ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕДОРОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

14.01.08 – педиатрия

14.01.10 – кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук, Мурашкин Николай Николаевич

Москва, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….……4

ВВЕДЕНИЕ…….7

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...15

1.1. Атопический дерматит. Определение, эпидемиология……..15

1.2. Этиология и патогенез атопического дерматита……16

1.3. Возрастные особенности клинической картины атопического дерматита…….24

1.4. Концепция «атопического марша» и другие пути развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита……...27

1.5. Пищевая аллергия – отправная точка развития «атопического марша»……..31

1.6. Механизм транскутанной сенсибилизации…….35

1.7. Роль элиминационной диеты в терапии пищевой аллергии……..41

1.8. Подходы к терапии атопического дерматита и профилактике развития аллергических заболеваний……44

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....49

2.1. Объем исследования……..……49

2.2. Клинические методы обследования пациентов……..50

2.3. Лабораторные методы обследования пациентов……54

2.4. Методы диетодиагностики……....55

2.5.Методы диетотерапии…….57

2.6. Дизайн исследования……..…..57

2.7. Распределение на группы, характер проводимой терапии …….……..58

2.8. Сбор и статистическая обработка данных……...59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ……...62

3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов…….……62

3.2. Анализ динамики уровней специфического IgE…….…73

3.2.1. Динамика уровня sIgE к белку коровьего молока……..……73

3.2.2. Динамика уровня sIgE к белку куриного яйца……...76

3.2.3. Динамика уровня sIgE к сое…….……78

3.2.4. Динамика уровня sIgE к пшенице……...…80

3.2.5. Динамика уровня sIgE к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль»……..……..82

3.3. Анализ динамики показателей класса сенсибилизации…….84

3.3.1. Динамика класса сенсибилизации к белку коровьего молока…..84

3.3.2. Динамика класса сенсибилизации к белку куриного яйца……....87

3.3.3. Динамика класса сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль»……89

3.4. Анализ динамики показателя индекса EASI…….....……..91

3.5. Анализ профиля безопасности…….....95

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….....96

ВЫВОДЫ…….....99

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..…..101

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..….102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

БКМ – белок коровьего молока

ДК – дендритные клетки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МПА – метилпреднизолона ацепонат

ОАС – оральный аллергический синдром

ПА – пищевая аллергия

ПИМ – 1% пимекролимус

РФ – Российская Федерация

тГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

CCL – CC chemokine ligand (лиганд хемокина подсемейства CC)

CLA – Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen (кожный лимфоцитарный антиген)

CLR – C-type lectin receptors (суперсемейство рецепторных лектинов С-типа)

DC-SIGN – Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin; CD209 (мембранный белок, рецептор, продукт гена CD209)

EASI – Eczema Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести экземы)

FcεRI – high-affinity IgE receptor (высокоаффинный IgE-рецептор)

FLG – filaggrin (филаггрин)

FPIAP – Food protein-induced allergic proctocolitis (синдром пищевого белок-индуцированного аллергического проктоколита)

FPIES – Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (синдром пищевого протеин-индуцированного энтероколита)

GALT – Gut-associated lymphoid tissue (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань)

ICAM-3 – Intercellular adhesion molecule-3 (молекула межклеточной адгезии)

IgE – иммуноглобулин класса Е

IL – interleukin (интерлейкин)

ImmunoCAP – автоматический иммунологический анализатор

IPEX – Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии)

IRF – Interferon-gene Regulatory Factors (регуляторный фактор интерферона)

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей)

LEAP – Learning Early About Peanut Allergy (Исследование аллергии на арахис в раннем возрасте)

MDC – Macrophage-derived chemokine (макрофагальный хемокин)

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

NCSH – National Survey of Children’s Health (Национальное обследование здоровья детей)

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Национальная программа проверки здоровья и питания)

NMF – Natural Moisturizing Factor (натуральный увлажняющий фактор)

SAM-синдром – severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome

SEA/SEB/SEC – Staphylococcal enterotoxin A/B/C (Стафилококковый энтеротоксин A/B/C)

sIgE – специфический иммуноглобулин класса Е

STAT – signal transducer and activator of transcription (семейство белков-трансдукторов и активаторов транскрипции)

TJs-барьер – tight junction barrier (плотные межклеточные контакты)

TLR – Toll-like receptor (toll-подобные рецепторы)

TNF-α – Tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли-альфа)

TSLP – Thymic stromal lymphopoietin (тимусный стромальный лимфопоэтин)

TSST-1 – Toxic shock syndrome toxin (токсин синдрома токсического шока)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным рецидивирующим хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся наличием дисфункции эпидермального барьера и нарушением регуляции иммунного ответа [127]. В настоящее время АтД является одним из наиболее встречающихся заболеваний, показатель распространенности которого в промышленно развитых странах вырос в три раза за последние 30 лет [23]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность АтД составляет от 10% до 30% в детской популяции [117, 154]. Распространенность атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации по данным ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, международное исследование астмы и аллергии у детей) достигала от 6,2% до 15,5%, а исследования с промежутком в 5 лет продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции [10].

Начавшийся в раннем детском возрасте АтД может служить началом формирования «атопического марша», представляющего собой типичную последовательность поэтапного развития аллергических заболеваний с вовлечением различных органов-мишеней, таких как кожа, желудочно-кишечный тракт и дыхательная система [53]. Так, приблизительно 60% детей с ранним началом АтД имеют предрасположенность к развитию сопутствующих аллергических заболеваний по пути «атопического марша», что в значительной степени утяжеляет общее состояние пациентов и снижает качество их жизни [109]. В настоящее время укрепилось понимание того, что развитие и бесконтрольное течение атопического дерматита у детей 6-месячного возраста приводит к более высокому риску развития дополнительного аллергического заболевания за счет дисфункции эпидермального барьера и развития трансэпидермальной сенсибилизации,

приводящими к формированию неадекватного, патологического иммунного ответа [101, 114]. Исследования указывают на то, что одним из наиболее ранних этапов развития аллергических заболеваний у детей, страдающих АтД, является возникновение пищевой аллергии вследствие формирования транскутанной сенсибилизации к пищевым аллергенам [114, 200]. Как и в случае с АтД, последние эпидемиологические данные указывают на увеличении показателя распространенности пищевой аллергии за последнее десятилетие. [123]. Особенно тревожный факт представляет собой увеличение показателя количества смертей в год по причине развития анафилактического отека вследствие развития аллергической реакции на пищевые продукты [135]. К тому же наличие стойкой, длительно протекающей сенсибилизации к пищевым аллергенам, определяющейся как обнаружение высокого уровня специфического IgE к одним и тем же аллергенам в течение первых двух лет жизни, в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по атопическим патологиям предшествует более высокому риску развития аллергических заболеваний [112].

Именно поэтому крайне важно научно обосновать и внедрить в широкую дерматологическую практику эффективный и наиболее оптимальный алгоритм наружного лечения АтД, направленный на вторичную профилактику транскутанной сенсибилизации, для детей первого года жизни, как наиболее подверженной для развития аллергических заболеваний в дальнейшем группе больных.

Степень разработанности темы

Учитывая современное состояние проблемы в виде увеличения распространенности атопического дерматита и других аллергических патологий в детском возрасте, необходимо расширение понимания о происходящих патогенетических процессах формирования аллергических заболеваний у детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом, и осуществление терапевтических мероприятий, направленных на быстрое

купирование симптомов основного заболевания, поддержание длительной ремиссии, восстановление эпидермального барьера и предотвращение развития транскутанной сенсибилизации, как профилактически развития аллергических заболеваний в дальнейшем.

Несмотря на наличие многочисленных работ, посвященных оценке эффективности и безопасности различных терапевтических вмешательств при атопическом дерматите, отсутствуют исследования, затрагивающие влияние конкретных схем лечения на развитие сенсибилизации к различным пищевым и бытовым аллергенам [125, 126, 167]. Поскольку в настоящее время нет научно обоснованного алгоритма с доказанной эффективностью, направленного как на лечение атопического дерматита, так и на профилактику транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, то можно сделать вывод, что тема данной диссертационной работы является актуальной и практически значимой.

Цель работы: научно обосновать терапевтическую стратегию вторичной профилактики транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом.

Задачи исследования:

1. Выявить наличие и оценить степень выраженности сенсибилизации к спектру пищевых и бытовых аллергенов в динамике у детей первого года жизни с атопическим дерматитом методом ImmunoCAP;

2. Оценить клиническую эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в снижении тяжести течения атопического дерматита у детей первого года жизни, основанную на данных показателя шкалы EASI;

3. Оценить эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в профилактике развития транскутанной сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей первого года жизни на основании оценки уровня сенсибилизации к пищевым аллергенам и клинических проявлений пищевой аллергии;

4. Оценить эффективность стадийного алгоритма наружной терапии с использованием стероидных средств и топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в профилактике развития транскутанной сенсибилизации к бытовым аллергенам у детей первого года жизни на основании изменения показателей уровня специфического IgE в динамике;

5. Оценить клиническую значимость своевременного начала патогенетической наружной терапии атопического дерматита в аспекте тяжести течения кожного процесса и характера сенсибилизации.

Научная новизна

Впервые проведен анализ эффективности применения топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина в профилактике развития транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые проведен анализ безопасности применения топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в качестве средства проактивной терапии, у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые обоснована практическая значимость необходимости раннего выявления sIgE к пищевым и бытовым аллергенам методом ImmunoCAP и своевременного начала активной наружной терапии

атопического дерматита с последующим переходом на длительную поддерживающую терапию с целью профилактики развития транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения;

Впервые разработана и научно обоснована терапевтическая тактика, направленная на профилактику транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе проведения исследования результаты позволили научно обосновать и подтвердить эффективность предложенной терапевтической тактики, направленной на профилактику транскутанной сенсибилизации у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Показано, что раннее назначение активной терапии топическими глюкокортикостероидами высокой активности и применением в качестве средства для длительной поддерживающей терапии топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимуса) оказывает не только значимое положительное влияние на течение кожного патологического процесса, но и уменьшает риск развития транскутанной сенсибилизации.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике НИИ Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиники кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница» и государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Республики Татарстан, а также внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала определение аллерген-специфического IgE, класса сенсибилизации и тяжести атопического дерматита с помощью индекса EASI, а также сравнительную динамическую оценку данных показателей в исследуемых группах у детей первого года

жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения

Работа выполнена в дизайне наблюдательного (когортного) исследования с использованием клинических и статистических методов с соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, имеется высокий риск развития транскутанной сенсибилизации в результате дисфункции эпидермального барьера.
2. Раннее начало патогенетической наружной терапии позволяет снизить транскутанное проникновение аллергенов и предотвратить множественную сенсибилизацию к пищевым и бытовым аллергенам.
3. Стадийный алгоритм наружной терапии атопического дерматита с использованием топических глюкокортикостероидов высокой активности в острый период заболевания и топических ингибиторов кальциневрина (1% пимекролимус) в качестве средства проактивной терапии является эффективным и безопасным методом контроля над заболеванием и риском развития множественной сенсибилизации к пищевым и бытовым аллергенам у детей первого года жизни.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертации определяется репрезентативностью выборки пациентов; спланированным дизайном исследования, соответствующим поставленным задачам. Результаты диссертационной работы подтверждаются использованием достаточного количества пациентов и выполнением достаточного объема клинико-лабораторных методов исследования. Использовались объективные инструменты оценки клинических данных и современные методы

статистической обработки данных. Таким образом, полученные данные, сформулированные выводы и рекомендации статистически значимы.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIII «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2019 год), VI Научно-практической конференции «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2020 год), I научно-практической конференции Южного федерального округа «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2020 год), научно-практической конференции дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Москва, 2020 год), научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 2020 год).

