggregating protein), а также изменения в составе липидов. Одним из ведущих генетических факторов, обуславливающих развитие синдрома атопии, выступают именно мутации гена белка филаггрина [41]. В общей популяции носителями одного или двух аллельных генов филаггрина являются около 10% населения, в то время как среди больных АД — 42–79%, более 50% детей с умеренным и тяжелым течением АД имеют мутации гена филаггрина [53,55].

В норме филаггрин регулирует процесс кератинизации в клетках эпидермиса, он необходим для структурной целостности цитоскелета клеток и формирования богатых белком постклеточных структур. В случае нормально протекающего процесса, на границе зернистого и рогового слоев, профилаггрин под влиянием ферментов преобразуется в филаггрин, в результате дальнейших биохимических преобразований филаггрин дЦ 5 градирует с образованием свободных аминокислот, таких как уроганиновая, пирролидонкарбоновая и др. [23]. Именно эти аминокислоты участвуют в образовании натурального увлажняющего фактора, что обеспечивает гидратацию кожи, поддержание кислого значения pH эпидермиса, необходимого для нормального функционирования кожи, поскольку именно кислая среда рогового слоя предотвращает развитие индуцированного гаптенем АД, предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуры эпидермиса [13].

При атопическом дерматите происходит снижение уровня филаггрина в эпидермисе, что обуславливает ряд морфофункциональных изменений, к которым относятся формирование межклеточных щелей между кератиноцитами, повышение значения pH эпидермиса, персистирующее воспаление [13]. Этиопатогенетические причины АД до сих пор продолжают оставаться предметом серьезных дискуссий. Патогенетическая роль IgE-опосредованных механизмов гиперчувствительности по отношению ко многим пищевым, бытовым и/или экологическим аллергенам отмечена рядом авторов. Иммунологическими триггерами АД являются продукты питания, аэроаллергены, золотистый стафилококк, вирусная

инфекция, аутоаллергены, грибки. Многие пациенты с АД сенсibilизированы к сезонным и круглогодичным аэроаллергенам, которые могут играть ключевую роль в активации или задержке возникновения кожных заболеваний [31]. Одним из ключевых патогенетических маркеров атопического дерматита является длительно персистирующее воспаление, и даже при клинической регрессии патологического процесса сохраняются иммунологические и структурные аномалии, способствующие повторному возникновению воспаления на тех же участках [31].

Рецидивирующее даже субклиническое воспаление приводит к повышению локальной температуры, что, с одной стороны, дополнительно увеличивает потерю влаги, с другой — способствует активации условно-патогенной микрофлоры [31]. Рядом исследований показана связь *S. epidermidis* с определенными звеньями патогенеза АД. Так, установлена супрессивная активность *S. epidermidis* в отношении воспалительной реакции во время заживления ран и стимуляции дифференцировки Тh-лимфоцитов. При дефекте снижения уровня интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1α, ИЛ-36 и ИЛ-17 отмечается снижение активности локальной воспалительной реакции и стафилококк-индуцированного воспаления [17,35]. Следует также отметить, что в физиологических условиях *S. epidermidis* индуцирует продукцию штаммспецифичных, высокоэффективных, избирательно действующих на *S. aureus* антимикробных пептидов (antimicrobial peptides, AMPs), синергирующих с человеческим AMPs. При этом, не только факторы врожденного и адаптивного иммунитета способны контролировать активность *S. aureus*, таким свойством обладает и филаггрин. Этот процесс реализуется через создание оптимальных условий для существования нормобиоты [3,76]. В звеньях сложного патогенеза АД, где прослеживается четкая взаимосвязь различных факторов, формирующих порочный круг, требующий постоянного контроля над заболеванием.

Применение АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия) при АД требует тщательного анализа имеющихся клинических данных для достоверного определения ее положительного или отрицательного влияния на течение заболевания [7]. К числу важнейших этиологических факторов развития АД относятся аллергены клещей домашней пыли (КДП) и продуктов их жизнедеятельности. На данный момент выделено 24 КДП, представляющих семейства: *Pyroglyphidae*, в основном *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* и *Euroglyphus maynei*, *Glycyphagidae* (например, *Lepidoglyphus destructor*, *Blomia sp.*) и *acaridae* (например, *Tyrophagus putrescentiae*, *acarus siro*) [68]. Эти аллергены ответственны за аллергические реакции при таких заболеваниях, как АД, бронхиальная астма и аллергический ринит.

Исследованиями ряда авторов [7,43] показано, что примерно 5 % людей чувствительны к аллергенам КДП. Благодаря высокой фермен-

тативной активности КДП способны проникать через поврежденный эпидермальный кожный барьер пациентов с АД, получая доступ к иммунным клеткам. КДП вызывает аллергическую реакцию как немедленного, так и замедленного типа, что приводит к ухудшению течения АД. В группе больных с активным лечением проводились специальные мероприятия, препятствующие проникновению КДП, но контрольная группа его не получала. Тяжесть заболевания оценивали каждые 2 месяца в течение года по установленной системе SCORAD, эозинофильному катионному белку (ЭКБ) в сыворотке, по данным ИФА, и количественному применению топических стероидов. Кроме того, еженедельно по визуально-аналоговой шкале сами больные оценивали суточный зуд и зуд, вызывающий бессонницу. Проведенное двойное слепое контролируемое исследование подтвердило роль КДП в инициировании и дальнейшем развитии симптомов АД у детей и взрослых. В то же время КДП и другие аэроаллергены успешно используются в качестве потенциального профилактического и лечебного варианта АСИТ при лечении больных АД [7].

Важное клиническое проявление АД – ксероз разной степени выраженности развивается благодаря значительной потере влаги за счет дефекта межклеточного матрикса. При дерматозах обнаруживают изменения эпидермального барьера, сопровождаемые сухостью кожи и нарушением десквамации кератиноцитов, что вызывает трансэпидермальную потерю влаги (ТЭПВ). При этом активируется выброс медиаторов воспаления, приводящий к дальнейшему повреждению эпидермиса и зуду [10]. Вместе с тем, помимо генетической предрасположенности, важным фактором формирования ксероза кожи является нерациональный уход за кожей. По результатам исследования Perkin M.R. et al. [56], риск развития АД у детей в возрасте 3 мес. и старше, в районах с жесткой водой, увеличивался на 87% по сравнению с детьми, проживающими в районах с мягкой водой. При этом, ксероз является не только эстетической проблемой. Наблюдающаяся при ксерозе тенденция к повышению уровня pH, приводит к повышению активности сериновых протеаз, калликреина 5, калликреина 7 и калликреина 14, ответственных за отшелушивание корнеоцитов и формирование зуда [13].

Одним из важных клинических состояний, связанных с АД, которое в 2–4 раза чаще встречается у мужчин [69], является эритродермия – воспалительное заболевание кожи, характеризующееся диффузной эритемой, занимающей более 90% площади поверхности тела (ППТ), сопровождающейся шелушением и зудом [14,35]. Хотя на сегодняшний день в доступной нам литературе имеются весьма скудные данные о смертности от данной патологии, тем не менее рядом исследований подтвержден тот факт, что эритродермия увеличивает риск смертности как от основных причин эритродермии, так и от ее осложнений [45].

Эритродермия, связанная с АД (эритродермическая форма АД), представляет собой тяжелый клинический подтип АД с отчетливыми клиническими признаками и симптомами, в том числе обширное поражение поверхности тела ($\geq 90\%$), выраженная эритема и зуд. Приблизительно от 10% до 18% случаев эритродермии связаны с АД и имеют смертность 3,1% (1 из 32) [44]. Пациенты с эритродермическим АД часто имеют в анамнезе сопутствующий воспалительный процесс 2-го типа заболевания (в частности, астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, кератоконъюнктивит) и другие медицинские осложнения (например, осмодинамические и электролитные нарушения, отрицательный азотистый баланс, анестезия, температурная нестабильность, лимфаденопатия, гипоальбуминемия, сердечная недостаточность с высоким выбросом) [15, 39].

