

О.Б. Тамразова^{1,2}, д-р мед. наук, профессор, А.С. Стадникова^{1,2}, канд. мед. наук,
Г.А. Новик³, д-р мед. наук, профессор, А.В. Таганов^{1,2}, д-р мед. наук, профессор,
Г.Э. Баграмова¹, д-р мед. наук, профессор, Л.В. Гончарова²

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПОВ

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, эмоленды, филагринол, эпидермальный барьер, подтипы, «Адмера»

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, emollients, filagrinol, epidermal barrier, subtypes, Admera

Резюме. Атопический дерматит (АтД) представляет собой многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, одним из элементов патогенеза которого является дисфункция эпидермального барьера. Чаще всего АтД делят на IgE-опосредованный («внешний») и не-IgE-опосредованный («внутренний») подтипы. Наиболее распространен в популяции «внешний» подтип АтД (70–80%), характеризующийся нарушением эпидермального барьера кожи (высокая частота мутаций гена филаггрина). «Внутренний» подтип чаще встречается у женщин, кожный барьер при данном подтипе сохранен. При «внешнем» подтипе отмечается сенсибилизация к пищевым аллергенам, при «внутреннем» подтипе – аллергия на металлы. Описаны также европейско-американский и азиатский подтипы АтД. Основываясь на молекулярных механизмах, лежащих в основе клинических фенотипов АтД, ученые предложили классификацию эндотипов заболевания. Использование данной классификации дает возможность применять индивидуальный подход к терапии пациентов с АтД. Классификация эндотипов АтД основана на выделении следующих признаков: активация цитокинов 2-го и 1-го типов и IL-17/IL-22, нарушение эпидермального барьера и дефицит межклеточных липидов.

Иммунный дисбаланс при АтД, а именно выработка цитокинов IL-4 и IL-13, способствует дополнительному подавлению экспрессии всех структурных белков эпидермиса, в частности филаггрина. Кроме того, IL-4 угнетает синтез керамидов, усиливая проницаемость эпидермального барьера кожи. Несмотря на накопленные знания о различных подтипах АтД и нарушении эпидермального барьера, в клинической практике эмоленды назначаются эмпирически. Средствами выбора должны быть специально разработанные наружные средства, которые содержат несколько компонентов, филагринол и другие активные ингредиенты, что позволяет решать несколько проблем, связанных с кожным барьером при АтД. Появление новых эмолендов, выделение группы «эмоленды плюс» позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Summary. Atopic dermatitis (AtD) is a multifactorial genetically determined inflammatory skin disease, one of the elements of the pathogenesis of which is the dysfunction of the epidermal barrier. Most often, AtD is divided into IgE-mediated ("external") and non-IgE-mediated ("internal") subtypes. The most common in the population is the "external" subtype of AtD (70–80%), characterized by a violation of the epidermal barrier of the skin (high frequency of mutations of the filaggrin protein). The "internal" subtype is more common in women, the skin barrier with this subtype is preserved. With the "external" subtype, sensitization to food allergens is noted, with the "internal" subtype, allergy to metals is noted. Scientists also described the European-American and Asian subtypes of AtD. Based on the molecular mechanisms underlying the clinical phenotypes of AtD, scientists have proposed a classification of the disease into endotypes. The use of this classification makes it possible to apply an individual approach to the treatment of patients with AtD. Classification of AtD by endotypes includes the following signs: activation of type 2 cytokines, type 1 cytokines and IL-17/IL-22, violation of the epidermal barrier and deficiency of intercellular lipids.

Immune imbalance in AtD, namely the production of cytokines IL-4 and IL-13 contributes to the additional suppression of the expression of all structural proteins of the epidermis and, in particular, filaggrin. In addition, IL-4 inhibits the synthesis of ceramides, increasing the permeability of the epidermal barrier of the skin. Despite the accumulated knowledge about various subtypes of AtD and violation of the epidermal barrier, in clinical practice, emollients

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

are prescribed empirically. The means of choice should be specially developed external agents that contain several components containing filagrinol and other active ingredients, which allows you to solve several problems associated with the skin barrier in ATD. The appearance of new emollients, the allocation of the group "emollients plus" allows us to talk about pathogenetically conditioned skin care.