Публикации по теме работы:

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 16 из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук; из них 6 – в журналах, входящих в базу цитирования SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 200 источников, среди которых 18 отечественных и 182 иностранных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит. Определение, эпидемиология

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным рецидивирующим хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся выраженным зудом, оказывающим значительное влияние на качество жизни больных и поражающим как детей, так и взрослых [127]. АтД представляет собой огромную проблему мирового здравоохранения, заболевание влияет не только на качество жизни непосредственно самого пациента, но также и всей его семьи. Это связано как с финансовыми затратами, так и социальной дезадаптацией больных АтД и их семей в связи со стрессом во время ухода, тратами на лекарственные препараты, а также нарушением режима и качества сна [102]. В настоящее время АтД является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, показатель распространенности которого в промышленно развитых странах вырос в три раза за последние 30 лет [23]. По данным различных источников, распространенность АтД составляет от 10% до 30% в детской популяции и от 2% до 10% - во взрослой [117, 154]. Так, судя по данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, национальная программа проверки здоровья и питания), среди детей школьного возраста в США показатель распространенности составил 17%, тогда как среди взрослого населения (возрастом от 20 до 85 лет) показатель распространенности составил приблизительно 7% [77, 118]. Оценивая уровень распространенности по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, международное исследование астмы и аллергии у детей) в популяциях развитых и развивающихся стран, можно утверждать о неуклонном росте частоты выявления АтД. Исследование ISAAC показало, что уровень распространенности АтД высокий как у детей в возрасте 6–7 лет, так и у подростков в возрасте 13-14 лет, например, в Италии у детей в

возрасте 6-7 лет показатель распространенности равняется приблизительно 10%, а в возрасте 13-14 лет – 7,4%; в Швеции – 22,3% и 12,9%; в Австралии – 17,1% и 10,7%, а в Соединенном Королевстве – 16% и 10,6% соответственно [51, 139]. Распространенность АтД в различных регионах Российской Федерации (РФ) по данным ISAAC достигала от 6,2% до 15,5%, а исследования с промежутком в 5 лет продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции РФ [10]. Стоит также отметить систематический обзор 69 исследований, в которых изучались международные тенденции развития АтД в период между 1990 и 2010 годами. Результаты данного систематического обзора показали, что уровень распространенности АтД в детском возрасте вырос на 20% в развитых странах, а также постепенно увеличивается в Африке, Восточной Азии, Западной и некоторых частях Северной Европы [51]. Так, распространенность АтД в Южной Корее увеличилась с 19,7% в 1995 году до 35,6% в 2010 [119]. Заслуживает внимание работа Shaw T.E. и соавт., демонстрирующая рост распространенности АтД в США в течение времени по данным NCSH (National Survey of Children's Health, Национальное обследование здоровья детей) у детей в возрасте от 0 до 17 лет: за промежуток с 2003 по 2004 год показатель распространенности составил 10,7%, тогда как с 2007 по 2008 год он равнялся уже 12,9% [162].

1.2. Этиология и патогенез атопического дерматита

Патофизиология АтД все еще активно изучается, однако, уже доказана ведущая роль взаимодействия таких факторов, как генетическая предрасположенность, воздействие окружающей среды, дисрегуляция иммунной системы, нарушение структурной целостности, наличие дефектов или дефицит компонентов эпидермального барьера, а также дисбиоз микробиома [104]. Тенденция к увеличению распространенности АтД, в особенности в развитых западных и развивающихся странах, привела к

формированию и развитию так называемой «гигиенической» гипотезы, которая была выдвинута в 1989 году доктором David Strachan [172]. Гипотеза описывала концепцию увеличения риска развития АтД в результате изменений в образе жизни и окружающей среде, а также быстрыми процессами урбанизации, которые способствовали изменению подверженности человека к инфекциям и уменьшению взаимодействия с различными микроорганизмами в детстве. Кроме того, по мнению David Strachan, имеют значения такие факторы, как размер и обеспеченность семьи, изменение диетических предпочтений и состава продуктов питания общества развитых и развивающихся стран, а также чрезмерное использование антибиотиков, что в совокупности оказывает значительное влияние на содержание и разнообразие микробиома человека. Вместе все эти факторы оказывают сильное влияние на развивающуюся иммунную систему детского организма, что, в конечном итоге, и способствует высокому риску возникновения аллергических заболеваний у детей [171]. В основе гипотезы лежит предположение, говорящее о том, что иммунная регуляция и развитие иммунной системы определяется взаимодействием микроорганизмов и их хозяина. «Истощение» микробиома и недостаточный контакт организма ребенка с микроорганизмами других людей и окружающей среды в течение первых лет жизни ведет к неадекватному формированию иммунной системы, ее сбою и реагированию не только на патологические инфекционные агенты, но и на «безобидные» в норме факторы окружающей среды, такие как пыльца растений, компоненты домашней пыли, продукты питания, которые в данном конкретном случае выступают для иммунной системы в роли аллергенов, ведущих впоследствии к формированию аллергических заболеваний [38, 153].

Многие работы и различные исследования до сих пор свидетельствуют о подлинности данного предположения, которое стало своеобразным «краеугольным камнем» в иммунологии и других

медицинских дисциплинах, поскольку были найдены положительные связи гипотезы с ростом не только аллергологических, но и аутоиммунных, неврологических и даже онкологических заболеваний [150, 151]. Однако, популяризация теории привела к пренебрежению правилами личной гигиены и росту инфекционных заболеваний в результате неправильной терминологии и буквального интерпретирования названия гипотезы широкой общественностью, что послужило причиной отказа от нее [38, 144]. Этот факт, а также расширение сути концепции и понимание того, что на регуляцию иммунной системы влияет не столько заболеваемость индивидуума различными детскими инфекциями (корь, краснуха, ветрянка), сколько влияние группы эволюционно «старых» инфекций (гельминты, сальмонелла, вирус гепатита А, *Helicobacter pylori*, малопатогенные штаммы *Mycobacterium tuberculosis*), а также разнообразие и наличие определенных видов микроорганизмов в экосистеме человека. Осознание этого и повлекло за собой создание новой обновленной концепции доктором Graham Rook, получившей название гипотезы «старых друзей» [152, 153].

Как было упомянуто выше, важными факторами развития АтД являются генетическая предрасположенность ребенка и наличие дефектов/генетических аномалий структурных белков кожи и компонентов иммунной системы. Была доказана сильная корреляция отягощенного семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям с увеличением риска развития АтД у ребенка, который составил приблизительно 70% [187]. Так, при наличии в анамнезе атопической патологии у одного из родителей риск развития АтД у ребенка возрастает в 2-3 раза, тогда как в случае наличия атопии у обоих родителей – в 3-5 раз [64]. На сегодняшний день известны различные генетические синдромы, характеризующиеся дефектами компонентов структуры эпидермального барьера и нарушениями иммунной функции, на фоне которых наблюдается высокий риск развития АтД. К таким состояниям относятся вульгарный ихтиоз (дефект гена филаггрина; FLG);

синдром Нетертона (SPINK-5); SAM-синдром (severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome; отсутствие экспрессии DSG-1 или DSP); синдром Вискотта-Олдрича (WASp); синдром Оммена (RAG1/2); синдром Джоба или синдром гипериммуноглобулинемии Е (STAT3, DOCK8) и Х-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX - Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked; мутация гена FoxP3) [80, 132]. Наиболее распространенными генетическими аномалиями, ведущими к раннему развитию АтД тяжелого течения с присоединением вторичной инфекции и высокой частотой формирования сенсибилизации к аллергенам и развитию атопических заболеваний в будущем, признаны мутации гена FLG (особенно нуль- и гомозиготные мутации), найденные у 25-50% пациентов с АтД [94, 132, 143]. Однако, сами по себе мутации гена FLG не являются основным фактором развития АтД, появление которого возможно только при взаимодействии множества неблагоприятных факторов, как внешних, так и внутренних [67, 140]. Следует отметить, что повышение уровней цитокинов IL-4 и IL-13, характерных для АтД, снижает экспрессию FLG и клаудина-1, что приводит к нарушению функции и структуры эпидермального барьера [92]. Определенно, FLG играет одну из ключевых ролей в барьерной функции эпидермиса, а его связь с АтД подчеркивает важную роль эпидермального барьера (его дисфункции и нарушения целостности/структуры) в патогенезе данного заболевания [42, 92]. Стоит отметить, что эпидермальный барьер состоит из трех взаимодействующих между собой структур, поддерживающих внутренний гомеостаз и селективный транспорт веществ, а также формирующих защитную функцию эпидермиса, заключающуюся в поддержании целостности кожного покрова и антимикробной защите. К этим структурам относятся: роговой слой, плотные контакты или TJs-барьер (tight junction barrier) и иммунологический барьер, представляющий собой клеточную сеть Лангерганса [110]. Нарушение функциональной целостности любой из этих структур связано не только с механизмами патогенеза АтД, но

и формированием других аллергических заболеваний в результате развития транскутанной сенсибилизации. Ко всему прочему, было продемонстрировано, что полиморфизм генов различных иммунных путей, связанных с изменениями в сигнальных путях цитокинов Т-хелперов второго типа (Th2), интерлейкина (IL)-31, IL-33, STAT, тимусного стромального лимфопоэтина (Thymic stromal lymphopoietin, TSLP), регуляторного фактора интерферона-2 (Interferon-gene Regulatory Factors, IRF2), TLR2 и FcεRI в определенных популяциях, может быть связан с высоким риском развития АтД [36, 99, 104].

К настоящему времени выдвинуто несколько гипотез, объясняющих патофизиологию АтД, две из которых нашли наибольшее признание, они являются диаметрально противоположными, но в тоже время взаимодополняющими друг друга. Так, первоначальная гипотеза «изнутри-кнаружи» предполагала в основе заболевания первичный дефект иммунной системы, на фоне которого развивается воспалительный процесс кожного покрова, в результате чего происходит нарушение функции и структуры эпидермального барьера, что в ряде случаев приводит к формированию IgE-опосредованной сенсибилизации [39, 189]. Тогда как более новая, усовершенствованная гипотеза «снаружи-внутрь и обратно» описывает патогенез АтД, как «порочный круг», в основе которого лежит первичный дефект эпидермального барьера. Таким образом, нарушение или наличие дефектов структурных белков и ферментных систем кожного барьера приводят к типичным иммунологическим изменениям и развитию воспаления, ведущего в итоге к еще большему нарушению и дисфункции эпидермального барьера (за счет нарушения дифференцировки кератиноцитов и важных структурных белков эпидермального барьера), усугублению кожного патологического процесса (как в результате активации иммунных клеток в ответ на повреждение тканей, так и в ответ на прохождение аллергенов через измененный кожный барьер), а также