Патофизиологические признаки эритродермического АД включают усиление кожного воспаления, эпидермальную пролиферацию, эпидермальную инверсию, а также вазодилатацию кожи, приводящую к шелушению и эритеме, что часто сопровождается сильным зудом, лихенизацией и болью [15]. Пациенты с эритродермическим АД имеют более высокий риск развития инфекции, и по мере увеличения воспаления, трещин и эксфолиаций, более высокую восприимчивость к бактериальной колонизации [15].

Одним из аспектов патогенеза АД являются также сдвиги уровня продукции интегринов α -4/ β -7, являющихся рецепторами фибронектина — одного из ключевых белков межклеточного матрикса, медиатора межклеточного взаимодействия клеток, осуществляющего контроль над дифференцировкой и поддержанием цитоскелета клеток и принимающего участие в воспалительных и репаративных процессах [6,16].

При изучении уровней ITGa4 и ITGB7 у детей с АД [2] было установлено, что концентрация ITGa4 резко повышалась при тяжелой степени заболевания, ITGB7 — при среднетяжелой и тяжелой степени. Анализ уровня интегринов в зависимости от возраста выявил отсутствие различий в уровне ITGa4, количество ITGB7 у детей возрастной группы от 3 до 6 лет было в 2,6 раза выше, чем у детей до 3-летнего возраста ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показателей интегринов и ITGB7 в зависимости от степени гидратации кожи выявил обратную корреляционную связь (с ITGa4 $K_{\text{кор}} = 0,53$, с ITGB7 $K_{\text{кор}} = 0,37$). Изучение микрорельефа кожи у детей с АД показало усиление кожного рисунка и избыточное шелушение при повышенном уровне интегринов [2].

Плазмациитоидные дендритные клетки (pDC) представляют собой уникальное подмножество дендритных клеток, специализирующихся на секретиции высоких уровней интерферонов типа I. pDC играют решающую роль в противовирусном иммунитете и участвуют в инициации и развитии многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний [73]. Это служит

основанием для обстоятельного изучения сдвигов экспрессии pDC у пациентов с АД, их месте и роли в патогенезе данной патологии.

В исследовании Wen et al. [72] изучалась активная экспрессия pDC и TLR7/9-MyD88-путь IRaKs при хронической экземе, который предполагает, что аномальное увеличение pDCs и аномальная активация передачи сигналов TLR вовлечены в патогенез и прогрессирование заболевания хронической экземы. Это исследование обеспечивает теоретические основы и новые направления для последующего изучения лечения хронической экземы.

Первоначальные данные о вовлеченности генетических механизмов в патогенез АД появились наряду с наблюдениями более высокой заболеваемости АД в семьях с атопией [46]. Отмечено, что дети родителей с аллергическими заболеваниями в анамнезе имеют больший риск развития АД [69]. В случае родителей, страдающих бронхиальной астмой, аллергическим ринитом или пищевой аллергией, риск развития АД у потомства в 1,5 раза выше. При наличии у одного из родителей АД риск развития АД у их детей возрастает в 3 раза, а у обоих родителей — в 5 раз [46]. При изучении заболеваемости среди монозиготных и дизиготных близнецов риск АД был определен на уровне 72–86% и 21–23% соответственно. Существует множество взаимодействующих генов, ответственных за патогенез заболевания, однако это не простое менделевское наследование. Гены также подвержены различным явлениям наследственности, таким как эпигенетические изменения, неполная пенетрантность генов и геномный импринтинг. В геномных исследованиях обнаружен 31 хромосомный локус, содержащий гены предрасположенности к АД [53]. Исследователями выделено несколько групп подобных генов: наиболее важными являются гены, кодирующие структурные и функциональные белки эпидермиса, и гены, кодирующие белки, регулирующие врожденный и приобретенный иммунный ответ. Генные мутации в первой группе приводят к нарушению барьерной функции эпидермиса. Наиболее популярной из этой группы является мутация гена филагтрина, считающаяся одним из основных генов АД. Ген филагтрина расположен в комплексе генов эпидермальной дифференцировки (EDC) на длинном плече хромосомы 1q21. EDC содержит 27 генов, 14 из которых экспрессируются во время финального процесса дифференцировки кератиноцитов и представляют собой преимущественно белки ороговевшей оболочки. Остальные 13 генов, расположенных в пределах EDC, являются генами, кодирующими белки, которые, вероятно, играют роль передатчиков сигналов в процессах дифференцировки кератиноцитов и других клеток и тканей [77].

В исследовании эпигеномной ассоциации у взрослых пациентов с АД выявлены значительные различия в метилировании ДНК, являющихся одним из наиболее распространенных эпигенетических механизмов, регулирующих генотипическое выражение [77]. Процесс метилирования

нацелен на богатые CpG (цитозин-фосфат-гуанозин) промоторные последовательности, указывающие направление и обеспечивающие процесс транскрипции. При этом, добавление других метильных групп снижает экспрессию гена [16, 77].

Современные методы диагностики АД

SCORAD (SCORing of atopic dermatitis) — это клинический инструмент, используемый для оценки распространенности и тяжести экзематозных поражений кожи при атопическом дерматите, что позволяет оценить как исходные данные, так и эффективность лечения; включает оценку охваченной площади поражения, интенсивности и выраженности субъективных симптомов.

Охват площади поражения. Для правильного определения баллов для расчета площади поражения (а) в процентах от всего тела используется “Правило 9”:

- голова и шея – 9%,
- верхние конечности – по 9% каждая,
- нижние конечности – по 18% каждая,
- передняя часть туловища – 18%,
- задняя часть туловища – 18%,
- гениталии – 1%.

Баллы за каждую зону суммируются, общая площадь равна «А», максимально возможное значение – 100%.

Интенсивность. Выбирается репрезентативная область экземы. В этой области интенсивность каждого из следующих признаков оценивается как отсутствие (0), легкая (1), умеренная (2) или тяжелая (3):

- покраснение,
- отек,
- сочащаяся/покрывающаяся коркой,
- царапины,
- утолщение кожи (лихенификация),
- сухость (оценивается в области, где нет воспаления).

Баллы интенсивности складываются вместе, чтобы получить «В» (максимум 18) [26].

Субъективные симптомы. Субъективные симптомы (зуд и бессонница) оцениваются пациентом или родственником по визуальной аналоговой шкале, где 0 – отсутствие зуда (или отсутствие бессонницы), а 10 – сильнейший зуд (или бессонница). Эти баллы суммируются, чтобы получить балл “С” (максимум 20).

Общий счет (суммарный балл) SCORAD для конкретного индивидуума составляет $A/5 + 7B/2 + C$ [27,32].

РОЕМ – ориентированная на пациента мера (выраженность) экземы. Также является инструментом клинической оценки. Шкала основана на оценке симптомов экземы пациентом. Максимальное количество баллов — 28, легкая экзема – от 3 до 7, умеренная экзема – от 8 до 16, тяжелая экзема – от 17 до 24, очень тяжелая – от 25 до 28 [59].

EASI (индекс площади и тяжести экземы). Окончательная оценка EASI представляет собой сумму 4 региональных баллов в диапазоне от 0 до 72. Оценка 0 указывает на явную экзему или ее отсутствие, от 0,1 до 1,0 – почти чистую форму, от 1,1 до 7 – легкое заболевание, от 7,1 до 21 – умеренное заболевание, от 21,1 до 50 – тяжелое заболевание, а более 51 указывает на очень тяжелое заболевание [76].