Для цитирования: Атопический дерматит. Дифференцированный подход к ведению пациентов с учетом фенотипов / О.Б. Тамразова [и др.] // Практика педиатра. 2003. № 1. С. 13–22.

For citation: Tamrazova O.B., Stadnikova O.S., Novik G.A. et al. Atopic dermatitis. Differentiated approach to the management of patients taking into account phenotypes. Pediatrician's Practice. 2023;(1):13–22. (In Russ.)

Атопический дерматит (АтД) – многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи [1]. В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [2, 3]. По данным исследований, более 90% детей в мире с АтД страдают эмоциональной лабильностью, выраженность которой коррелирует с тяжестью заболевания [4, 5].

Эпидемиология. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АтД страдают 15–20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 1–3% [6]. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД, наиболее характерный для стран с высокой степенью урбанизации, благоприятной экономической обстановкой, а также для быстроразвивающихся стран [7]. Так, в промышленно развитых странах распространенность АтД за последнее десятилетие выросла в 2–3 раза [6]. Нет гендерной предрасположенности, однако существуют этнические и географические различия в заболеваемости АтД, отражающие влияние факторов окружающей среды на развитие данного заболевания [8, 9]. В странах Африки, Океании, Азиатско-Тихоокеанского региона показатели заболеваемости АтД выше, чем в странах Индийского субконтинента, Северной и Восточной Европы [9]. В Соединенных Штатах Америки уровень заболеваемости АтД у детей составляет около 16%, а у афроамериканских детей данный показатель доходит до 19% [10–13]. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, подтвердили генетическую основу АтД. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [19]. Доказано, что 60% детей, родители которых болеют АтД, также страдают этим заболеванием: АтД развивается у 81% детей, если больны оба ро-

дителя, у 59% – если один из родителей болен АтД, а другой имеет признаки атопии дыхательных путей, и у 56% – когда болен только один родитель [19]. АтД дебютирует в возрасте от 3 до 6 мес, поэтому около 60% случаев заболевания диагностируются в течение 1-го года жизни ребенка [14], а у 85% детей с АтД первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет. Около 70% пациентов к подростковому периоду не имеют клинических проявлений заболевания, однако сухость кожных покровов отмечается у них на протяжении всей жизни (рис. 1) [15].

Разделение АтД на подтипы. АтД – достаточно гетерогенное заболевание, которое можно классифицировать на различные подтипы. Выделение подтипов АтД основано на оценке клинических проявлений (фенотипа), течения заболевания (хронизации), уровня IgE в сыворотке крови, наличия сопутствующих заболеваний, состояния кожного барьера (нарушенный или сохраненный), иммунологического статуса (изменение дифференцировки Т-лимфоцитов и профиля их цитокинов), с учетом этнической принадлежности, возраста, пола и т. д. В зависимости от механизмов развития заболевания выделяют следующие фенотипы: IgE-опосредованный («внешний») и не-IgE-опосредованный («внутренний») [16] (рис. 2).

Описаны также европейско-американский и азиатский подтипы АтД [17, 18]. Классификация заболевания по клинической картине обычно включает младенческую (рис. 3), детскую (рис. 4) и подростково-взрослую (рис. 5) формы. Японские исследователи предложили новую классификацию АтД с разделением на детскую и взрослую формы [69]. Учитывая молекулярные механизмы, лежащие в основе клинических фенотипов АтД, ученые предложили классификацию эндотипов. Она основана на выделении следующих признаков: повышение уровня цитокинов Th2, Th1, IL-17/IL-22, выраженность врожденного иммунного ответа, аллергия на белки или металлы, дефицит различных керамидов, нарушенный или сохраненный эпидермальный барьер кожи, дисбаланс различных сывороточных биомаркеров, степень тяжести АтД по шкале Investigators' Global Assessment [69].