увеличению количества патогенных микроорганизмов на коже больных (в основном за счет вторичной колонизации *Staphylococcus aureus*) и развитию классического симптома АтД в виде чувства зуда, замыкающего этот порочный круг [66, 67, 104]. Иммунологические аспекты патогенеза заключаются преимущественно в дисбалансе адаптивного иммунитета, а именно Т-клеток, особенно Т-хелперов (Th-) типа 1, Th2, Th17 и Th22, а также регуляторных Т-клеток (Treg). В острую фазу болезни дисбаланс проявляется в смещении преимущественно в сторону Th2-иммунного ответа, ведущего к высокой продукции провоспалительных интерлейкинов (IL-) 4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31 и IL-33, увеличению уровня IgE и уменьшению дифференцировки Th1-клеток [70]. Доказано, что высокие уровни сывороточного IgE, как общего, так и специфического к различным экзоаллергенам, коррелирует с тяжестью заболевания и возникновением обострений [175]. Это объясняется тем, что иммунные комплексы IgE, взаимодействуя с эффекторными клетками (базофилы, тучные клетки), инициируют высвобождение медиаторов и модуляторов воспаления, пролиферации и миграции клеток (гистамин, триптаза, химаза, протеогликаны), а также запускают производство типичных для АтД провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) [20]. Интересны наблюдения различных авторов, в которых было продемонстрировано, что высокий уровень общего сывороточного IgE связан с его возможной аутореактивностью в отношении собственных белков и клеток эпидермиса (кератиноцитов). Данный феномен наблюдается приблизительно у четверти пациентов, страдающих АтД, и связан, по всей видимости, с высвобождением аутоантигенов кератиноцитов после их повреждения [20, 182]. В хроническую фазу АтД отмечается начало индукции и перехода в сторону Th1-клеток, увеличением субпопуляций Th22 и Th17 наряду с сопутствующей устойчивой активностью Th2-клеток [81]. Объединяя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что патогенез АтД тесно связан с состоянием эпидермального барьера и регуляцией иммунной системы

человека. Так, повреждения и дисфункция эпидермального барьера, наступившая по различным причинам, в совокупности с неблагоприятными условиями внешней среды и внутренними факторами организма стимулируют выработку кератиноцитами способствующих развитию Th2-иммунного ответа цитокинов и хемокинов IL-1β, IL-1α, IL-25, IL-33, MDC, CCL17, CCL22, TNF-α и TSLP, участвующих в активации базофилов и дендритных клеток (ДК), а также вызывающих экспрессию лиганда OX40L на ДК [128, 194]. Затем ДК, мигрируя в локальные лимфатические узлы, посредством лиганда OX40L индуцируют дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов преимущественно в сторону Th2-клеток, ингибируя тем самым пролиферацию Th1-лимфоцитов [104, 148, 185]. Активированные Th2-лимфоциты под действием кожного лимфоцитарного антигена (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen, CLA) рекрутируются в кожу, где экспрессируют характерные для АтД провоспалительные цитокины: IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и IL-33. Вышеперечисленные провоспалительные цитокины еще больше подавляют синтез необходимых структурных белков (молекул межклеточной адгезии, FLG, кератина, лорикрина, инволюкрина, корнеодесмозина, клаудинов), липидов (длинноцепочечных свободных жирных кислот и церамидов) и антимикробных пептидов (кателецидина/LL-37, β-дефензинов) эпидермального барьера, что приводит к срыву защитной функции кожи, уменьшению гидратации, снижению уровня натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF), увеличению уровня трансэпидермальной потери воды и pH, в результате чего усиливается риск развития вторичного инфицирования и проникновения микроорганизмов, а также аллергенов внешней среды через эпидермис с формированием сенсибилизации и других отклонений функционирования иммунной системы [101, 104, 124]. Определенно, у больных АтД наблюдается уменьшение разнообразия микробиома кожи, связанное с увеличением колонизации и преобладанием патогенного вида *Staphylococcus aureus* над комменсальными микроорганизмами, входящими в состав

нормальной микрофлоры (например, *S. epidermidis* и *S. cohnii*) [37, 103, 108]. Это приводит к более тяжелому, резистентному течению болезни, частым обострениям АтД, а также высокому риску развития аллергических заболеваний в дальнейшем, поскольку *S. aureus* участвует в независимой от Т-клеток индукции В-лимфоцитов, экспрессирует различные факторы вирулентности, повреждающие кератиноциты, тем самым активируя синтез провоспалительных цитокинов (в том числе TSLP), индуцирующих дифференцировку наивных CD4+ Th-клеток (Th0) в сторону Th2-лимфоцитов, а также стимулирует выработку специфического IgE и дегрануляцию тучных клеток [50, 121, 137]. Помимо этого, определенные штаммы *S. aureus* продуцируют такие суперантигены, как стафилококковые энтеротоксины A/B/C (Staphylococcal enterotoxin A/B/C – SEA/SEB/SEC), токсин синдрома токсического шока (Toxic shock syndrome toxin, TSST-1) и другие, которые вызывают и усиливают кожный зуд [145, 186]. Также продемонстрировано, что данные штаммы ассоциируются с устойчивыми к стероидной терапии случаями АтД в результате прямого воздействия токсинов *S. aureus* на Т-клетки, приводя к их массовой неспецифической активации, сопровождающейся высвобождением огромного количества цитокинов, к тому же описана ассоциация с уменьшением супрессивного действия Treg-клеток [61, 89].

Все это подводит ко второму важному патологическому циклу - «зуд-расчесывание», который формируется вследствие высокой экспрессии активированными Т-лимфоцитами IL-31, усиленного выделения TSLP кератиноцитами и колонизации кожи токсигенными штаммами *S. aureus* [168, 181, 186]. Вышеупомянутые факторы, наряду с хроническим воспалением и сухостью кожного покрова, являются основополагающими причинами гиперестезии кожи, возникающей в результате удлинения и увеличения количества ветвлений сенсорных нервных волокон в эпидермисе, по причине которой у пациентов с АтД возникает повышенная

чувствительность к минимальным раздражителям и устойчивое чувство зуда [72, 136]. Порочный круг «зуд-расчесывание» поддерживается за счет образования экскориаций в ответ на возникающее чувство зуда, что не только создает дополнительные дефекты эпидермального барьера, но и новые «входные ворота» для аллергенов и инфекционных агентов, тем самым еще больше провоцируя выделение провоспалительных цитокинов, способствующих хронизации воспалительного процесса, а также стимулирующих и усиливающих кожный зуд [149].

1.3. Возрастные особенности клинической картины атопического дерматита

АтД поражает детей преимущественно раннего возраста, так, в 45% случаев симптомы АтД появляются в течение первых шести месяцев жизни, 60% случаев приходится на детей возрастом до 1 года, а 85% - до пяти лет, у оставшейся части популяции больных с АтД (15%) симптомы проявляются в возрастной период от 6 до 20 лет [100, 109]. Только лишь у 40% пациентов отмечается полное саморазрешение заболевания к 7 годам, тогда как у остальных 60% разрешение наступает ближе к зрелому возрасту [146, 200]. В зависимости от возраста заболевание делится на различные, последовательно переходящие одна в другую, стадии, каждая из которых имеет свои симптомы, особенности течения и клиническую картину высыпаний, обусловленные различиями в строении и физиологических особенностях кожи. Так, младенческая стадия протекает в возрасте от 2-3 месяцев до 2 лет и представляет собой острый экссудативный воспалительный процесс с высыпаниями в виде эритематозных пятен, зудящих воспалительных папул и микровезикул с серозным содержимым на фоне гиперемии, мокнутием, корками и сухостью кожного покрова. Высыпания чаще всего локализованы в области лица (лоб, щеки и подбородок), волосистой части головы, на коже туловища и разгибательных поверхностях конечностей, однако зона ношения

подгузника, паховые складки, как правило, свободны от высыпаний [19, 160]. Наличие высыпаний преимущественно в области лица, характерных для этой стадии, можно объяснить, ссылаясь на работу McAleer M. и соавт., в которой показаны региональные и временные различия в зрелости оболочки корнеоцитов («рогового конверта»), уровне содержания продуктов распада филаггрина (таких как NMF) и активности протеаз на первом году жизни [131]. Так, корнеоциты в области щек имеют более незрелый фенотип, чем в области локтевых сгибов. Наиболее низкий уровень NMF в первый год жизни отмечается в области щек по сравнению с кончиком носа и локтевыми сгибами, тогда как уровень активности протеаз, напротив, был наиболее высоким в области щек по сравнению с локтевыми сгибами, что указывает на нарушение барьерной функции данной локализации, а также объясняется попыткой организма компенсировать низкий уровень NMF и восстановить целостность эпидермального барьера за счет усиления процессов деградации филаггрина и увеличения содержания продуктов его распада. Данные наблюдения позволяют утверждать, что область лица, в частности область щек, играет наиболее значимую роль в процессах формирования сенсибилизации к пищевым аллергенам в младенческом возрасте и последующем возникновении пищевой аллергии [131].

Детская стадия наблюдается у детей в возрасте от 2 до 12 лет (до начала пубертатного периода) и характеризуется наличием процессов острого воспалительного характера с преобладанием ксероза, обильного шелушения, гиперемии кожи, множественных расчесов, трещин и лихеноидных папул, наблюдается инфильтрация кожного покрова, лихенификация, экссудативный компонент менее выражен по сравнению с младенческой стадией [19]. Высыпания сопровождаются мучительным зудом, усиливающимся ночью, который приводит к поддержанию порочного патологического цикла «зуд-расчесывание», нарушениям сна и высокому риску развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности [173].

Типична локализация высыпаний в периоральной и периорбитальной зонах, а также в области сгибательных поверхностей конечностей, складках кожи, тыльной поверхности шеи, кистей и стоп. Стадия подросткового и взрослого возраста начинается с пубертатного периода и может продолжаться в зрелом возрасте. В картине высыпаний на первый план выходит сухость кожного покрова, шелушение, процессы лихенификации, эритематозные папулы и бляшки. Характерно симметричное поражение кожи лица, верхней части туловища, сгибательных поверхностей конечностей кистей рук (хронический дерматит кистей рук) и стоп, часто наблюдается экзема век, сосков. Образование корок и процессы экссудации менее характерны для этой стадии АтД, их наличие указывает на присоединение вторичной инфекции. Частым наблюдением у данной возрастной группы является атопическая форма узловатой почесухи Гайда [19]. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки временной гипо- или гиперпигментации [98]. Также в некоторых случаях выделяют стадию пожилого возраста (>60 лет), представляющую собой преимущественно обширные экзематозные поражения вплоть до развития эритродермии, сопровождающиеся сильным нестерпимым зудом. Однако, при такой клинической форме следует исключить ряд возможных жизнеугрожающих патологий пожилого возраста, например, грибовидный микоз и синдром Сезари, являющиеся Т-клеточными лимфомами кожи [34]. При физикальном обследовании больных АтД можно обнаружить множество характерных клинических признаков/симптомов, которые являются вспомогательными для постановки диагноза АтД, а также могут указывать на наличие других аллергических заболеваний. Так, дополнительная складка нижнего века, возникающая в результате отека и лихенификации вследствие расчесывания, носит название линии Денье-Моргана. Зуд в области глаз и светобоязнь, связанные с атопическим кератоконъюнктивитом, отмечаются приблизительно у 30% детей с АтД [79, 176]. У большинства больных АтД обнаруживается белый дермографизм, как признак нейровегетативного расстройства, а точнее симпатергической

реакции кожи на раздражители [33]. При сочетании с вульгарным ихтиозом и/или наличии мутации гена FLG отмечается ксероз кожного покрова, генерализованное мелкопластинчатое шелушение и гиперлинеарные ладони [161]. Дистрофия волосяного покрова в области затылка в виде ослабления и поредения волос носит название симптома «меховой шапки». Симптом псевдо-Хертога характеризуется временным исчезновением волос наружной трети бровей из-за постоянного расчесывания или трения [127]. Жалобы на инфильтрацию, гиперемию подошв с появлением трещин и шелушения могут указывать на симптом «зимней стопы» [176]. При аллергическом рините (АР) у пациентов детского возраста может наблюдаться частый непроизвольный «аллергический тик», при котором ребенок морщит нос в связи с чувством зуда. «Аллергический салют» - еще один признак аллергического ринита, чаще наблюдающийся у детей подросткового возраста, характеризуется красной поперечной полосой в области кончика носа в результате многократного трения этой области ладонью [158].