Числовая шкала оценки пикового зуда (Pruritus Numerical Rating Scale, NRS) была разработана и валидирована как единый показатель тяжести зуда, сообщаемый пациентом (PRO). Это инструмент, который пациенты используют для сообщения об интенсивности своего зуда в течение ежедневного опроса с помощью интерактивной системы голосового ответа. Пациентов просят оценить их общую (среднюю) и максимальную интенсивность зуда за последние 24 часа по шкале от 0 до 10 (0 = отсутствие зуда и 10 = самый сильный зуд, который только можно себе представить) [74].

DLQI (дерматологический индекс качества жизни) вычисляется посредством анкетирования при сложении баллов, полученных в ответ на каждый вопрос. При этом максимальный результат – 30, а минимальный – 0. Увеличение баллов напрямую коррелирует с ухудшением качества жизни (оценка выше 10) [58].

До недавнего времени оценка клинической ситуации и лечебная стратегия врачей-дерматологов во многом основывались на субъективно-наблюдательной интерпретации состояния кожи пациентов, оценке имеющихся патологических элементов, визуальной характеристике рельефа, что, несомненно, доказывало необходимость совершенствования и стандартизации методов диагностики и оценки состояния кожи и степени выраженности патологических изменений. Визуальная оценка кожи не учитывала особенности строения и архитектоники, отсутствовали методы объективной оценки состояния эпидермиса и собственно дермы. Кроме того, как показывает многолетний практический опыт, все эти тесты весьма субъективны и не соответствуют требованиям доказательной медицины.

Золотой стандарт дерматологии, метод патоморфологической оценки биоптатов кожи, позволил накопить обширную информацию как о качественных, так и о количественных характеристиках различных форм патологической трансформации структуры кожи при различных нозологиях. Однако применение последнего у пациентов с АЗ достаточно

ограничено в силу его сравнительно невысокой информативности и, как следствие, недостаточно оправданной инвазивности у данного контингента больных.

В настоящее время особую актуальность приобрела разработка и внедрение современных неинвазивных методов оценки состояния кожи, в том числе ее возрастных изменений: возможность динамического исследования, минимальные затраты используемых материалов, безопасность и быстрота получения. Кроме того, современное программное обеспечение позволяет обрабатывать результаты анализа кожи, предоставляя цифровые данные и сохраняя их. Эти преимущества, несомненно, позволяют использовать такие методы для решения ряда важных задач современной дерматологии [4].

Дерматоскопия (ДС) – поверхностная эпифлюоресцентная микроскопия – метод неинвазивной диагностики дерматозов, прежде всего пигментных образований, позволяющий оценить их морфологию, невидимую невооруженным глазом, за счет наилучшего визуального наблюдения за поверхностными структурами кожи [5, 11].

Корнеометрия основана на определении степени увлажненности кожи [1]. Корнеометрия — широко используемый метод прямой оценки гидратации рогового слоя. В работе корнеометра используется принцип емкостного конденсатора (изменение диэлектрических свойств кожи в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое). Кожа является диэлектрической средой, и изменение содержания воды в поверхностных слоях кожи приводит к изменению емкостных характеристик измерительной системы. Корнеометр имеет ряд неоспоримых преимуществ:

- глубина проникновения электрических волн очень мала, поэтому влажность измеряется на поверхности кожи в границах рогового слоя;
- малая продолжительность измерений (около 1 с) предотвращает возможную окклюзию, что влияет на точность измерений;
- исключается влияние емкости полых тканей;
- измерительный индикатор имеет малую массу и удобен в обращении;
- малые размеры измерительной головки прибора (диаметр 1 см) позволяют проводить измерения на разных участках тела.

Корнеометрия позволяет определить суммарное содержание воды в роговом слое, что дает возможность использования данного метода как для предварительной диагностики патологии кожи, так и для оценки эффективности мероприятий, направленных на повышение степени гидратации кожи.

Данный метод относится к полуколичественным методам, так как его результат выражается в условных единицах (баллах или корнеометрических единицах).

В частности, в шкале корнеометра «Monaderm Combined Unit CM825/SM 815/ CT 580» (Courage Khazaka) имеется шкала от 0 до 120 единиц, объем ниже 30 баллов характеризует очень сухую кожу, от 30 до 45 баллов – сухую кожу, а выше 45 баллов – умеренно увлажненную кожу. Установлено, что как температура, так и относительная влажность существенно влияют на показания корнеометрии [36].

Вапориметрия (теваметрия). Состояние влажности кожи напрямую связано с состоянием гидролипидной мантии и липидного барьера рогового слоя, определяющим интенсивность испарения. Таким образом, вапориметрия (метод оценки индекса трансэпидермальной потери жидкости) косвенно отражает уровень гидратации. Этот метод основан на измерении давления жидкостных паров на поверхности кожи. Сигнал поступает на цифровой анализатор, который подсчитывает, количество жидкости, испаренной за единицу времени. Индекс ТЭПВ измеряется в г/м/ч и часто используется в фармацевтических исследованиях, поскольку он отражает барьерные свойства рогового слоя [15,16].

Повышение индекса ТЭПВ выше нормы свидетельствует о повреждении/ослаблении барьерных свойств. Снижение индекса ТЭПВ наблюдается в тех случаях, когда на поверхности кожи имеется окклюзионный слой, препятствующий испарению воды. Целесообразно сочетать вапориметрию с корнеометрией и себометрией. Как правило, при повышении гидратации наблюдается незначительное увеличение ТЭПВ.

Также наблюдается корреляция между различной концентрацией повреждающего химического агента (кислоты) и степенью изменения показателей ТЭПВ и корнеометрии. Кроме того, подтверждена корреляция индекса ТЭПВ и, что более важно, показателей корнеометрии с тяжестью некоторых кожных заболеваний, например, АД [78]. При влиянии условий окружающей среды (температуры воздуха и относительной влажности) на изменение ТЭПВ обнаружена сильная связь между показателем ТЭПВ и температурой и слабая связь между показателем ТЭПВ и влажностью воздуха. Проведенные исследования выявили также зависимость влажности кожи лица и рук от изменения влажности и температуры воздуха в весенне-летний период [78].

Исследованиями Зайнуллин О.Н. и соавт. [2] выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем интегринов в сыворотке крови и степенью увлажненности кожи. Это подтверждает, что строение рогового слоя эпидермиса, в котором большую роль играют интегрины, предотвращает ТЭПВ [2,36].

Измерения уровня pH проводятся с помощью стеклянных электродов. Внутренний буфер (ртутно-каломельный Hg/Hg₂ CL₂ или хлорид

серебра Ag/AgCL) заливают в стеклянный электрод. Внутренний буфер отделен от исследуемого раствора стеклянной мембраной и несет потенциал внутренней стороны буферной мембраны (внутренним является потенциал одного из металлов). Так называемый индифферентный электрод несет потенциал внешней стороны мембраны, соприкасающейся с испытуемым раствором. Индифферентный электрод предварительно заполнен электролитом и снабжен диафрагмой, через которую проходят ионы между исследуемым раствором и внутренним буфером. Указанная диафрагма препятствует смешиванию этих растворов. При подключении электрической цепи между электродами к вольтметру, производится измерение разности потенциалов, зависящей от значения pH испытуемого раствора. Трансэпидермальная потеря влаги и выделение кожей электролитов обосновывает целесообразность измерения pH на поверхности кожи. В норме кожа имеет слабокислый pH 4,5-5,5 [2,78].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это устройство визуализации в реальном времени, которое преобразует клиническую диагностику в дерматологию. ОКТ — это метод визуализации, в котором используется свет или лазер для получения изображения кожи, близкого к гистологической архитектуре. Эти двухмерные ОКТ-изображения могут обеспечить качественную и количественную оценку уровня коллагена в коже. Эта оценка коллагена позволяет дерматологам использовать ОКТ в качестве биомаркера визуализации для неинвазивной диагностики и оценки заболеваний, характеризующихся фиброзом кожи, вместо инвазивной биопсии кожи. Несмотря на нынешние ограничения, ОКТ-визуализация для оценки фиброза кожи все еще находится на стадии становления и развивается параллельно развитию и совершенствованию ультразвука за последние 30 лет. Использование ОКТ-оценки коллагена в качестве неинвазивного визуализирующего биомаркера фиброза кожи не только улучшит клиническую дерматологию, но и облегчит исследования, которые могут привести к новому пониманию физиологии, патологии и лечения фиброза кожи [47].