Рис. 1. Ксероз кожи у подростка с atopическим дерматитом в стадии неполной ремиссии

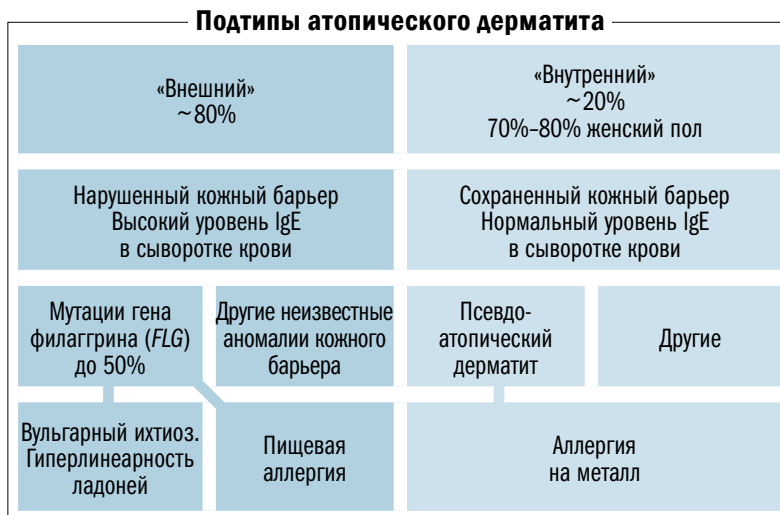


Рис. 2. «Внешний» и «внутренний» подтипы atopического дерматита [69]



Рис. 3. Младенческая форма atopического дерматита



Рис. 4. Детская форма atopического дерматита



Рис. 5. Подростково-взрослая форма atopического дерматита



Рис. 6. Пеленочный дерматит, ксероз кожи на фоне неправильного ухода у грудного ребенка с atopическим дерматитом



Рис. 7. Гиперлинеарность ладоней у подростка с atopическим дерматитом



Рис. 8. Вульгарный ихтиоз у подростка с atopическим дерматитом

Таким образом, классификация АтД включает фенотипы и эндотипы или сочетание разных вариантов данных подтипов. Отмечено, что генотип оказывает существенное влияние на формирование эндотипа. Определение подтипа АтД является очень важным для выбора метода терапии. Например, терапевтическая эффективность одного из современных методов терапии (биологические антитела к цитокинам или антицитокиновым рецепторам) зависит от подтипа АтД, так как в каждом подтипе задействованы различные цитокины в зависимости от патогенеза заболевания [20].

Чаще всего АтД делят на «внешний» и «внутренний» подтипы. Данную классификацию применяют еще с конца 1980-х гг. Исторически использовали деление на смешанный и чистый АтД [21], аллергический и неаллергический АтД, классический АтД и атопиформный дерматит [22].

Распространенность «внешнего» и «внутреннего» подтипов АтД. Результаты многочисленных исследований, опубликованных в 1990–2000 гг., свидетельствуют о том, что частота «внутреннего» типа АтД составляет от 10 до 45% [23]. Согласно статистическим данным, «внешним» подтипом АтД в Германии страдает 73% детей, «внутренним» – 27% [26]; в Венгрии – 88 и 12% взрослых [27]; в Голландии – 78,2 и 21,8% пациентов в возрасте от 13 до 37 лет [22]; в Корее – примерно 80 и 20% пациентов [28]. «Внутренний» тип АтД чаще отмечается у женщин (76,5% по данным японского исследования) [24]. В связи с тем, что у пациентов с не-IgE-опосредованным подтипом АтД преобладают аллергические реакции, связанные с сенсибилизацией к металлам, современная мода на пирсинг у женщин вероятнее всего приводит к развитию «внутреннего» подтипа данного заболевания [32].

Возраст дебюта «внешнего» и «внутреннего» подтипов АтД. Известно, что «внешний» подтип АтД дебютирует в младенчестве или раннем детском возрасте, а также характеризуется высоким риском хронического течения на протяжении всей жизни. При «внутреннем» подтипе дебют АтД приходится на взрослый возраст (20–40 лет). Хотя по данным проспективного исследования, проведенного в Германии, у 1/3 детей с АтД был зарегистрирован «внутренний» подтип; среди больных чаще встречались девочки [37].