1.4. Концепция «атопического марша» и другие пути развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита

АтД, как правило, развивается в раннем детском возрасте и может служить началом формирования «атопического марша», представляющего собой типичную последовательность поэтапного развития аллергических заболеваний с вовлечением различных органов-мишеней, таких как кожа, желудочно-кишечный тракт и дыхательная система [53]. Так, приблизительно 60% детей с ранним началом АтД имеют предрасположенность к развитию сопутствующих аллергических заболеваний по пути «атопического марша», что в значительной степени утяжеляет общее состояние пациентов и снижает качество их жизни [109]. К трехлетнему возрасту почти 66% детей, страдающих АтД тяжелой степени тяжести, имеют хотя бы одно сопутствующее аллергическое заболевание

[97]. Примерно 50% детей с АтД тяжелого течения имеют диагностированную пищевую аллергию, а в качестве аллергенов чаще всего выступают такие продукты, как коровье молоко, яйца, пшеница, соя, кунжут и арахис [53]. Систематический обзор проспективных когортных исследований, направленных на изучение риска развития астмы у детей с АтД, показал, что в среднем у 1 из 3 детей, страдающих АтД, в возрасте 6 лет и старше развивается бронхиальная астма [183]. Доказано, что экспозиция высоких концентраций аэроаллергена (клещи домашней пыли) в раннем детском возрасте является одним из основных факторов развития бронхиальной астмы (БА) [44]. Данные стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC демонстрируют, что эпизодические свистящие хрипы встречаются у 30% детей, а персистирующая атопическая бронхиальная астма наблюдается в среднем у 10% детей и 5% взрослых, при этом наиболее частыми аэроаллергенами выступают клещи домашней пыли, пыльца деревьев и трав, плесневые грибы, а также шерсть домашних животных [23]. По данным Kulig M. и соавт. более чем у 50% детей раннего возраста с тяжелым течением АтД развивается бронхиальная астма и предположительно у 75% наблюдаются признаки аллергического ринита [111].

Механизм развития «атопического марша» заключается в наличии дисфункции/дефектов эпидермального барьера, возникающих по причине генетических мутаций структурных компонентов кожи, различных кожных заболеваний, нарушения нормального баланса микробиома кожи, непосредственно поврежденного кожного покрова (например, экскориации, как результат сильного чувства зуда при АтД) и действия других триггеров (химические реагенты; ферменты). Как было описано выше, такое патологическое состояние, наряду с аберрантным ответом организма, способствует проникновению различных аллергенов и патогенов внешней среды через кожу и формированию транскутанной сенсибилизации –

аномального иммунного ответа, который еще сильнее усугубляет течение основного заболевания, а также приводит к развитию аллергических заболеваний и обострению кожного патологического процесса при повторном контакте с этими веществами [200]. Учитывая все вышесказанное, стоит отметить, что наиболее значимыми экзогенными триггерами для пациентов с АтД являются такие факторы, как использование моющих/гигиенических средств (особенно щелочных), изменяющих pH и вызывающих истончение рогового слоя; аллергены, обладающие протеолитической активностью (например, клещи домашней пыли); стафилококковая инфекция (выделение факторов вирулентности) и психологический стресс (за счет изменения гомеостаза эпидермального барьера вследствие усиления синтеза эндогенных глюкокортикоидов) [47, 80, 142].

Концепция «атопического марша» описывает один из наиболее известных и «классических» путей прогрессирования аллергических заболеваний на фоне бесконтрольного течения тяжелого АтД у детей, начиная от формирования пищевой аллергии, которая в большинстве случаев протекает параллельно с АтД, до развития, в конечном счете, бронхиальной астмы и аллергического ринита [200]. Другой хорошо известной траекторией, которую можно достичь у большинства пациентов в случае полного контроля аллергического заболевания с достижением стойкой ремиссии и назначением поддерживающей терапии, является так называемое «перерастание аллергии», заключающееся в постепенном полном регрессе атопии с возрастом [95]. Тем не менее важно понимать, что существует множество других траекторий развития аллергических заболеваний, сильно отличающихся у каждого конкретного индивидуума в соответствии с его фенотипом и влиянием на организм различных факторов, как генетических, так и факторов окружающей среды, тогда как траектории «атопического марша» и «перерастания аллергии» лишь одни из большого числа возможных

профилей развития, вариации и исходов аллергических заболеваний [78, 95]. Наиболее показательным примером неоднородности моделей аллергических заболеваний служит исследование Belgrave D. и соавт., которые, проанализировав данные 9801 ребенка возрастом от года до 11 лет, смогли выделить 8 профилей развития аллергических заболеваний, а также оценить распространенность каждого из них:

1. В большинстве случаев (51,3%) у детей была низкая вероятность возникновения АтД, БА и АР;
2. В 15,3% случаев у детей наблюдалась высокая вероятность развития АтД в течение всей жизни, достигающая своего пика в пять лет жизни (80%), а затем неуклонно снижающаяся до 50% к 11-летнему возрасту;
3. В 9,6% случаев у детей в возрасте от 5 до 11 лет была продемонстрирована высокая вероятность развития только АР независимо от АтД и БА;
4. В 7,7% случаев у детей была продемонстрирована низкая вероятность развития АтД и АР в течение всего детства, однако наблюдалась высокая вероятность появления БА в течение первых 5 лет жизни с последующим развитием ремиссии к 8 годам;
5. В 5,7% случаев наблюдалась высокая вероятность развития БА в детстве с неуклонно растущей вероятность присоединения АР к 11 годам жизни, тогда как вероятность развития АтД оставалась низкой;
6. В 4,7% случаев неуклонно до 5 лет росла вероятность развития АтД (до 95%) наряду с увеличением почти до 100% вероятности присоединения к 8 годам жизни АР, при этом вероятность развития БА была низкая;
7. В 3,1% случаев у детей была высокая вероятность развития на фоне АтД аллергических заболеваний по пути «атопического марша» (сначала к АтД присоединялась БА, а затем АР);

8. В 2,7% случаев отмечалась высокая вероятность развития АтД и БА в качестве сопутствующего заболевания, однако, вероятность развития АР оставалась низкой [28].

Несмотря на все вышеизложенное и тот факт, что по некоторым данным распространенность пути развития атопических патологий по сценарию «атопического марша» у детей, страдающих АтД умеренной или тяжелой степени тяжести, составляет приблизительно лишь 6% случаев, данная концепция является наиболее доказанной и наглядной в прогнозировании развития у детей аллергических заболеваний в случае бесконтрольного течения тяжелого АтД [24, 43, 90].

1.5. Пищевая аллергия – отправная точка развития «атопического марша»

Было продемонстрировано, что одним из наиболее ранних этапов развития аллергических заболеваний у детей, страдающих АтД, является возникновение пищевой аллергии вследствие формирования транскутанной сенсибилизации к пищевым аллергенам. Поэтому взаимное сосуществование АтД и пищевой аллергии на ранних этапах жизни ребенка расценивается как возможный первый шаг в развитии «атопического марша» [200]. Так, например, исследование LEAP (Learning Early About Peanut Allergy – исследование аллергии на арахис в раннем возрасте) продемонстрировало, что уже к 4-месячному возрасту у детей с АтД среднетяжелого и тяжелого течения были обнаружены специфические IgE к яичному белку в 50% случаев, белку коровьего молока (28%) и арахису (21%) [57]. Также доказано, что именно сенсибилизация к пищевым аллергенам в раннем детском возрасте, сопровождающаяся высоким уровнем IgE, закладывает «основу» для последующей множественной сенситизации к другим аллергенам внешней среды с формированием в будущем более серьезных аллергических заболеваний [50, 188]. К тому же, наличие стойкой, длительно протекающей

сенсибилизации к пищевым аллергенам, определяющейся как обнаружение высокого уровня специфического IgE к одним и тем же аллергенам в течение первых двух лет жизни, в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по атопическим патологиям предшествует более высокому риску развития аллергических заболеваний верхних дыхательных путей, который составляет до 50% случаев в отношении развития аллергического ринита и до 67% – для бронхиальной астмы [112]. При этом у детей со стойкой сенсибилизацией к пищевым аллергенам, сопровождающейся высокими уровнями общего и специфического IgE более 1 года, риск развития АР в 3,4 раза выше, а риск развития БА – в 5,5 раз выше, чем у детей с временной сенсибилизацией, подразумевающей под собой постепенное снижение уровня специфического IgE [112].

Под пищевой аллергией (ПА) понимают патологическое состояние повышенной чувствительности и чрезмерно выраженного иммунного ответа на компоненты пищевых продуктов, в основном белковой природы, которое клинически проявляется различными симптомами: появлением зуда, высыпаний, гастроинтестинальными симптомами и нередко анафилаксией [157]. Важную роль в развитии ПА, наряду с факторами внешней среды, играет наследственность, как правило, эта группа пациентов имеет отягощенный семейный анамнез у родственников первой степени родства по таким заболеваниям, как пищевая аллергия, поллиноз, атопический дерматит, бронхиальная астма. Генетическая предрасположенность в данном случае отвечает за нарушение механизма пероральной толерантности и развитие сенсибилизации к определенным аллергенам, а также влияет на характер клинических проявлений этого аллергического заболевания [59, 91]. В связи с этим стоит обратить внимание на исследование Brown S. и соавт., которые доказали, что нуль-мутация гена FLG связана с четырехкратным увеличением риска развития ПА [41]. Кроме того, несколько исследований продемонстрировали, что наличие мутаций FLG у детей раннего возраста,

страдающих АтД и имеющих сенсибилизацию к пищевым аллергенам, увеличен риск развития БА в будущем, а прогностическая ценность этих факторов составила 100% [73, 129]. Спектр клинических проявлений ПА широк и зависит от поражения конкретного органа-мишени или системы органов. В понятие «пищевая аллергия» в настоящее время включают как специфические IgE-опосредованные, так и не-IgE-опосредованные (клеточно-опосредованные) иммунологические реакции, возможно также их сочетание – реакции смешанного типа. IgE-опосредованная аллергия включает в себя развитие орального аллергического синдрома (ОАС), крапивницы, бронхиальной астмы, бронхоспазма, отека Квинке и анафилаксии; имеет острое начало, развивается с младенческого возраста. К клеточно-опосредованной аллергии относят развитие целиакии, синдрома Хейнера, синдрома пищевого протеин-индуцированного энтероколита (FPIES) и пищевого белок-индуцированного аллергического проктоколита (FPIAP); проявляется постепенно, носит хронический характер и распространено среди лиц младенческого и детского возраста. Смешанная аллергия характеризуется отсроченным или хроническим течением, чаще всего проявляется в виде атопического дерматита или эозинофильной гастроэнтеропатии/эзофагита [7, 197]. По некоторым данным, показатель распространенности ПА у детей в возрасте до 1 года достигает до 10% [141, 166, 177]. Как и в случае АтД, наиболее подверженным к развитию ПА оказалось детское население промышленно развитых стран Запада и быстроразвивающихся стран. Имеются данные, что у детей в возрасте до 5 лет распространенность пищевой аллергии составляет 4% в Великобритании, 4,2% в Германии, 6,8% в Норвегии, 8,0% в США и более 10% в Австралии. Исследования в Китае, где ранее пищевая аллергия была редким явлением, зарегистрировали распространенность ПА в пределах 3,2–7,7% у детей возрастом до 2 лет [123]. Также большинство стран сообщили об увеличении показателя распространенности пищевой аллергии за последнее десятилетие. В Великобритании, например, частота госпитализаций при анафилаксии,

вызванных пищевыми триггерами, возросла с 1,2 до 2,4 на 100 000 населения в период между 1998 и 2012 годами; а в Австралии частота госпитализаций в среднем возросла на 13,2% в период с 1994 по 2005 год [123]. Особенно тревожный факт представляет собой увеличение показателя количества смертей в год по причине развития анафилактического отека вследствие развития аллергической реакции на пищевые продукты, так, в Австралии за период с 1997 по 2013 год количество смертей в год по указанной причине выросло в среднем на 9,7% [135].