Современные методы терапии АД

Антигистаминные препараты. В основном H1-антигистаминные препараты, применяемые как местно, так и системно, относятся к наиболее широко используемым при лечении АД. Системно применяемые антигистаминные препараты обычно принимают перорально или вводят внутривенно, в то время как местную терапию применяют на глазах, в носу или на коже. Системные антигистаминные препараты чаще всего используются в сезон пыльцы (сенная лихорадка, астма) или круглогодично, например, при аллергии на домашнюю пыль и шерсть животных. Кроме того, крапивница является основным показанием к применению антигистаминных препаратов H1, в том числе в качестве длительного лечения. Хотя H1-антигистаминные препараты не лицензированы конкретно для

лечения зуда, они часто используются при этих заболеваниях. Однако, поскольку при многих заболеваниях с зудом и почесухой гистаминовые рецепторы не играют решающей роли в патогенезе зуда, они проявляют ограниченную эффективность. В двух масштабных исследованиях не было выявлено каких-либо значительных противозудных эффектов лечения антигистаминными препаратами H1 при атопической экземе в виде монотерапии или в комбинации, например, с местной терапией глюкокортикостероидами. Ретроспективная серия случаев так называемой антигистаминной терапии высокими дозами неседативных антигистаминных препаратов была эффективной при лечении хронического зуда [25].

Антигистаминные препараты широко используются для лечения АД. При этом нет доказательств высокого уровня, позволяющих предположить, что неседативные антигистаминные препараты уменьшают зуд у пациентов с АД или что седативные антигистаминные препараты помогают контролировать симптомы атопического дерматита (за исключением сопутствующих заболеваний АД, таких как аллергический ринит) [55].

Хронический зуд (длительностью ≥ 6 недель) поражает около 91% пациентов, страдающих АД. Зуд часто сопровождается такими ощущениями, как боль, жжение, покалывание и жар, что приводит к высокой нагрузке на пораженных пациентов; сон и качество жизни могут быть серьезно нарушены. [25,49] Поэтому важным элементом лечения АД также является достижение достаточного контроля над зудом. В дополнение к интенсивно используемым смягчающим средствам доказали свою эффективность кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина. В случае экземы, поражающей большую часть площади поверхности тела (ППТ), фототерапия может способствовать заживлению экземы и облегчению атопического зуда. Что касается системной терапии, некоторые одобренные биологические препараты (дупилумаб, тралокинумаб) и малые молекулы (барицитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб) приводят к быстрому уменьшению зуда, препятствуя передаче сигнала провоспалительных цитокинов. В то время как ингибиторы янус-киназы изначально приводят к более быстрому облегчению зуда, чем биологические препараты, противозудная эффективность биологических препаратов и ингибиторов янус-киназы, по-видимому, одинакова при длительном применении.

Рядом исследователей [25,49] была поставлена цель определить восприятие родителями полезности антигистаминных препаратов для уменьшения зуда у детей, вызванного атопическим дерматитом. Шестьдесят три процента опрошенных родителей ответили, что антигистаминные препараты помогают детям справиться с АД и только 5% не нашли облегчения зуда. Большинство ответивших были родителями сравнительно младших пациентов (возраст 2-10 лет) с сенсibilизацией иммуноглобулином E и АД более года. При этом 68,5% родителей не сообщили

о нарушении сна из-за зуда, и почти такое же количество детей принимали исключительно антигистаминные препараты первого или второго поколения. Чем больше антигистаминные препараты воспринимались как облегчающие зуд, тем чаще они использовались ($p = 0,209$, $p = 0,025$) и приносили большее облегчение, по сравнению с другими препаратами ($p = -0,336$, $p < 0,001$). При сравнении родители оценили антигистаминные препараты так же эффективно, как и местные кортикостероиды. Таким образом, в результате проведенного исследования стало ясно, что родители детей с АД находят, что антигистаминные препараты являются важной частью лечения АД [25,49].

Как известно, зуд снижает качество жизни и усугубляет кожные симптомы из-за расчесов. При этом зуд не только способствует прогрессированию заболевания, но и вызывает такие осложнения, как кожные инфекции и глазные симптомы. Поэтому контроль зуда очень важен в терапевтическом лечении. В дополнение к хорошо известному гистамину недавно сообщалось, что ИЛ-31, ИЛ-4 и ИЛ-13 являются факторами, вызывающими зуд. Зуд также может быть вызван факторами, отличными от этих гистаминов, однако мы не знаем, в какой степени они участвуют в каждом заболевании. Кроме того, степень участия, вероятно, варьируется среди людей. Fukusawa et al. [34] провели исследование имеющихся в современной литературе данных о перспективах применения лиганд-рецептора, описание динамики рецепторов, связанных с G-белком, их роль в качестве предвзятых агонистов, обратных агонистов, проактивной антигистаминной терапии и выбора лекарств с учетом нарушения работоспособности и противозудному эффекту [34].

Кортикостероиды (КС). Пероральные кортикостероиды не являются оптимальным методом лечения эритродермического АД, так как их длительное применение при АД связано с усилением инфекции, атрофией кожи, нарушением сна и высокой вероятностью рецидива заболевания [20]. Показано также, что нанесение местных КС на все тело нецелесообразно. Кроме того, существует повышенный риск токсических эффектов при чрескожной абсорбции у пациентов с эритродермическим атопическим дерматитом из-за тяжелого нарушения кожного барьера [21]. На сегодняшний день для лечения тяжелого атопического дерматита, рефрактерного к местной терапии, активно применяются системные нестероидные иммунодепрессанты (такие как циклоспорин, метотрексат, микофенолата мофетил и азатиоприн). Авторами многочисленных исследований эффективности данной группы препаратов из крупных рандомизированных клинических испытаний не получено надежных доказательств их безопасности и эффективности. Кроме того, исследователи не рекомендуют долгосрочное лечение [19, 29,38,60, 75].

Исследованиями Roekevisch E. et al.[58] показано, что пациенты, пролеченные системные нестероидными иммунодепрессантами широкого

спектра, чаще других сталкиваются с проблемами рецидивов и существенных побочных эффектов. На основании данных, полученных в результате этого исследования, также высказано предположение о том, что частая госпитализация пациентов с эритродермическим АД может увеличить риск внутрибольничной инфекции и финансовое бремя здравоохранения.