Иммунный статус при «внешнем» и «внутреннем» подтипах АтД. Известно, что в патогенезе АтД ведущая роль принадлежит генетически детерминированному доминированию иммунного ответа по Th2-типу [46, 47]. Однако «внешний» подтип АтД отличается от «внутреннего» поляризацией цитокинов. При «внешнем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют повышенное количество цито-

кинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и эозинофилов [36], тогда как при «внутреннем» подтипе АтД отмечается низкий уровень данных цитокинов [48, 49]. При «внешнем» подтипе АтД нарушение кожного барьера тесно связано с преобладанием иммунного ответа 2-го типа, так как при повреждении эпидермиса усиливается выработка цитокинов Th2 (IL-5), вызывая инфильтрацию эозинофилов в дерме [54]. Поврежденный роговой слой кожи, возникающий в результате дефицита филагтрина, способствует проникновению антигенов, развитию аллергической реакции, что приводит к усилению продукции цитокинов (IL-4 и IL-13). В свою очередь цитокины IL-4 и IL-13 дополнительно подавляют экспрессию всех структурных белков эпидермиса, в частности филагтрина [55]. Кроме того, IL-4 угнетает синтез церамидов, усиливая проницаемость эпидермального барьера кожи [56]. Т-клетки памяти у пациентов с «внешним» подтипом АтД продуцируют аномально низкие уровни IFN- γ , ключевого цитокина Th1 [50]. При «внутреннем» подтипе АтД Т-клетки памяти продуцируют повышенное количество цитокинов Th1 (IFN- γ , хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20) [36]. Соответственно, уровни циркулирующих цитокинов Th17 клеток выше при «внутреннем» типе АтД, чем при «внешнем».

Эпидермальный барьер кожи при «внешнем» и «внутреннем» подтипах АтД. «Внешняя» форма АтД характеризуется нарушением эпидермального барьера в связи с высокой частотой мутаций в гене, кодирующем филаггрин (*FLG*) – белок, вырабатываемый кератиноцитами. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилагтрина, который представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, располагающихся в зернистом слое эпидермиса. В результате протеолиза и дефосфорилирования профилаггрин расщепляется на отдельные мономеры филагтрина. К ферментам, расщепляющим филаггрин, относятся кожная аспарагиновая протеаза (SASPase) [30] и калликреин-5 [31]. Соответственно, не только мутации в гене, кодирующем филаггрин, но и снижение ферментативной активности протеаз может привести к развитию АтД. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом – кератиновыми филаментами, образуя тесные связи (кератин-FLG-комплексы). Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [25]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин,

Таблица 1. Основные различия между «внутренним» и «внешним» фенотипами атопического дерматита

Признак	«Внешний» подтип	«Внутренний» подтип
Возраст дебюта	Младенчество или ранний детский возраст	Взрослый возраст (20–40 лет).
Иммунный статус	Повышенное количество цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и эозинофилов	Низкий уровень цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13)
	T-клетки памяти продуцируют аномально низкие уровни IFN- γ , ключевого цитокина Th1	T-клетки памяти продуцируют повышенное количество цитокинов Th1 (IFN- γ , хемокины CXCL9, CXCL10) и Th17/Th22 (IL-17A, IL-22, элафин и хемокин CCL20)
Эпидермальный барьер кожи	Нарушение эпидермального барьера (повышенный уровень трансэпидермальной потери воды и низкий уровень гидратации кожи) в связи с высокой частотой мутаций в гене, кодирующем филаггрин (FLG)	Эпидермальный барьер изначально не нарушен, могут быть вторичные нарушения на фоне факторов внешней среды и аллергического воспаления
Пищевая аллергия	Часто является сопутствующим заболеванием. Важная роль транскутанной сенсibilизации к пищевым аллергенам	Обычно нет
Аллергия на металлы	Не характерна	Характерна

аргинин) и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора, а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [29]. У пациентов с «внешним» подтипом АД отмечается повышенный уровень трансэпидермальной потери воды и более низкий уровень гидратации кожи (рис. 6), в то время как у пациентов с «внутренним» подтипом АД данные показатели в пределах нормы [28].

Ученые доказали наличие связи мутаций в гене филаггрина с гиперлинеарностью ладоней (рис. 7), вульгарным ихтиозом (рис. 8) и АД, в частности «внешним» его подтипом [33, 34]. Соответственно, при «внутреннем» подтипе АД гиперлинеарность ладоней не встречается [33, 35].