Многие авторы выделяют определенный перечень продуктов, наиболее часто выступающих в качестве антигенов в аллергических реакциях, к ним относятся коровье молоко, куриное яйцо, соя, арахис и пшеница, особенно у младенцев и детей младшего возраста; тогда как рыба, морепродукты и орехи – чаще всего вызывают аллергические реакции у детей старшего возраста и взрослых. Первыми по значимости в развитии ПА выступают коровье молоко и куриные яйца, распространенные повсеместно, остальные аллергены варьируют по своей значимости в зависимости от культуры питания, национальных особенностей и возрастной группы [123, 197]. Kulig M. и соавт. показали, что в раннем детстве наблюдается преимущественно сенсибилизация к пищевым аллергенам, среди которых наиболее распространенными в возрасте 1 года жизни оказались куриное яйцо и коровье молоко (6%), тогда как в возрасте 5 лет наблюдался прирост показателя распространенности сенсибилизации к сое и пшенице [111]. Следует отметить, что существует перекрестная реактивность между различными группами антигенов, в том числе между пищевыми аллергенами и аллергенами внешней среды. Так, например, ПА на фрукты, овощи и орехи может быть результатом сенсибилизации к пыльце, имеющей сходное антигенное строение (гомологичные белки, сходная пространственная конфигурации и аминокислотная последовательность молекул) с пищевыми компонентами. Классическим примером является возникновение

аллергических симптомов у пациентов с аллергией на пыльцу березы, при употреблении ими в пищу арахиса, фруктов семейства Розовых из порядка Розоцветных (Rosaceae): яблок, груш, вишни, персика [105, 107]. Сенсибилизация к пыльце полыни ведет к перекрестной сенсибилизации к цитрусам, сельдерею, дыни, бананам, огурцам, моркови. Вышеописанное явление называется синдромом «пища-пыльца» или ОАС. Похожими реакциями являются аллергия на арахис в результате сенсибилизации от наружных увлажняющих средств, содержащих в составе арахисовое масло; или комбинация аллергии на бананы, киви, авокадо с существующей аллергической реакцией на латекс [27]. Люди, чувствительные к клещам домашней пыли, как правило, имеют перекрестную сенсибилизацию к ракообразным [130]. На антигенные свойства продуктов оказывает влияние степень их термической обработки, которая может как снизить аллергенность, так и, напротив, повысить ее. Например, жареный арахис обладает более низкой иммуногенностью в отличии от сырого, это также касается молока и куриного яйца. Ракообразные же наоборот после термической обработки показали более высокие уровни реактивности IgE к аллергенам. Однако, в некоторых случаях в качестве индуктора ПА могут выступать пищевые добавки и красители (например, тартразин), которые в роли гаптенов образуют комплексы с протеинами (чаще всего сывороточным альбумином или глобулином) и становятся полноценными антигенами [12, 52, 157].

1.6. Механизм транскутанной сенсибилизации

Суть таких сложных иммунологически процессов, как развитие сенсибилизации или толерантности к антигенам, можно объяснить следующими механизмами: ПА индуцируется тогда, когда антигенпрезентирующие клетки кишечника, кожи или слизистых дыхательных путей приводят к дифференцировке наивных Th0-лимфоцитов

в Th2-клетки, формируя тем самым аллергический профиль иммунной системы. Толерантность же наступает при условии нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и пероральной презентации антигена толерогенной популяцией желудочно-кишечных дендритных клеток в кишечно-ассоциированной лимфоидной ткани (Gut-associated lymphoid tissue, GALT), что приводит к развитию регуляторных Treg- и Breg-лимфоцитов, секретирующих IL-10 и антитела класса IgA, IgG4, подавляющих развитие аллергических реакций [180]. Разумеется, процессы имеют намного более сложную структуру и многочисленные клеточные взаимодействия. Хрупкий баланс между пищевой толерантностью и сенсибилизацией может быть перевешен в одну из сторон на различных уровнях развития иммунного ответа. Однако, как только равновесие было нарушено и одно из этих состояний было сформировано, изменить его в противоположную сторону становится крайне сложной задачей, решение которой кроется в проведении профилактических мероприятий (например, стратегия ранней индукции оральной толерантности), воздействии на факторы риска и создании терапевтических стратегий, направленных на вмешательство в развитие иммунного ответа, на изменение его профиля или переключение изотипа [56, 115, 193]. Именно поэтому так важно понимать механизмы патофизиологических процессов, протекающих в основе развития транскутанной сенсибилизации.

В норме ЖКТ участвует в формировании «пищевой толерантности» за счет селективной функции отбора белковых молекул в составе пищи и предотвращения развития патологических иммунных реакций к ним [157]. Однако, в отличие от ЖКТ, прохождение аллергена транскутанным способом в результате дисфункции эпидермального барьера практически всегда ведет к сенсибилизации и развитию аллергических реакций. Действительно, в настоящее время все больше в патогенезе ПА и других иммунных нарушений рассматривается роль поврежденного эпидермального барьера и

транскутанной сенсибилизации. В доказательство этому можно привести работу Saloga J. и соавт., которые обнаружили, что нанесение овальбумина на поврежденную кожу (но не на интактную кожу) мышей инбредной линии BALB/c приводит к увеличению уровня специфического IgE к нему и индукции системного аллергического ответа в виде реакции гиперчувствительности немедленного типа при повторной презентации аллергена [155]. Наряду с этим, аналогичный результат отметили Fallon P. и соавт., проводившие точно такой же опыт, но на мышах с мутацией гена FLG (мыши с шелушащимся хвостом, flaky tail mice) [71]. В довершение ко всему известно, что подавляющее большинство первых аллергических реакций на арахис и лесные орехи происходят при первом же известном приеме внутрь, это еще раз доказывает об альтернативном ЖКТ пути сенсибилизации [165]. Эти аспекты заложили основу для гипотезы «двойного аллергенного воздействия», сформулированной Gideon Lack. Гипотеза предполагает, что иммунная система в раннем детском возрасте развивается в сторону формирования толерантности или аллергической сенсибилизации в зависимости от превалирования поступления антигенов через ЖКТ или кожные покровы соответственно. Следуя этой теории, существует узкое «окно возможностей» в течение первого года жизни ребенка, когда можно целенаправленно повлиять на баланс в сторону развития толерантности к пищевым антигенам [113, 115]. Данная гипотеза нашла отражение в следующем исследовании Lack G. и соавт., которые обнаружили, что местное нанесение наружных средств, содержащих арахисовое масло, на пораженную АтД кожу детей возрастом до 6 месяцев жизни было в значительной степени (в 90% случаев) связано с развитием ПА аллергии на арахис [116]. Также существуют работы, указывающие на связь между аллергией на пшеницу и воздействием гидролизованного белка пшеницы в мыле для лица [75, 106]. Установлена взаимосвязь между влиянием различных пищевых аллергенов, находящихся в пыли и проникающих через дыхательные пути и кожу детей раннего возраста, и развитием сенсибилизации [31]. Защитный же эффект

раннего перорального контакта с потенциальными пищевыми аллергенами был подтвержден в исследовании George Du Toit и соавт., в котором было продемонстрировано, что раннее введение в диету арахиса у детей первого года жизни с тяжелым АтД и наличием ПА на яичный белок значительно снизило частоту развития ПА на арахис, а также привело к модуляции иммунного ответа организма на него [56]. Наглядным примером этого является анализ эпидемиологических данных показателя распространенности ПА к арахису среди детского населения Великобритании и Израиля. Долгие годы стратегией к превенции развития ПА на арахис у детей из группы высокого риска в Великобритании было избегание его употребления, однако, как показала практика, это привело лишь к увеличению распространенности ПА на арахис у детей, страдающих АтД. В отличие от Великобритании, дети раннего возраста в Израиле потребляли арахис в больших количествах. В результате чего показатель распространенности ПА на арахис в Великобритании равнялся 1,85%, тогда как в Израиле составлял всего лишь 0,17% [55].

Сенсибилизация к пищевым аллергенам чаще всего происходит через дыхательные пути (пыльца) и поврежденный кожный покров, но в некоторых случаях может формироваться также и через ЖКТ, обычно вследствие наличия патологии связанной с кишечником лимфоидной ткани, дефектов слизистой оболочки кишечника, несостоятельности барьерной функции ЖКТ, нарушения кишечной микрофлоры и избыточного поступления аллергена [197]. Однако, многим аллергенам для развития сенсибилизации, помимо дефектного эпидермального барьера, также необходима связь с экзогенными и/или эндогенными адъювантами [30]. Например, показано, что транскутанная сенсибилизация к белкам коровьего молока и сои у мышей развивается только при условии наличия экзогенных адъювантов [60]. В качестве адъюванта выступают определенные вещества, которые способствуют усилению иммуногенности антигена, облегчению захвата

антигена, активации ДК и смещению иммунных реакций, в нашем случае, в сторону Th2-ответа. Экзогенными адъювантами являются гликаны (Ara-h1, Ara-h2 – очищенный аллерген, содержащийся в арахисе), различные протеазы (клещи домашней пыли – Der p, насекомые, грибы), хитин, липиды (простагландины, фитопростаны, содержащиеся в растительных тканях), продукты жизнедеятельности/токсины микроорганизмов (стафилококковый энтеротоксин B) и компоненты лекарственных средств [30]. Основным эндогенным адъювантом Th2-ответа является TSLP, который занимает важную роль в транскутанной сенсибилизации и развитии аллергических заболеваний, поскольку создает благоприятную среду для аберрантного иммунного ответа на безвредные антигены окружающей среды [199]. Как упоминалось ранее, TSLP высоко экспрессируется в коже больных АтД, особенно при воздействии аллергенов, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-13, TNF-α) и повреждении кожного барьера [48, 196]. Soumelis и соавт. показали, что посредством действия TSLP происходит созревание ДК без стимуляции со стороны провоспалительных цитокинов [169].

Самой часто возникающей и наиболее изученной является IgE-опосредованная ПА [29]. Патогенез развития сенсибилизации с последующим формированием IgE-опосредованной ПА сложен, нагляднее всего рассматривать его на модели арахиса или других древесных орехов, поскольку они являются одними из самых сильных и частых аллергенов, к тому же арахис вызывает сенсибилизацию без необходимости наличия какого-либо экзогенного адъюванта, ему достаточно самостоятельной адъювантной активности [178]. При воздействии арахиса с поврежденной кожей происходит усиленная экспрессия цитокинов IL-1β, IL-6, IL-25, IL-33, TNF-α и TSLP кератиноцитами. В результате чего происходит активация и терминальная дифференцировка ДК, изменение фенотипа ДК, а также индукция экспрессии лиганда OX40L и хемокинового рецептора CCR7 на их поверхности. IL-33 является членом суперсемейства IL-1 и функциональным