В публикации Славянской Т.А. [7] сообщается о рандомизированном исследовании по изучению роли КДП в инициации АД и оценки его клинических проявлений, в которое были включены 20 взрослых пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами АД. В группе больных с активным лечением проводились специальные мероприятия, препятствующие проникновению КДП, но контрольная группа его не получала. Тяжесть заболевания оценивали каждые 2 месяца в течение года по установленной системе SCORAD, эозинофильному катионному белку (ЭКБ) в сыворотке по данным ИФА и количественному применению топических стероидов. Кроме того, еженедельно по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) сами больные оценивали суточный зуд и зуд, вызывающий бессонницу. У части пациентов основной группы отмечалось уменьшение зуда, вызывающего бессонницу, однако статистически значимых различий между группами выявлено не было. У взрослых пациентов с АД показано, что снижение воздействия КДП в течение года улучшает некоторые клинические симптомы заболевания, но при этом не снижает активности заболевания. Это исследование подтвердило важную роль КДП в развитии и поддержании симптомов АД. В то же время КДП и другие аэроаллергены успешно используются как потенциальный профилактический и терапевтический вариант АИТ при лечении больных АД [33]. Некоторыми исследователями наблюдалось значительное увеличение симптомов экземы в обеих различных группах после исследования фазы IIb ISAAC. Кроме того, симптомы экземы были связаны с температурой, относительной влажностью, астмой, симптомами сенной лихорадки, применением парацетамола и антибиотиков [33].

Эффективность подкожной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). В специальной научной литературе опубликовано значительное количество данных о рандомизированных исследованиях по применению АСИТ для лечения детей и взрослых с АД начиная с 1970-х годов. Большинство результатов свидетельствует о значительном улучшении состояния пациентов и достоверных различиях результатов в группах пациентов с применением АСИТ по сравнению с получавшими плацебо [65].

Глубокое понимание иммунологических нарушений, способствующих патогенезу АД, обусловило повышенный интерес к применению АСИТ при этом заболевании.

Silny et al. [61] представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования пациентов с АД. Для оценки эффектив-

ности подкожной иммунотерапии (ПКИТ) при АД использовали как клинические, так и иммунологические критерии. В течение 12 мес. 20 пациентам в возрасте от 5 до 40 лет с АД и сенсibilизацией к КДП или аллергенам пыльцы трав была проведена ПКИТ препаратами аллергенов, адсорбированных гидроксидом алюминия. Клиническую эффективность лечения (степень и выраженность воспаления кожи у больных АД на фоне зуда и нарушения сна) оценивали по индексу W-a3C. Иммунологические показатели включали исследование уровней общего и специфического IgE в сыворотке крови, ECP, SiL-2R, IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-10. Показано, что через 12 мес. терапии в группе больных, подвергнутых ПКИТ, отмечено достоверное улучшение клинических показателей по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Уровень сывороточного специфического IgE в группе ПКИТ имел тренд к снижению, а в группе плацебо – к повышению. Концентрация иммунологических параметров сыворотки, включая ECP, SiL-2R, IFN- γ , IL-4, IL-5 и IL-10 до и после лечения, не показала существенной разницы. Значительное улучшение клинических проявлений, а также достоверное снижение уровня специфических IgE, служит основанием для заключения об эффективности ПКИТ при лечении IgE-опосредованного АД.

Славянская Т.А. и соавт. [7] провели общеклиническое, клиническое, алергоиммунологическое обследование (АИО) пациентов с АД, направленное на обнаружение клинико-лабораторных признаков алерген-индуцированного воспаления и разработку тактики лечения детей с различными формами АД.

Обследование пациентов осуществлялось до и после проведения разработанных комплексных программ АСИТ. Проведенные исследования позволили установить, что для разработки эффективной индивидуальной КИТ важное значение имеет не только определение уровня специфических IgE к причинно-значимым антигенам, но и установление имеющихся иммунных нарушений с целью их последующей коррекции. Применение авторами ликопида приводило к уменьшению присоединения вторичной инфекции у детей со среднетяжелой формой АД, а также к модификации структуры обострений АД в сторону преобладания легких. Кроме того, использование КИТ, сочетающей в себе применение ПКИТ и ИМ на фоне АД, позволило форсировать проведение ПКИТ, что способствовало повышению клинической эффективности лечения в группе детей, имеющих комбинированную форму IgE-опосредованного АД. В группе детей с АД, получавших не менее 3 лет КИТ, регистрировали значительное снижение индекса SCORAD, уменьшение числа обострений при отсутствии нарастания явлений АД и стационарной помощи, улучшение качества жизни, а также долгосрочный эффект от лечения (период наблюдения более 5 лет) [17, 33].

Модифицированная увлажняющая терапия. Следующей важной вехой на пути усовершенствования методов коррекции атопического дерматита явилось применение средств для увлажнения кожи у пациентов с атопическим дерматитом.

Татаурщикова Н.С. и др. [9] оценили эффективность и безопасность крема адмера в качестве дерматокосметологического ухода у пациентов с АД. Выявлено, что этот крем имеет высокий профиль безопасности, приятен в применении и может быть рекомендован для длительного применения у больных АД.

В основе всех действующих рекомендаций по терапии АД, независимо от степени тяжести и характера течения, лежит использование эмолентов. Их активное применение позволяет восстановить водно-липидную мантию кожи, снизить активность воспаления, создать условия для полноценного функционирования нормальной микробиоты. На сегодняшний день фармакологическая промышленность обеспечивает рынок инновационными эмолентами с филаггрином 5%, модулятором синтеза собственного белка филагтрина. Входящие в состав крема керамид РС 104, ниацинамид, 18-бета-глицирретиновая кислота, глицерол, натуральные масла (ши, манго, какао, алоэ) оказывают дополнительные эффекты, интенсивно увлажняя, восстанавливая эпидермальный барьер, а также оказывая мягкий противовоспалительный эффект [9,23].

Механизм действия филаггрина направлен на ферменты АТФ-азы, участвующие в дефосфорилировании профилагтрина, что стимулирует образование филагтрина. Филаггрина увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя гликопротеина, богатого гистидином. Этот белок взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает увлажнение ее поверхности. Ниацинамид повышает уровень керамидов, активируя их ферменты, в частности сфинголипидов серин-пальмитоил-трансферазы, 18-бета-глицирретиновая кислота обладает противовоспалительным, противовирусным свойствами, что способствует снижению активности воспаления [3].

Такие известные в дерматологии ингредиенты, как масла ши, манго, какао и алоэ, являются природными соединениями и препятствуют потере влаги, обладают смягчающим свойством [3]. Подобные препараты, не содержащие парабенов, красителей, минеральных масел и спирта, вызывающих раздражение кожи, проходят дерматологический контроль и одобряются к применению для чувствительной кожи с первых дней жизни [9,17].

Множественными исследованиями подтверждена роль фототерапии в лечении АД. Снижение активности воспалительных медиаторов в коже, выраженности клинической картины в острый период, а также продление

ремиссий признаны важным эффектом включения фототерапии в комплексное лечение пациентов с АД [60].

Синтетические моноклональные антитела. Особое место в терапии АД занимает ряд препаратов, созданных по принципу синтетических моноклональных антител [16,18,19,23,59,63,64]. В литературе имеется множество исследований, свидетельствующих о быстром и устойчивом улучшении признаков и симптомов АД у пациентов, принимающих дупилумаб в качестве монотерапии и в сочетании с КС. При этом, на фоне приема препарата у пациентов с АД авторы наблюдали эффект улучшения качества жизни, сопровождающееся снижением уровня ключевых биомаркеров в сыворотке [16,60].