Пищевая аллергия у детей с «внешним» подтипом АД. АД и пищевая аллергия тесно связаны друг с другом, так как оба заболевания обычно начинаются в течение 1-го года жизни. Сенсibilизация к пищевым аллергенам развивается в результате нарушения эпидермального барьера кожи. В когортном исследовании, проведенном в 2003 г. с участием 13 971 ребенка дошкольного возраста, была выявлена связь развития сенсibilизации к антигенам арахиса с использованием в младенческом возрасте кремов, содержащих арахисовое масло [38]. Воздействие арахиса, содержащегося в домашней пыли, в раннем детском возрасте в 2 раза повышает риск развития аллергии на арахис, что свидетельствует о важной роли транскутанной сенсibilизации

при развитии заболевания [43]. Соответственно, мутации в гене, кодирующем филаггрин, являются факторами риска не только развития АД, но и сенсibilизации к пищевым аллергенам в результате нарушения барьерной функции кожи [39–41]. Продолжающееся на данный момент рандомизированное контролируемое исследование показало, что использование увлажняющих средств в раннем детском возрасте у младенцев с наличием в семейном анамнезе аллергических заболеваний способствует снижению риска развития сенсibilизации к пищевым аллергенам [42].

Ученые предположили, что терапия с использованием топических глюкокортикостероидов (ТГКС) может предотвратить развитие сенсibilизации к пищевым аллергенам у пациентов с АД. Ретроспективное когортное исследование показало, что проактивная терапия низкими дозами ТГКС с одновременным нанесением увлажняющих средств на непораженную кожу способствовало снижению уровней общего IgE и специфических IgE к пищевым аллергенам [44]. Другое рандомизированное исследование показало, что периодическое нанесение низких доз ТГКС на ранее пораженную кожу для поддержания ремиссии АД предотвращало повышение уровня специфического IgE к клещам домашней пыли и развитию сенсibilизации к аэроаллергенам у детей [45].

Знание характерных признаков «внутреннего» и «внешнего» фенотипов АД (табл. 1) может помочь в выборе тактики терапии у данных пациентов.

Таблица 2. Особенности течения атопического дерматита у лиц с различным статусом FLG [70]

АтД «-» FLG	Клиническая картина	Биофизическая картина
	Гиперлинеарность ладоней	Значительное снижение количества НУФ
	Более упорное течение	Выше pH
	Выше вероятность аллергических реакций	Выше IL-1 β
	Выше риск развития астмы	
	Выше тяжесть клинической картины	
	Выше риск герпетической картины	
АтД «+» FLG	Клиническая картина	Биофизическая картина
	Отсутствует гиперлинеарность ладоней	Умеренное снижение количества НУФ
	Менее упорное течение	pH ниже по сравнению с АтД «-» FLG
	Ниже вероятность аллергических реакций	IL-1 β по сравнению с АтД «-» FLG
	Ниже риск развития астмы	

В свою очередь, пациентов с «внешним» подтипом заболевания можно разделить на 2 группы в зависимости от различного статуса филаггрина (табл. 2).

АтД, ассоциированный с мутациями гена филаггрина, имеет характерный фенотип (AD FLG). Клинические особенности этого эндотипа включают гиперлинеарность ладоней и подошв, «семейную» историю атопических заболеваний, высокий риск развития астмы, вторичное инфицирование золотистым стафилококком и вирусом простого герпеса с развитием герпетической экземы, наличие хронических дерматитов кистей и пищевой аллергии [70]. Данный эндотип также связан с более стойким клиническим течением. L. Paternoster и соавт. продемонстрировали прямую корреляцию между наличием нулевой мутации гена филаггрина у ребенка с АтД и риском развития персистирующих заболеваний с ранним началом [71].

Лечение. Поскольку в основе патогенеза АтД лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, то главными принципами лечения больных являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. Особенно важно восстановление эпидермального барьера для пациентов с «внешним» подтипом АтД. В связи с этим в качестве 1-й линии терапии рекомендовано использовать ТГКС с последующим переходом на поддерживающую терапию с нанесением в местах прежних высыпаний топических ингибиторов кальциневрина или ТГКС по интермиттирующей схеме с целью подавления остаточного

минимального воспаления и предотвращения повторного обострения заболевания [51, 52]. Кроме того, для восстановления и поддержания барьерной функции кожи необходимо использовать эмоленты на всех этапах лечения АтД (особенно на фоне поддерживающей терапии) и стадиях заболевания (как на стадии выраженных клинических проявлений, так и на стадии ремиссии) [53]. Систематический обзор 2017 г., включивший в себя 77 исследований и 6603 пациента с АтД легкой и умеренной степени тяжести (средний возраст больных 19 лет) показал, что регулярное использование эмолентов уменьшает степень тяжести заболевания и частоту обострений [59].