лигандом ST2-рецептора, связываясь с которым IL-33 активирует Th2 и тучные клетки с последующим секретированием провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящим к аллергическим реакциям [159]. На поверхности ДК тоже находится рецептор ST2, в результате чего после связывания с IL-33 ДК продуцирует различные провоспалительные цитокины (IL-6, TNF-α, IL-1β и хемокин CCL17), которые вместе с TSLP также способствуют пролиферации наивных Th0-клеток в эффекторные Th2-клетки и генерации фолликулярных Т-хелперов (Tfh) [29, 32]. Активация ДК является ключевым звеном взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета, заключающегося в захвате, процессинге и представлении на поверхности ДК антигена арахиса Ara-h1, являющегося ничем иным, как патоген-ассоциированным молекулярным паттерном. Захват антигена ДК происходит с помощью рецепторов лектина С-типа (CLR), участвующих в рецепторно-опосредованном эндоцитозе гликановых структур [93]. В данном случае в качестве трансмембранного CLR-типа II выступает DC-SIGN, который играет основную роль в миграции, хоуминге, захвате, представлении антигена, а также выступает в первичном иммунном ответе в качестве рецептора и процессора для различных лигандов, включая молекулу межклеточной адгезии ICAM-3 (Intercellular adhesion molecule-3), необходимую для инициации формирования иммунологического синапса между ДК и Т-клетками [164, 174]. После чего происходит хоуминг зрелых ДК в регионарные лимфатические узлы и активация приобретенного иммунитета за счет представления антигена с помощью главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) II класса, приводящая к праймированию наивных Th0-лимфоцитов и индукции генерации Tfh, что ведет к инициации дифференцировки Th0-клеток преимущественно в сторону Th2-клеток, миграции Th2-лимфоцитов в ткани и экспрессии ими IL-4 и IL-13 [156]. В свою очередь, IL-4, IL-13 и Tfh стимулируют рост и дифференцировку В-клеток и формируют пул В-клеток и Т-клеток памяти, а также способствуют переключению изотипа

иммуноглобулина на IgE [25, 184]. По мере созревания В-клетки дифференцируются в плазматические клетки и продуцируют большие количества специфических IgE [40]. После этого аллерген-специфические IgE попадают в циркуляторное русло и фиксируются на высокоаффинных Fcε-рецепторах I типа (FcεRI) тучных клеток и базофилов кожи, кишечника, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, активируя их при повторном воздействии аллергена, что приводит к дегрануляции эффекторных клеток с высвобождением биологически активных медиаторов и проявлению типичной клинической симптоматики аллергических заболеваний в зависимости от затронутых органов и систем органов [46, 122]. Тем не менее IgE в некоторых случаях сами по себе обладают аутореактивностью и атакуют собственные ткани и структуры организма, которые имеют высокую степень гомологии с аллергенами внешней среды, что способствует утяжелению течения АтД и возникновению аллергических реакций немедленного и замедленного типа [76]. Важное значение также имеют формирующиеся в процессе сенсибилизации Т- и В-клетки памяти, поддерживающие и вызывающие усиленный иммунный ответ на повторный контакт с антигеном [49]. Стоит отметить, что данный механизм развития иммунного ответа не универсальный. Однако, модель арахиса демонстрирует основной путь транскутанной сенсибилизации, который может быть применим к большинству аллергенов, но уже в совокупности с влиянием различных адъювантов и вариантами нарушений эпидермального барьера в контексте определенных дерматозов [9].

1.7. Роль элиминационной диеты в терапии пищевой аллергии

Для устранения причинно-значимого фактора при ПА из питания следует полностью исключить продукты, вызывающие аллергическую реакцию. При легком течении ПА, обусловленном воздействием

ограниченного числа причинно-значимых белков, элиминационную диету можно применять в качестве монотерапии [2, 65, 133].

Диетотерапия должна сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка [6]. При достижении ремиссии рацион постепенно расширяют, за счет введения в питание новых или ранее исключённых продуктов. Продукты с повышенной сенсибилизирующей активностью (шоколад, мед, орехи), а также содержащие искусственные пищевые добавки (эмульгаторы, красители, консерванты) или оказывающие раздражающее воздействие на желудочно-кишечный тракт (мясные и рыбные бульоны) в питание не возвращают. В виду того, что вышеперечисленные продукты часто приводят к обострению аллергического процесса, вызывая как истинные аллергические реакции, так и реакции неиммунного характера, их исключают из рациона питания на длительное время, определяя продолжительность и строгость элиминации индивидуально в каждом конкретном случае. Детям с IgE – опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE антител в крови, в настоящее время не рекомендуется проводить тестирование на обнаружение уровня IgG4 антител к индивидуальным антигенам пищевых продуктов [6, 68, 170].

Наиболее значимой среди детей раннего возраста является аллергия к белку коровьего молока. При подтверждении диагноза ПА к БКМ продолжительность элиминационной диеты должна составлять не менее 6 месяцев при легком течении и не менее 12-18 месяцев при наличии тяжелых реакций [14, 74]. Однако неоправданная по длительности элиминационная диета может навредить растущему организму в связи, с чем максимальная продолжительность элиминационной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 месяцев даже у детей с выраженными проявлениями ПА и высокими классами сенсибилизации к БКМ. Детям с сохраняющимися

при повторном обследовании высокими титрами IgE к БКМ сроки соблюдения элиминационной диеты продлеваются.

При выявлении аллергии к БКМ у ребенка, находящегося на естественном вскармливании, необходимо стремиться сохранить его в питании в максимальном объеме. Для этого из рациона матери исключают все молочные продукты, а также продукты, обладающие перекрестной реактивностью с БКМ (говядина, телятина). При отсутствии грудного молока или рецидивах симптомов ПА, не смотря на строгое соблюдение безмолочной диеты матерью, рекомендовано исключение других аллергенных продуктов из ее рациона или как крайняя мера – перевод ребенка на лечебную смесь на основе высоко гидролизованного молочного белка или аминокислот [15]. Детям с не IgE-опосредованной формой ПА к БКМ при отсутствии тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводят диагностическое введение продукта, по результатам которого принимается решение о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ [163, 195]. У детей с аллергией к БКМ находящихся на смешанном или искусственном вскармливании согласно международным [54, 65, 74] и национальным [14, 15] согласительным документам, а также многочисленным исследованиям [4, 8] исключают смеси на основе коровьего молока, прикорм, содержащий БКМ и другие немодифицированные молочные животные белки (например, овечье или козье молоко). Согласно данным современных клинических исследований, высокая эффективность смесей на основе высоко гидролизованного белка или аминокислот подтверждается отсутствием аллергических реакций при их употреблении более чем у 90% детей с ПА к белку коровьего молока [21]. За счет обогащения комплексами витаминов, макро- и микроэлементов все лечебные смеси соответствуют требованиям экспертов ВОЗ по ингредиентному составу, биологической ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни.

1.8. Подходы к терапии атопического дерматита и профилактике развития аллергических заболеваний

Учитывая, что основополагающими факторами развития АтД и транскутанной сенсибилизации в рамках основного заболевания является нарушение эпидермального барьера и последующий воспалительный процесс, то и лечение должно быть направлено на скорейшее подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. Изучая различные руководства и консенсусы по терапии АтД, просматриваются такие общие положения, как назначение в качестве первой линии терапии топических глюкокортикостероидов (тГКС) с целью уменьшения выраженного активного воспаления пораженного кожного покрова до полного разрешения высыпаний с дальнейшим переходом на поддерживающую/проактивную терапию с использованием в местах прежних высыпаний тГКС (по интермиттирующей схеме) или топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), направленных на подавление остаточного воспаления и предотвращение дальнейшего его развития [22, 190]. Определенно, длительное регулярное использование эмолентов, как в комбинации со средствами активной терапии во время обострения, так и в качестве поддерживающего лечения, также имеет решающее значение в ведении пациентов с АтД, поскольку позволяет скорректировать состояние эпидермального барьера, что не только уменьшает активность воспалительного процесса, но и предотвращает проникновение аллергенов через кожу во внутреннюю среду организма [147]. Такой последовательный подход лежит в основе терапевтических и профилактических вмешательств у детей, страдающих АтД и/или предрасположенных к развитию аллергических заболеваний.

Главным принципом лечения АтД является необходимость индивидуального подбора терапии в каждом конкретном случае, основываясь на клинической картине заболевания и особенностях пациента.

При использовании тГКС следует учитывать лекарственную форму, степень активности, содержание галогенов, возраст пациента, область кожи, на которую будет наноситься препарат. тГКС действуют на несколько звеньев воспалительного процесса, влияя на факторы транскрипции, экспрессию «воспалительных» генов, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, эозинофилы и ДК. тГКС препятствуют процессингу антигена и ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов [63]. Помимо своей основной противовоспалительной активности, тГКС эффективно снижают колонизацию кожи *S. aureus* у больных АтД, вероятнее всего, по причине снижения выделения провоспалительных цитокинов, ингибирующих продукцию антимикробных пептидов [82]. Существующая Европейская классификация Miller и Munro распределяет все тГКС по степени активности на 4 класса: от I (слабые) до IV (очень сильные). Побочными эффектами длительного лечения сильнодействующими тГКС являются различные изменения кожи, включающие в себя атрофию, образование телеангиэктазий, стрий, гипертрихоза, и эндокринные патологии (синдром Иценко-Кушинга) [26, 134]. Изменения кожного покрова в виде атрофии и стрий наиболее выражены при применении тГКС на чувствительных участках (складки, сгибы, область лица, зона половых органов). В лечении АтД у детей возрастом до 1 года крайне важно использовать тГКС слабой и умеренной степени активности, особенно при использовании в качестве поддерживающей терапии, в связи с высоким риском развития побочных эффектов и неблагоприятного системного действия более активных тГКС, абсорбирующихся через кожу [69]. Одним из интересных примеров тГКС III класса активности (сильные), который показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности в лечении АтД у детей раннего возраста, является метилпреднизолона ацепонат (МПА) [126, 179]. МПА обладает минимальной системной биодоступностью и по сравнению с другими тГКС активируется непосредственно в очаге воспаления под действием эстераз, что

позволяет избежать влияния на здоровые окружающие ткани и свести к минимуму развитие побочных эффектов [88, 198].

Топические ГКС до сих пор остаются фундаментальным звеном терапии АтД, тогда как ТИК идеально подходят для длительной поддерживающей терапии, также ТИК предпочтительно использовать в чувствительных зонах [190]. Однако, многие иностранные специалисты считают, что для лечения детей до 2-ух лет лучшим вариантом активной терапии является использование 1% крема пимекролимус (ПИМ) off-label за счет более благоприятного профиля переносимости, легкой структуры, состава и подходящей для остроты процесса лекарственной формы [125]. Следует отметить, что в РФ ПИМ официально разрешен с трехмесячного возраста, в отличие от других стран Европы и Азии, где ПИМ разрешен с двух лет. Существуют убедительные доказательства об эффективности и благоприятном профиле долгосрочной безопасности при применении крема 1% пимекролимус у детей возрастом до двух лет [125]. Так, исследование Petite показало, что при 5-летнем периодическом использовании ПИМ не было выявлено каких-либо нежелательных явлений и сигналов опасности в виде повышенного риска развития инфекций, лимфом и злокачественных новообразований кожи [167]. Также отмечается минимальное системное действие данного средства при местном применении у пациентов с обширными поражениями в этой возрастной группе, что достигается за счет высокой молекулярной массы и липофильности [35, 62]. Ко всему прочему, ПИМ имеет более специфический по сравнению с тГКС противовоспалительный и иммуносупрессивный механизм действия, основанный на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина в результате чего не происходит активации тучных и Т-клеток, синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов, нейропептидов из клеток периферических нервов, а также других медиаторов воспаления и зуда [85]. ПИМ, в отличие от тГКС, не вызывает атрофию кожи, поскольку не угнетает

функцию фибробластов и последующую выработку коллагена и не угнетает пролиферацию кератиноцитов [138]. Особенно следует выделить свойство ПИМ восстанавливать эпидермальный барьер, воздействуя на экспрессию генов, ответственных за синтез структурных белков, формирующих нормальную структуру и функционирование кожного барьера [84]. Показательно исследование Jensen J.M. и соавт., в котором было продемонстрировано, что применение ПИМ приводило к нормализации экспрессии филаггрина и лорикрина, не влияя при этом на экспрессию ферментов, необходимых для синтеза липидов, инволюкрина и небольших пролин-богатых белков, связывающих церамиды и формирующих нормальный «роговой и липидный конверт», тем самым образуя нормальную структуру рогового слоя, являющегося одним из важных элементов эпидермального барьера, отвечающего за защиту внутренней среды организма от различных внешних патогенных факторов [96, 110]. Клинический опыт и данные исследований позволяют утверждать, что оба класса противовоспалительных средств (тГКС и ТИК) подходят в качестве средств проактивной терапии, а их профиль безопасности зависит непосредственно от побочных эффектов и свойств применяемого препарата [191].