Для стандартизированного контроля исследований эффективности и безопасности дупилумаба Европейский Союз, страны с эталонным рынком Европейского Союза и Япония использовали процедуру последовательного контроля общей частоты ошибок типа I на уровне 0,05 для двух первичных и вторичных конечных точек. Для каждого режима дозирования применялся метод объединения пересечений к ко-первичным конечным точкам, что требовало статистических данных. Значимость обеих сопутствующих конечных точек на двустороннем уровне была 0,025. Если обе конечные точки были значимыми, вторичные конечные точки тестировались в соответствии с теми же иерархическими процедурами тестирования. В исследованиях SOLO и LIBERTY AD CHRONOS проводился первичный анализ эффективности с помощью критерия Кокрана-Мантеля-Хензеля, скорректированного по стратам рандомизации (регион, болезнь, точность). При этом в качестве стратов рандомизации использовались тяжесть заболевания и предшествующее использование кортикостероидной терапии. В исследование были также включены анализы чувствительности, в которых использовались альтернативные методы учета отсутствующих данных (последнее наблюдение переносилось вперед) и все данные о пациенте. Проведенные испытания показали, что дупилумаб, в сочетании со стандартной терапией кортикостероидами для местного применения в течение 1 года, улучшал признаки и симптомы АД при приемлемой безопасности [18].

В ретроспективном анализе 6 рандомизированных клинических исследований, проведенных Amy S. et al. [14], лечение дупилумабом приводило к быстрому, устойчивому улучшению признаков и симптомов АД с приемлемой безопасностью как у пациентов с эритродермическим АД, так и в общей популяции пациентов, участвовавших в испытаниях.

Анализ приведенных выше данных, опубликованных за последние 15 лет в русско- и англоязычной специальной литературе, позволяет прийти к заключению о необходимости разработки более четкого и эффективного алгоритма диагностики и ведения АД в зависимости от конкретного механизма его развития, спектра доминирующих клини-

ческих проявлений, а также морфофункциональных параметров кожи. При этом внедрение морфофункциональных исследований эпидермиса и собственно дермы в алгоритм диагностики состояния пациентов с атопическим дерматитом станет, по нашему мнению, одной из наиболее краеугольных вех на пути повышения эффективности менеджмента данного контингента больных.

Поступила 04.07.23

Ատոպիկ դերմատիտի պաթոգենեզը, ախտորոշումը և բուժումը. Ժամանակակից պատկերացումներ

Ք.Ռ.Զամայան

Այս հոդվածում մենք ընդհանրացրել ենք ատոպիկ դերմատիտի (ԱԴ) պաթոգենեզի, ախտորոշման և բուժման մեթոդների վերաբերյալ մեզ հասանելի տուներեն և անգլերեն գրականության տվյալները: Վերլուծվել է 78 աղբյուր (11-ը՝ տուներեն, 67-ը՝ անգլերեն), որոնք 90%-ով հրապարակվել են վերջին 15 տարիների ընթացքում: Աղբյուրների ընտրությունը կատարվել է անցկացված ուսումնասիրությունների առարկաների՝ ԱԴ-ի նշված ասպեկտների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումներին համապատասխանության սկզբունքով:

Վերջին ուսումնասիրությունների համաձայն՝ ատոպիկ դերմատիտի զարգացման կարևորագույն պաթոգենետիկ մեխանիզմներն են երկարատև բորբոքումը (էպիդերմիսի տարածումով և ինվերսիայով, ինչպես նաև մաշկի անոթների լայնացումով հանդերձ), գենետիկական նախատրամադրվածությունը (մասնավորապես ֆիլագգրինի գենի մուտացիաները), ալերգենների տարբեր տեսակների ներթափանցումը, ներառյալ աերոալերգենները և այլն:

Որպես հավելում նախկինում գործող կլինիկական ախտանիշների գնահատման պացիենտակենտրոն սանդղակների, ատոպիկ դերմատիտի ախտորոշման մեթոդների ներկայիս զինանոցը վերջին տարիներին համալրվել է ոչ ինվազիվ գործիքային մեթոդներով, որոնք նպաստում են ավելի օբյեկտիվ տարբերակիչ ախտորոշմանը, կլինիկական ախտանիշների ծանրության գնահատմանն ու բուժման արդյունավետությանը:

ԱԴ-ի բուժման մեթոդները երկար էվոլյուցիոն ճանապարհ են անցել՝ հակահիստամիններից, որոնք մինչ օրս չեն կորցրել իրենց արդիականությունը, մինչև մոնոկլոնալ հակամարմիններ, որոնք իրավամբ զբաղեցնում են ատոպիկ դերմատիտի կլինիկական դրսևորումները շտկելու մոտեցումների ցանկում ամենակարևոր տեղերից մեկը: Հատկապես ուշագրավ են դեղամիջոցների մշակված օպտիմալ համակցությունները, որոնք ուղղված են ԱԴ-ի ախտանիշների դադարեցմանը: Այս հոդվածում ներկայացված են նաև գրականության համակարգված ակնարկներ (systematic review), որոշակի դեղա-

միջոցների և դրանց համակցությունների իրագործելիության և անվտանգության ուսումնասիրության արդյունքները:

Վերոնշյալ տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ օգտագործելով ախտորոշման և բուժման ժամանակակից մեթոդները՝ անհրաժեշտ է մշակել ատոպիկ դերմատիտի ախտորոշման և վարման ավելի հստակ, ամփոփ և արդյունավետ ալգորիթմ՝ կախված ԱԴ-ի զարգացման կոնկրետ մեխանիզմից, գերիշխող կլինիկական դրսևորումներից, ինչպես նաև մաշկի մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ պարամետրերից: Մինևույն ժամանակ էպիդերմիսի և բուն մաշկի համապատասխան մորֆոֆունկցիոնալ ուսումնասիրությունների ներմուծումը ատոպիկ դերմատիտով հիվանդների վիճակի ախտորոշման ալգորիթմ, մեր կարծիքով, կդառնա ամենաառանցքային անկյունաքարերից մեկը այդ հիվանդների վարման արդյունավետության բարձրացման ճանապարհին:

Modern Concepts on Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Atopic Dermatitis

K.R. Jamalyan

In this paper, we have summarized the available data in the Russian and English literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment methods of atopic dermatitis (AD). 78 sources were analyzed (11 in Russian and 67 in English), 90% of which were published in the last 15 years. The selection was made according to the principle of compliance of the subjects of the conducted studies with modern ideas about the indicated aspects of this pathology.

According to recent studies, the most important pathogenic mechanisms for the development of atopic dermatitis (AD) are long-term persistent inflammation (with epidermal proliferation, epidermal inversion, and skin vasodilation), genetic predisposition, genetic (particularly, phylaggrin [filament aggregating protein] gene mutations), penetration of various types of allergens, including aeroallergens.

The arsenal of methods for diagnosing atopic dermatitis, previously represented mainly by patient-oriented scales for assessing clinical symptoms, has been supplemented in recent years with various non-invasive instrumental methods, which contributes to a more objective differentiation diagnosis and assessment of the severity of clinical symptoms and the effectiveness of treatment.

Methods for the treatment of AD have come a long evolutionary path from antihistamines, which have not lost their relevance up today, to monoclonal antibodies, which rightfully occupied the most important niche in the register of approaches to correcting the clinical manifestations of atopic dermatitis. Of particular note are the developed optimal combinations of drugs aimed at stopping the symptoms of AD. This paper also presents systematic reviews of the literature - the results of studying the feasibility and safety of certain drugs and their combinations.

The analysis of the above data allows us to conclude that it is necessary to develop a clearer and more efficient (improvement) algorithm for the diagnosis and management of atopic dermatitis, depending on the specific mechanism of its development, the spectrum of dominant clinical manifestations, as well as the morphological and functional parameters of the skin. At the same time, the introduction

of morphofunctional studies of the epidermis and the dermis proper into the algorithm for diagnosing the condition of patients with AD will, in our opinion, become one of the most key milestones on the way to improving the management efficiency of this contingent of patients.