Обращает на себя внимание новый класс эмолентов – так называемые «эмоленты плюс», содержащие дополнительные компоненты, усиливающие общее действие продукта, что дает в перспективе дополнительные преимущества пациентам. Среди таких дополнительных компонентов можно выделить вещества, активирующие синтез филаггрина; вещества, влияющие на микробиом кожи; антиоксиданты. Установлено, что эффективность «эмолентов плюс» сопоставима с таковой у ТГКС средней степени активности, при этом «эмоленты плюс» обладают более благоприятным профилем безопасности [60, 61]. Использование эмолентов, которые содержат компоненты, усиливающие синтез филаггрина, позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Одним из новых представителей группы «эмолентов плюс», модулирующих синтез филаггрина, является крем «Адмера». Активный компонент «Адмеры» –

запатентованный комплекс филагринол (5%), стимулирующий выработку филагрина в сухой и чувствительной коже. Активный комплекс филагринол содержит неомыляемые фракции растительных масел (сои, оливы, зародышей пшеницы и экстракта пыльцы). Механизм действия филагринола многогранен и включает в себя активацию синтеза АТФ (фермента, который участвует в процессе распада профилагрина до филагрина в эпидермисе); связывание со специфическими рецепторами, в том числе с ядерным рецептором PPAR, стимулирующее синтез профилагрина и филагрина; антиоксидантное действие (снижение уровня перекисного окисления липидов под действием ультрафиолетового излучения) [62, 63]. Активируя синтез собственного филагрина, филагринол способствует восстановлению гомеостаза в роговом слое, поддержанию его защитных функций, а также высокому уровню гидратации и оптимальному слабощелочному pH. Оценка эффективности филагринола проведена в серии гистохимических, иммуногистохимических и клинических исследований [62, 63].

Кроме того, в состав эмоленга «Адмера» входят керамиды, натуральные липиды и ниацинамид (способствуют восстановлению липидного баланса), глицерол (составляющая NMF, усиливает гидра-

тацию эпидермиса) и 18- β -глицирретиновая кислота (обладает противовоспалительным и противозудным свойством). Также эмоленг «Адмера» содержит дополнительные компоненты: масло ши (оказывает увлажняющее и противовоспалительное действие, характеризуется высоким содержанием витаминов А и Е [64]), какао-масло (содержит полифенолы, подавляющие выработку IgE [65], а также создает барьер между кожей и окружающей средой, помогая удерживать влагу [66]), масло алоэ (увлажняет кожу, обладает противовоспалительным, противозудным, обезболивающим и ранозаживляющим свойствами [67]), масло манго (обладает смягчающим свойством, ранозаживляющей и регенерирующей активностью [68]). Подобное сочетание активных веществ позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза АТД, обеспечивая комплексный патогенетический уход у таких пациентов.

Заключение. Необходимо определить основные признаки различных подтипов АТД для выделения группы пациентов, для которых эмоленг «Адмера» будет приоритетен в качестве средства ухода – например, наличие одного или нескольких признаков: семейный характер заболевания, раннее начало проявлений, гиперлинеарность ладоней, фолликуляр-

ный гиперкератоз, мелкопластинчатое шелушение, наличие сопутствующей пищевой аллергии и т. д. Эти критерии позволят лечащему врачу определять тех пациентов, кому эмомент с филагринолом будет показан в первую очередь как патогенетически обоснованное средство. Новые парадигмы лечения необходимы не только для первичной профилактики АД, но и для предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелых форм и прекращения развития «атопического марша», который, в свою очередь, приводит к бронхиальной астме. ■