Смягчающие средства помогают в снижении чувства зуда за счет восстановления целостности кожного барьера и уменьшения ксероза кожи, некоторые рекомендации рассматривают эмоленты в качестве препарата первой линии терапии при легкой степени тяжести АтД [45, 63]. В последнее время наблюдается рост влияния в терапии АтД нового класса эмолентов, содержащих в составе активные компоненты, как правило, растительного происхождения, что позволяет оказывать патогенетическое воздействие на патологический процесс [190]. Такие увлажняющие средства получили название «эмоленты плюс», применение их в поддерживающей терапии АтД позволяет не только подавить остаточное воспаление после активного

лечения, но и предотвратить последующее его развитие, наряду с возможностью закрепления эффекта тГКС и продления периода ремиссии [83, 192]. В настоящее время все еще идет поиск перспективных направлений в лечении и профилактических вмешательствах, направленных на предотвращение развития АтД и других аллергических заболеваний. Перед исследователями стоит множество вопросов, начиная от разработки терапевтических и профилактических алгоритмов с использованием доступных лекарственных средств и заканчивая изучением таких нюансов и тонкостей, как определение возраста начала вмешательств, их необходимая продолжительность для достижения клинически значимого результата и эффективность доступных для широкого использования лекарственных средств.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследования

Работа проводилась на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор, профессор А.П. Фисенко). Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020).

В исследование включено 108 детей возрастом до 4 месяцев, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого или тяжелого течения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Степень тяжести атопического дерматита по индексу EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы) >7 баллов (среднетяжелое и/или тяжелое течение атопического дерматита);
2. Отягощенный семейный аллергологический анамнез (наличие хотя бы у одного из родителей атопического дерматита, пищевой аллергии, бронхиальной астмы и/или аллергического ринита);
3. Наличие у ребенка сенсибилизации к одному или нескольким исследуемым пищевым и бытовым аллергенам, определяемым на этапе скрининга методом ImmunoCAP: белок коровьего молока, белок куриного яйца, пшеница, соя, смесь бытовых аллергенов «домашняя пыль».

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Использование за последние 30 суток до включения в исследование топических ингибиторов кальциневрина (пимекролимус);

2. Сопутствующие тяжелые неврологические, эндокринологические, сердечно-сосудистые, печеночные и почечные заболевания в анамнезе;
3. Наличие острых бактериальных, вирусных инфекций;
4. Отсутствие у ребенка сенсибилизации к определяемым пищевым и бытовым аллергенам;
5. Клинически значимые изменения в общем анализе мочи, общем анализе крови, биохимическом анализе крови;
6. Отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании;
7. Невозможность наблюдения за пациентом на протяжении исследования.

2.2. Клинические методы обследования пациентов

У всех пациентов был проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте заболевания, отягощённости наследственности по аллергическим заболеваниям, особенностях клинического течения и данных о предшествующей терапии. Всем пациентам был проведён физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса. Также всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование с целью исключения сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Диагноз АтД устанавливали при наличии трех основных и не менее трех дополнительных диагностических критериев атопического дерматита по J.M. Hanifin и G. Rajka (табл. 1) [86].

Таблица 1

Критерии диагностики атопического дерматита

Основные критерии	Дополнительные критерии
– чувство зуда – типичная морфология и локализация кожных высыпаний – хроническое рецидивирующее течение заболевания – наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников	– начало заболевания в раннем возрасте – ксероз кожного покрова – ихтиоз, фолликулярный гиперкератоз, гиперлинейность ладоней – высокий уровень IgE (>2000 МЕ/мл) – экзема сосков – хейлит – симптом Денье-Моргана (дополнительная складка нижнего века) – рецидивирующий конъюнктивит – белый дермографизм – обострение процесса под влиянием провоцирующих факторов (аллергены, пищевые продукты, стресс, ирританты)

При оценке тяжести АтД по шкале EASI учитывали выраженность четырех клинических признаков болезни (эритема, инфильтрация, экскориации и лихенификация) отдельно в четырех локализациях (голова/шея, туловище, верхние и нижние конечности) по 4-балльной системе:

- 0 — отсутствует;
- 1 — легкая степень;
- 2 — умеренная степень;
- 3 — выраженные/тяжелые проявления.

Для каждой локализации оценка степени тяжести болезни рассчитывается как сумма баллов выраженности упомянутых клинических признаков.

Оценку площади поражения проводили для каждой из четырех локализаций по 6-балльной системе (рис. 1):

- 0 — отсутствие пораженной кожи;
- 1 — поражение 1–9% поверхности кожи;
- 2 — 10–29%;
- 3 — 30–49%;
- 4 — 50–69%;
- 5 — 70–89%;
- 6 — ≥90% соответственно.

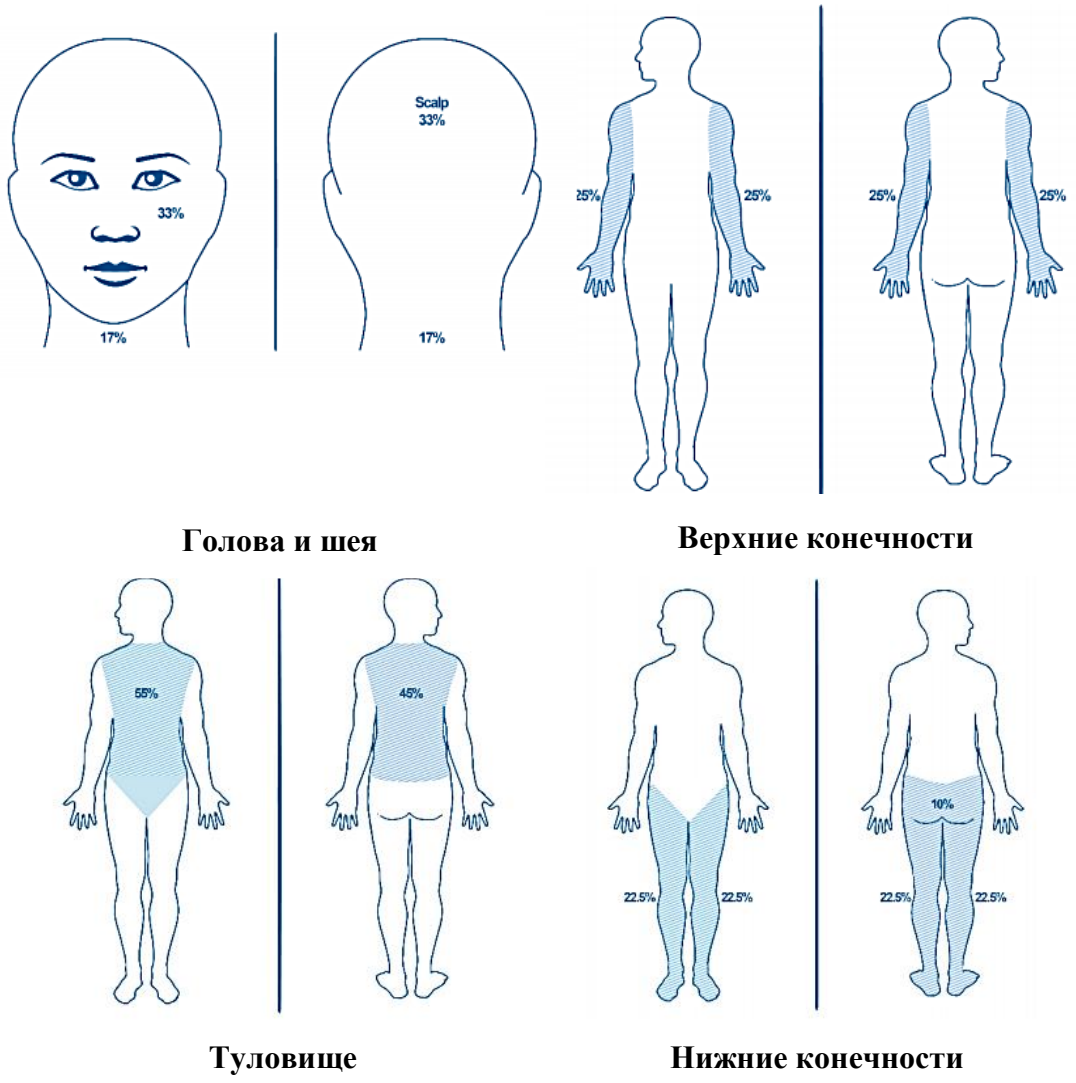


Рис. 1. Оценка распространенности высыпаний по площади поражения кожи в процентах

Затем для каждой локализации баллы тяжести клинических проявлений АтД умножали на баллы площади пораженной кожи, далее умножали на нормированный с учетом локализации и возраста коэффициент (у детей в возрасте до 7 лет для головы/шеи и верхних конечностей коэффициент равен 0,2; для туловища и нижних конечностей — 0,3). В конечном итоге баллы, вычисленные для каждой локализации, суммировали и получали итоговую оценку по шкале EASI с диапазоном значений от 0 до 72 баллов (табл. 2) [87].

Таблица 2

Таблица для подсчета индекса EASI у детей возрастом <8 лет

Участок тела	Эритема	Инфильтрация	Экскориации	Лихенификация	Площадь поражения	Коэффициент	Полученные баллы
Голова и шея	(+	+	+	)	x	x 0.2	
Туловище	(+	+	+	)	x	x 0.3	
Верхние конечности	(+	+	+	)	x	x 0.2	
Нижние конечности	(+	+	+	)	x	x 0.3	
Суммирование полученных баллов со всех 4 участков тела, EASI =							_____ (0-72)

Тяжесть АтД рекомендовано оценивать в следующих диапазонах шкалы EASI:

- 0 — нет признаков болезни;
- 0,1–1 — почти чистая кожа;
- 1,1–7 — легкая степень тяжести;
- 7,1–21 — среднетяжелое течение;

- 21,1–50 — тяжелое течение;
- 50,1–72 — очень тяжелое течение АтД [120].

Оценка безопасности основывалась на выявлении и документальной фиксации у пациентов нежелательных явлений, связанных, по мнению исследователя, с использованием определенного местного лекарственного средства, согласно его инструкции:

- Возникновение местных реакций (раздражение, зуд и покраснение кожи, появление высыпаний, шелушение, сухость, отечность);
- Присоединение инфекции вирусной/бактериальной этиологии (пиодермии, герпетическая инфекция);
- Возникновение аллергических реакций (крапивница, ангионевротический отек).