Литература

1. *Барина О.А., Галлямова Ю.А.* Морфофункциональное исследование кожи лица женщин. Рос. журнал кожных и венерических болезней, 2012, 6, с.62.
2. *Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Душина К.Ю., Ганковская Л.В.* Исследование уровня интегринов ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом. Клин. дерматология и венерология. 2020, 19(6), с.817-822 DOI: 10.17116/klinderma202019061817
3. *Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В. и др.* Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии, 2021, 97(5), с.52–65. DOI: 10.25208/vdv1255.
4. *Золотенкова Г. В., Морозов Ю. Е., Ткаченко С. Б., Пиголкин Ю. И.* Возрастные изменения структурно-функциональных показателей кожи. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта, 2014, вып. 1, с. 132—139.
5. *Джор Р., Соьер Х., Ардженциано Дж., Хофманн-Велленхоф Р., Скальвенци М.* Дерматоскопия, М, 2010.
6. *Рычагов Г.П., Гинюк В.А.* Патогенез раневого процесса. Хирургия. Восточная Европа. 2013, 3(07), с.139-151.
7. *Славянская Т.А., Деркач В.В.* Тактика лечения детей с различными иммунопатогенетическими фенотипами атопического дерматита. Научно-практический журнал «Вестник» последипломного медицинского образования, 2015, 3, с. 24-31.
8. *Смирнова М.О., Окунева Т.С., Ружижская Е.А., Потапова О.Н., Погосий Н.Н., Памтура А.Н.* Клиническая значимость определения уровня эозинофильного катионного протеина у детей с атопическим дерматитом. Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 2010, 4, с.94-97.
9. *Татаурцикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С.* Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022, 6(2), с.72-78. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78.
10. *Фассахов Р.С., Тюрин Ю.А., Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Ризванов А.А., Шарифуллина А.А.* Полиморфизм toll-подобных клеточных рецепторов TLR2 и TLR4 и уровень цитокинов у больных атопическим дерматитом. Рос. аллергический журнал. 2017, 14, 1, с.151-152.
11. *Юсова Ж.Ю.* Инволюционные изменения кожи: классификация и ультразвуковые изменения. Перспективы развития современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Воронеж, 2014, с. 170.
12. Admera cream leaflet. Cream for the care of dry and sensitive body skin for children 0+ and adults. (Electronic resource.) URL: <https://admera.ru/media/docs/instruction.pdf>.
13. *Ali S., Yosipovitch G.* Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. Acta Derm Venerol. 2013;93(3):26–27. DOI: 10.2340/00015555-1531.].
14. *Amy S. Paller, MD; Jonathan I. Silverberg, MD, PhD; etc* Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Erythrodermic Atopic Dermatitis A Post Hoc Analysis of 6 Randomized Clinical Trials *JAMA Dermatol.*, 2023, 159(3):255-12. doi:10.1001/jama-dermatol.2022.6192.
15. *Austad SS, Athalye L.* Exfoliative dermatitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2021.
16. *Avdonkina N., Slavyanskaya T., Baldueva I., Salnikova S.* Features of cultivation of cells of urothelial carcinoma. Allergy, Asthma & Immunopharmacology: Innovate

- Technologies. Ed. By R. Sepiashvili, Filodiritto International Proceedings. 2016, pp. 291-301.
17. Baviera G., Leoni M. C., Capra L. et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int.*, 2014, 2014:436921. DOI: 10.1155/2014/436921.
 18. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M. et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017 Jun 10, 389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
 19. de Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith CH., Reich K., Cork M., Radin A. et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.*, 2017.
 20. Brunner PM., Suárez-Fariñas M., He H. et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.*, 2017, 7(1):8707. doi:10.1038/s41598-017-09207-z.
 21. CADTH common drug review. CADTH Clinical Review Report DUPILUMAB (DUPIXENT) (Sanofi-Aventis Canada Inc.) Indication: Moderate-to-severe atopic dermatitis (AD), 2018.
 22. Cao H., Liu Z *Mol Biol Rep.*, 2020 Aug, 47(8):6239-6246. doi: 10.1007/s11033-020-05613-1. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32803501 Review.
 23. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*, 2019, 29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501.
 24. Chan LN., Magyari A., Ye M., Al-Alusi NA., Langan SM., Margolis D. et al., 2021, The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS ONE* 16(10): e0258219. [https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0258219](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258219).
 25. Chawla V., Hogan MB., Moonie S., Fenwick GL., Hooft A., Wilson NW. Parental perception of efficacy of antihistamines for pruritus in pediatric atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.*, 2016 Mar-Apr, 37(2):157-63. doi: 10.2500/aap.2016.37.3927. PMID: 26932173.
 26. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 1993, 186(1):23-31. doi: 10.1159/000247298.
 27. Coutanceau C., Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology*, 2014, 229:248-55.
 28. 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 Mar, 127(3):773-86.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
 29. Deleuran M., Marcoux D., Bruin-Weller MS. et al. Dupilumab provides significant clinical benefit in a phase 3 trial in adolescents with uncontrolled atopic dermatitis irrespective of prior systemic immunosuppressant use. *Acta Derm Venereol.*, 2021, 101(7):adv00504. doi:10.2340/00015555-3848.
 30. D'Erme AM., Romanelli M., Chiricozzi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.*, 2017 May 15, 11:1473-1480. doi: 10.2147/DDDT.S113192. PMID: 28553077; PMCID: PMC5439982.
 31. Ellis S. R., Nguyen M., Vaughn A. R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*, 2019, 7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
 32. Faye O., Meledie N'Djong A. P., Diadie S., Coniquet S., Niamba P. A., Atadokpede F., Yao Yoboue P., Thierno Dieng M., Zkik A., Castagne C., Zumaglini F., Delarue A.

- Validation of the Patient-Oriented SCORing for Atopic Dermatitis tool for black skin. JEADV, 2020, v.34, Issue 4, pp. 659-906, e159-e209, <https://doi.org/10.1111/jdv.15999>.
33. Frati F., Ridolo E., Fuiano N., Barberi S., Dell'Albani I., Landi M., Ricciardi L., Scala G., Incorvaia C. Safety of sublingual immunotherapy in children. *Expert Opin Drug Saf.*, 2014, 13(7):947–53.
 34. Fukasawa T., Yoshizaki-Ogawa A., Enomoto A., Miyagawa K., Sato S., Yoshizaki A. Pharmacotherapy of Itch-Antihistamines and Histamine Receptors as G Protein-Coupled Receptors. *Int J Mol Sci.*, 2022 Jun 13, 23(12):6579. doi: 10.3390/ijms23126579. PMID: 35743023; PMCID: PMC9223628.
 35. Griffiths C., de Bruin-Weller M., Deleuran M. et al. Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and prior use of systemic non-steroidal immunosuppressants: analysis of four phase 3 trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11(4): 1357-1372. doi:10.1007/s13555-021-00558-0.
 36. Glickman JW., Han J., Garcet S., Krueger JG., Pavel AB., Guttman-Yassky E. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020, 8(10):3622-3625. doi:10.1016/j.jaip.2020.07. 015.
 37. Gonzalez T., Biagini Myers J. M., Herr A. B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2017, 17(12):81. DOI: 10.1007/s11882-017-0750-x.
 38. Griffiths CEM, Barker J., Bleiker TO., Chalmers R., Creamer D., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. John Wiley & Sons, 2016.
 39. Harper-Kirksey K. Erythroderma. In: Rose E, ed. *Life-Threatening Rashes*. Springer, 2018, 265-277. doi:10.1007/978-3-319-75623-3_19.
 40. He A., Feldman SR., Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.*, 2018 Jul, 79(1):92-96. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.077.
 41. Hongwei H., Roan F., Ziegler F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.*, 2017, 278(1):116–130. DOI: 10.1111/immr.12546.
 42. Jorge MFS., Sousa TD., Pollo CF., Paiva BSR., Ianhez M., Boza JC., Meneguim S., Schmitt JV., Nunes DH., Lastoria JC., Miot HA. Dimensionality and psychometric analysis of DLQI in a Brazilian population. *Health Qual Life Outcomes.*, 2020 Aug 5, 18(1):268. doi: 10.1186/s12955-020-01523-9. PMID: 32758227; PMCID: PMC7409396].
 43. Kim DW., Park JY., Na GY., Lee SJ., Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.*, 2006 Jun, v. 45, № 6, pp. 698–701.
 44. Lee JY., Kim M., Yang HK. et al. Reliability and validity of the Atopic Dermatitis Symptom Score (ADSS). *Pediatr Allergy Immunol.*, 2018, 29:290-5.
 45. Li J., Zheng HY. Erythroderma: a clinical and prognostic study. *Dermatology*, 2012, 225(2):154-162. doi:10.1159/000342365.
 46. Løset M., Brown S. J., Saunes M., Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology*, 2019, 235, 355–364. [CrossRef].
 47. de Lusignan S., Alexander H., Broderick C., Dennis J., McGovern A., Feeney C., Flohr C. The epidemiology of eczema in children and adults in England: A population-based study using primary care data. *Clin Exp Allergy*, 2021 Mar, 51(3):471-482. doi: 10.1111/cea.13784.
 48. Mistry N., Gupta A., Alavi A., Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care*, 2015, 28(5):228-236. doi:10.1097/01.ASW.0000463573.40637.73.
 49. Mu Z., Zhang J. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, 1253, 107–140. [CrossRef] [PubMed].
 50. Müller S., Witte F., Ständer S. Pruritus bei atopischer Dermatitis – vergleichende Bewertung neuer Therapieansätze [Pruritus in atopic dermatitis-comparative evaluation