Литература

1. Diagnosis and management of atopic dermatitis / K. Maliyar [et al.] // *Advances in Skin and Wound Care*. 2018. Vol. 31, No. 12. P. 538–550. DOI: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
2. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association / A.M. Drucker [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2017. Vol. 137, No. 1. P. 26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
3. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: a cross-sectional study / X. Xu [et al.] // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 15990. DOI: 10.1038/s41598-019-51129-5.
4. Measuring the impact of dermatological conditions on family and caregivers: a review of dermatology-specific instruments / F. Sampogna [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. Vol. 31. P. 1429–1439.
5. Prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis and its impact on quality of life in Singapore / S. Cheek [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2017. Vol. 178. P. 276.
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015. Vol. 66. P. 8–16.
7. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis / J. Mallol [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. 2013. Vol. 41, No. 2. P. 73–85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
8. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / H. Williams [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999. Vol. 103. P. 125–138. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70536-1.
9. ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three / J.A. Odhiambo [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 124, No. 6. P. 1251–1258. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.10.
10. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health / T.E. Shaw, G.P. Currie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. Vol. 131. P. 67.
11. McKenzie C., Silverberg J.I. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019. Vol. 123. P. 173.
12. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: Epidemiology, aetiology and risk factors / A. Lloyd-Lavery [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019. Vol. 44. P. 370.
13. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study / T. Fu [et al.] // *Pediatric Dermatology*. 2014. Vol. 31. P. 21.
14. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients / C.N. Ellis [et al.] // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2012. Vol. 31. P. S18–S22.
15. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis / J.P. Kim, L.X. Chao, E.L. Simpson, J.I. Silverberg // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75, No. 4. P. 681–687. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.
16. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // *Journal of Dermatological Science*. 2010. Vol. 58. P. 1e7.
17. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization / S. Noda [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 136. P. 1254e64.
18. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures / H.C. Wen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 142. P. 324e9.
19. Гомберг М.А., Аковбян В.А., Соловьев А.М. Атопический дерматит // *Русский медицинский журнал*. 1998. Vol. 20. P. 6.
20. Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials / N. Katoh [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2020. Vol. 183. P. 39e51.
21. Diepgen T.L., Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis // *Acta Dermato-Venereologica*. 1992. Vol. 176. P. 13e8.
22. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis / E.E. Brenninkmeijer [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. Vol. 58. P. 407e14.
23. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “Intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) / P. Schmid-Grendelmeier [et al.] // *Allergy*. 2001. Vol. 56. P. 841e9.
24. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between ige-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis / T. Mori [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2009. Vol. 162. P. 83e90.
25. Ehrhardt P., Brandner Johanna M., Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier // *Experimental Dermatology*. 2008. Vol. 17, No. 12. C. 1063–1072.
26. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis / H. Ott [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010. Vol. 24. P. 395e402.
27. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis / G. Ponyai [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008. Vol. 22. P. 1346e55.

28. Comparison of transepidermal water loss, capacitance and pH values in the skin between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis patients / S.J. Choi [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. 2003. Vol. 18. P. 93e6.
29. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus / R.B. Presland [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267, No. 33. P. 23772–23781.
30. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing / T. Matsui [et al.] // *EMBO Molecular Medicine*. 2011. Vol. 3. P. 320e33.
31. Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes / J. Sakabe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288. P. 17179e8.
32. Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: possible role for atopic dermatitis / M. Aoshima [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. 2019. Vol. 95. P. 107e12.
33. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type / R. Kabashima-Kubo [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. 2012. Vol. 67. P. 37e43.
34. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis / S. Weidinger [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127. P. 724e6.
35. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / N. Novak [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2002. Vol. 119. P. 870e5.
36. Distinct molecular signatures of mild extrinsic and intrinsic atopic dermatitis / B.C. Martel [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2016. Vol. 25. P. 453e9.
37. Support for 2 variants of eczema / M.M. Kusel, P.G. Holt, N. de Klerk, P.D. Sly // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. Vol. 116. P. 1067e72.
38. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood / G. Lack, D. Fox, K. Northstone, J. Golding // *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348. P. 97.
39. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma / I. Marenholz [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 123. P. 911e6.
40. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults / J.P. Thyssen [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 135. P. 1375e8.
41. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence / D. Venkataraman [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 134. P. 876e82.
42. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy / A. Lowe [et al.] // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. P. e024594.
43. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy / H.A. Brough [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Vol. 135. P. 164e70.
44. Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis / T. Fukuie [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2010. Vol. 163. P. 1127e9.
45. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study / T. Fukuie [et al.] // *Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 43. P. 1283e92.
46. Tokura Y., Phadungsaksawasdi P., Ito T. Atopic dermatitis as Th2 disease revisited // *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 2018. Vol. 1. P. 158e64.
47. TSLP directly interacts with skin-homing Th2 cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis / K. Tatsuno [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135. P. 3017e24.
48. Immune dysregulation in atopic dermatitis / M. Miraglia del Giudice [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. 2006. Vol. 27. P. 451e5.
49. IL-5 and IL-5 receptor alpha polymorphisms are associated with atopic dermatitis in Koreans / J.H. Namkung [et al.] // *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 934e42.
50. The interleukin-13 production by peripheral blood T cells from atopic dermatitis patients does not require CD2 costimulation / D. Simon [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2003. Vol. 132. P. 148e55.
51. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy / H. Arakawa [et al.] // *Allergology International*. 2020. Vol. 69, No. 1. P. 84–90. DOI: 10.1016/j.alit.2019.08.006.
52. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. Vol. 32, No. 5. P. 657–682.
53. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas / A.M. Reda [et al.] // *Journal of Dermatological Treatment*. 2019. Vol. 30, No. 4. P. 366–373. DOI: 10.1080/09546634.2018.1524823.
54. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin / A. Onoue [et al.] // *Experimental Dermatology*. 2009. Vol. 18. P. 1036e43.
55. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 124, Suppl. 2. P. R7e12.
56. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor- α and interferon- γ in human epider-