- of novel treatment approaches]. *Dermatologie (Heidelb)*, 2022 Jul, 73(7):538-549. German. doi: 10.1007/s00105-022-05011-7.
51. Murphy AJ., Macdonald LE., Stevens S. et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(14):5153-5158. doi:10.1073/pnas.1324022111A.
 52. Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosário N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Van Bever H., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.*, 2014, 7(1):6., 27.
 53. Nodake Y., Matsumoto S., Miura R. et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci.*, 2015, 79(2):119-126. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.001.
 54. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.*, 2015, 66 Suppl 1:8-16. DOI: 10.1159/000370220.
 55. Paternoster L., Standl M., Waage J., Baurecht H., Hotze M., Strachan D. P., Curtin J. A., Bønnelykke K., Tian C., Takahashi A. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2015, 47, 1449-1456. [CrossRef].
 56. Perkin M. R., Craven J., Logan K. et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2016, 138(2):509-516. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.031.
 57. Pols DH., Wartna JB., Moed H., van Alphen EI., Bohnen AM., Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review *Scand J Prim Health Care*, 2016 Jun, 34(2):143-50. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27010253.
 58. Roekevisch E., Spuls PI., Kuester D., Limpens J., Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.*, 2014, 133(2):429-438. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.049.
 59. Sibbald, Drucker A.M. Patient burden of atopic dermatitis, *Dermatol. Clin.* 35, 2017, 303-316.
 60. Sidbury R., Davis DM., Cohen DE., Cordoro KM., Berger TG., Bergman JN. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol [Internet]*, 2014 Aug, [cited 2018 Jan 25], 71(2):327-49.
 61. Silny W., Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis-results of double blind placebo controlled study. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2006, 21(126):558-65. 88.
 62. Silverberg JJ. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.*, 2017 Jul, 35(3):283-289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28577797 Review.
 63. Simpson E. L., T. Bieber, E. Guttman-Yassky, L.A. Beck, A. Blauvelt, M.J. Cork, J.I. Silverberg, M. Deleuran, Y. Kataoka, J.-P. Lacour, K. Kingo, M. Worm, Y. Poulin, A. Wollenberg, Y. Soo, N.M.H. Graham, G. Pirozzi, B. Akinlade, H. Staudinger, V. Mastey, L. Eckert, A. Gadkari, N. Stahl, G.D. Yancopoulos, M. Ardeleanu. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis *N Engl J Med*, 2016, 375:2335-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020.
 64. Slavyanskaya T., Derkach V., Sepiashvili R. Immunological and non-immunological pathogenetic mechanisms of development of complicated forms of atopic dermatitis (review). *Georgian Med News*, 2015, 243:22-8. <http://www.geomednews.org/shared/issues/med243.pdf>.
 65. Slavyanskaya TA., Derkach VV., Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organization Journal*, 2016, 9: 15. DOI 10.1186/s40413-016-0106-3).

66. Sprecher E., Leung DY. Atopic dermatitis: scratching through the complexity of barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.*, 2013, 132:1130–31.
67. Thibodeaux Q., Smith MP., Ly K., Beck K., Liao W., Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.*, 2019, 15(9):2129–2139. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30785362; PMCID: PMC6773424.
68. Thomas WR. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.*, 2012, 8(10):1469–78.
69. Tiberio R., Valente G., Gelasco M., Pertusi G., Veronese F., Bozzo C. et al. Pigmented basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: two cases with different dermatoscopic patterns. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2011, 36(6): 617–20. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03987].
70. Torres T., Ferreira E.O., Gonçalo M., Mendes-Bastos P., Selore M.,; Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med. Port.*, 2019, 32, 606–613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
71. Weil C., Sugerman PB., Chodick G., Liang H., Wang H., Calimlim BM., Dorfman A., Shalev V., Ben Amitai D., Leshem YA. Epidemiology and Economic Burden of Atopic Dermatitis: Real-World Retrospective Data from a Large Nationwide Israeli Healthcare Provider Database. *Adv Ther.*, 2022 Jun, 39(6):2502–2514. doi: 10.1007/s12325-022-02120-6.
72. Wen et al., 2023, The Expression of Plasmacytoid Dendritic Cells and TLR7/9-MyD88-IRAKs Pathway in Chronic Eczema Lesions Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2023, 16 p.1079–1087, DOI: 10.2147/CCID.S405491.
73. Ye Y., Gaugler B., Mohty M., Malard F. Plasmacytoid dendritic cell biology and its role in immune-mediated diseases. *Clin Transl Immunology*, 2020 May.
74. Yosipovitch G., Reaney M., Mastey V., Eckert L., Abbé A., Nelson L., Clark M., Williams N., Chen Z., Ardeleanu M., Akinlade B., Graham NMH., Pirozzi G., Staudinger H., Plaum S., Radin A., Gadkari A. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.*, 2019 Oct, 181(4):761–769. doi: 10.1111/bjd.17744.
75. Yu SH., Drucker AM., Lebwohl M., Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.*, 2018, 78(4):733–740. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.074.
76. Ze Ellis S. R., Nguyen M., Vaughn A.R. et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*, 2019, 7(11):550. DOI: 10.3390/microorganisms7110550.
77. Z. Navarrete-Rodríguez, Del-Río-Navarro BE., Reyes Noriega N., Berber A., Mérida Palacio V., García-Almaráz R., Ellwood P, GAN Phase I Study group. Have the prevalence of eczema symptoms increased in the Mexican pediatric population? Prevalence and associated factors according to Global Asthma Network Phase I. *World Allergy Organ J.*, 2022 Oct 17, 15(11):100710. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100710. PMID: 36267354; PMCID: PMC9578987.
78. Zepkolenko A.V., Non-invasive instrumental methods in assessing the structural and functional basis of skin aging *Dermatology and Venereology*, 2019, 2, pp. 27–30 (in Russian).