- mis / Y. Hatano, H. Terashi, S. Arakawa, K. Katagiri // *Journal of Investigative Dermatology*. 2005. Vol. 124. P. 786e92.
57. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis / J.L. Thijs [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 140. P. 730e7.
58. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers / D.S. Bakker [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 147. P. 189e98.
59. Emollients and moisturisers for eczema / E.J. van Zuuren [et al.] // *Cochrane Database System Reviews*. 2017. Vol. 6, No. 2. CD012119. DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.
60. Acceptability and efficacy of an emollient containing ceramide-precursor lipids and moisturizing factors for atopic dermatitis in pediatric patients / K.L. Hon [et al.] // *Drugs in R&D*. 2013. Vol. 13, No. 1. P. 37–42. DOI: 10.1007/s40268-013-0004-x.
61. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients / A. Wollenberg [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. Vol. 32, Suppl. 1. P. 1–15. DOI: 10.1111/jdv.14846.
62. Giacomoni P.U. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production // *Relata Technica*. 2016. Vol. P. 1–4.
63. Granato L. Modulator from fractions of vegetable unsaponifiables // *Personal Care*. 2012. Vol. 5, No. 4. P. 69–72.
64. Anti-inflammatory and chemopreventive effects of triterpene cinnamates and acetates from shea fat / T. Akihisa [et al.] // *Journal of Oleo Science*. 2010. Vol. 59, No. 6. P. 273–280. DOI: 10.5650/jos.59.273.
65. A diet enriched with cocoa prevents IgE synthesis in a rat allergy model / M. Abril-Gil [et al.] // *Pharmacological Research*. 2012. Vol. 65, No. 6. P. 603–608. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.02.001.
66. Cocoa bioactive compounds: significance and potential for the maintenance of skin health / G. Scapagnini [et al.] // *Nutrients*. 2014, Vol. 6, No. 8. P. 3202–3213. DOI: 10.3390/nu6083202.
67. The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: a review / S. Purnamawati, N. Indrastuti, R. Danarti, T. Saefudin // *Clinical Medicine & Research*. 2017. Vol. 15, No. 3-4. P. 75–87. DOI: 10.3121/cmr.2017.1363.
68. Mandawgade S.D., Patravale V.B. Formulation and evaluation of exotic fat based cosmeceuticals for skin repair // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 70, No. 4. P. 539–542. DOI: 10.4103/0250-474X.44615.
69. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype // *Allergology International*. 2022. Vol. 71, No. 1. P. 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
70. Тамразова О.Б., Глухова Е.А. Уникальная молекула филлагрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология*. 2021. Vol. 20, No. 6. P. 102–110. DOI: 10.17116/klinderma202120061102.
71. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts / L. Paternoster [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141, No. 3. P. 964–971. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.044.