2.3. Лабораторные методы обследования пациентов

Определение сенсибилизации к исследуемым аллергенам осуществлялось следующим образом. У всех пациентов проводилась процедура взятия образцов венозной крови в вакуумные пробирки с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 3,5 мл (Vacutainer SST II Advance, BD, Великобритания). Сразу после сбора образца пробирку полностью переворачивали 10 раз (не встряхивая) и через 35 минут центрифугировали при скорости 1300–2000 оборотов/минуту в течение 10 минут при 25°C. Полученные образцы сыворотки транспортировали в лабораторию в вертикальном положении в контейнере при комнатной температуре. В случае проведения анализа не в день взятия крови образцы сыворотки хранили при температуре 2–8°C не более 1 недели, в случае большей задержки образцы замораживали и хранили при температуре –20°C. Все тесты выполнены в течение не более 2 месяцев со дня взятия образца крови. Сенсибилизация к аллергенам определялась при помощи

автоматизированного иммунологического анализатора ImmunoCAP250 (UniCAP System/Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция), исходя из уровня обнаруженных аллерген-специфических IgE (sIgE) в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием набора реагентов ImmunoCAP Specific IgE for Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Швеция) для пищевых аллергенов и набор реагентов hx2 «смесь домашней пыли: Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Blatella germanica» (Hollister-Stier Laboratories LLC, США) для бытовых аллергенов. Порог аналитической чувствительности анализатора составляет 0,01 кЕд/л (kUA/L). Референсное значение – граница (cut-off point) для специфических IgE-антител является равным 0,35 кЕд/л, согласно инструкции производителя тест-системы. Коэффициент вариации (coefficient of variation, CV) между партиями тест-системы ImmunoCAP, согласно инструкции производителя, составляет 4–9%. Сенсибилизацию к аллергену устанавливали при концентрации специфических IgE в сыворотке крови >0,35 кЕд/л. Также в интерпретации результатов лабораторной диагностики использовалось разделение на классы сенсибилизации полученных значений концентраций sIgE-антител. Класс сенсибилизации к аллергену устанавливали по концентрации sIgE:

- I класс — при уровне sIgE 0,35–0,7 кЕд/л;
- II класс — 0,71–3,5 кЕд/л;
- III класс — 3,51–17,5 кЕд/л;
- IV класс — 17,51–50 кЕд/л;
- V класс — 50,01– 100 кЕд/л;
- VI класс — >100 кЕд/л.

2.4. Методы диетодиагностики

Диагностическая элиминационная диета назначалась всем детям, с высокой вероятностью гиперчувствительности к тому или иному пищевому

продукту, также всем пациентам были даны рекомендации по соблюдению условий гипоаллергенного быта. Из питания ребенка и/или матери исключались наиболее вероятные причинно-значимые продукты, а также продукты, наиболее часто вызывающие гистаминолиберацию (ярко окрашенные овощи и фрукты). Продолжительность диагностической диеты составляла от двух недель до 30 дней [16]. При необходимости проводилось диагностическое введение продукта для подтверждения диагноза ПА.

После подтверждения диагноза ПА по результатам данных диетодиагностики и/или лабораторного тестирования ребенку и/или матери назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6-12 месяцев в соответствии с международными [65] и отечественными клиническими рекомендациями [16] по ведению детей раннего возраста с ПА. Например, ребенку назначалась гипоаллергенная безмолочная диета при подтверждении сенсибилизации к белкам коровьего молока. Рекомендации по питанию давались дифференцированно в зависимости от особенностей рациона на момент включения в исследование. В тех случаях, когда ребенок находился на естественном или смешанном вскармливании, грудное молоко в питании ребенка сохранялось в максимальном объеме, при этом кормящей матери назначалась гипоаллергенная диета. При подтвержденной аллергии к БКМ у ребенка, матери назначался безмолочный вариант гипоаллергенной диеты. При отсутствии у ребенка явных клинических реакций на БКМ назначалась диагностическая диета матери на 1 месяц с дальнейшим диагностическим введением молочных продуктов. При необходимости искусственного или смешанного вскармливания ребенку детям с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока подбиралась лечебная смесь на основе высоко гидролизованного молочного белка или аминокислотная смесь (детям с множественной пищевой аллергией и тяжелым течением атопического дерматита, а также при недостаточном

эффекте на фоне высоко гидролизованной смеси), согласно существующим алгоритмам [3].

2.5. Методы диетотерапии

Лечебная элиминационна диета назначалась детям с верифицированной пищевой аллергией. Продолжительность диеты составляла не менее 6 мес, согласно актуальным рекомендациям [16, 65]. У детей с аллергией к БКМ на смешанном и искусственном вскармливании использовались специализированные смеси на основе высоко гидролизованного молочного белка – «Алфаре», «Алфаре аллержи», «Нутрилон пепти гастро», «Нутрилон аллергия», «Фрисопеп АС» или аминокислотная смесь «Неокейт».

Через 6 месяцев элиминационной диеты на основании клинической оценки состояния ребенка, ранее исключенные продукты вводились в рацион поочередно. Для первого диагностического введения количество продукта определялось исходя из данных анамнеза, с учетом количества, на которое ранее была отмечена аллергическая реакция и ее выраженности. Начальная доза вводимого продукта была значительно меньше той, на которую была отмечена реакция. Срок наблюдения за реакцией составлял 2 суток. При отсутствии аллергических реакций после первого диагностического введения, продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех клинических проявлений. Пациентам с отсутствием нежелательных симптомов после диагностического введения продукта было рекомендовано расширение рациона [16].

2.6. Дизайн исследования

Было проведено когортное исследование, дизайн представлен на рисунке 2.

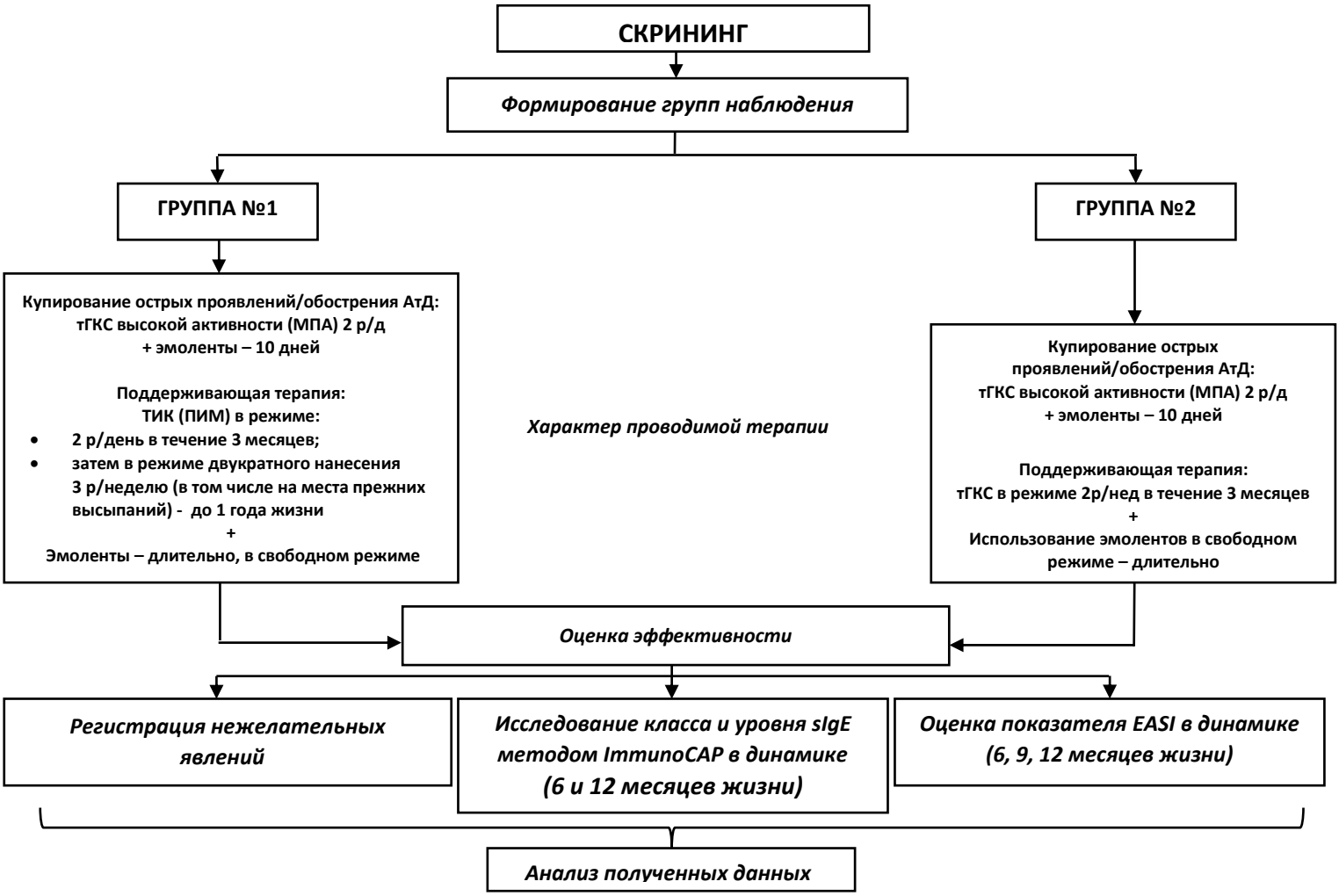


Рис. 2. Дизайн исследования

2.7. Распределение на группы, характер проводимой терапии

Распределение пациентов, включенных в исследование, по группам наблюдения с определенной схемой терапевтического вмешательства определялось клинической ситуацией и решением исследователя. Базовая терапия в период острых проявлений АтД включала применение тГКС — метилпреднизолона ацепоната (МПА) — 2 раза в сутки в сочетании с эмолентами (при необходимости, с проведением влажных обертываний) в течение 10 суток. После купирования острых воспалительных изменений назначали поддерживающую терапию, включавшую применение

топического ингибитора кальциневрина или тГКС (МПА), вследствие чего формировали группы сравнения:

1. Группа №1 после окончания базовой терапии получала топический ингибитор кальциневрина — 1% крем пимекролимус (ПИМ), который назначали в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, а затем — в режиме двукратного нанесения (утро/вечер) 3 раза в неделю до 1 года жизни;
2. Группа №2 после окончания базовой терапии получала тГКС (МПА) — в режиме 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, а затем — при обострении АтД.

Пациенты обеих групп наблюдения длительно использовали эмоленты в режиме 1–2 раза в сутки.

2.8. Сбор и статистическая обработка данных

Сбор первичных данных осуществлялся путем копирования сведений из историй болезней и индивидуальных карт динамического наблюдения за пациентом. Хранение, группировка и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с использованием персонального компьютера и программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel из состава офисного пакета приложения Microsoft Office для Windows (Microsoft, США).

Анализ данных выполнен с использованием многофакторного дисперсионного анализа при помощи пакета статистических программ STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Описание количественных показателей произведено с указанием среднего арифметического, медианы, нижнего и верхнего квартилей (25-й; 75-й процентили). Сравнение количественных показателей в независимых выборках осуществлено с применением LSD-теста (ANOVA), качественных

показателей – с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера [11, 13].

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

1. математико-статистическое описание исследовательских групп больных;
2. построения таблиц сопряженности с последующей оценкой связи между качественными показателями с использованием непараметрического критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера;
3. многофакторного дисперсионного анализа для оценки числовых характеристик количественных показателей и оценки значимости их различия в динамике у различных исследуемых групп;
4. оценка основных клинических показателей во всех исследовательских группах и характера их динамики.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [18]:

1. расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, медианы);
2. определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднеквадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
3. частотная и структурная характеристика показателей;
4. вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их 95%-доверительных интервалов;
5. графическое и табличное представление результатов.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента [17].

Таким образом, выводы, сделанные в работе, и положения, выносимые на защиту, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах [1, 5]. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов

Всего в исследование было включено и обследовано 108 детей, которые были распределены в две группы наблюдения. Распределение пациентов по группам наблюдения представлено на рисунке 3. Первая группа (рис. 4, рис. 5) состояла из 56 (51,85%) детей, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые после окончания базовой терапии получали топический ингибитор кальциневрина — ПИМ в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, а затем — в режиме двукратного нанесения (утром и вечером) 3 раза в неделю до 1 года жизни. 52 ребенка (48,15%) с АтД среднетяжелого или тяжелого течения были распределены во 2 группу (рис. 6, рис. 7), которая после окончания базовой терапии получала тГКС (МПА) — в режиме 2 раза в неделю в течение 3 месяцев, а затем повторный курс при обострении АтД.

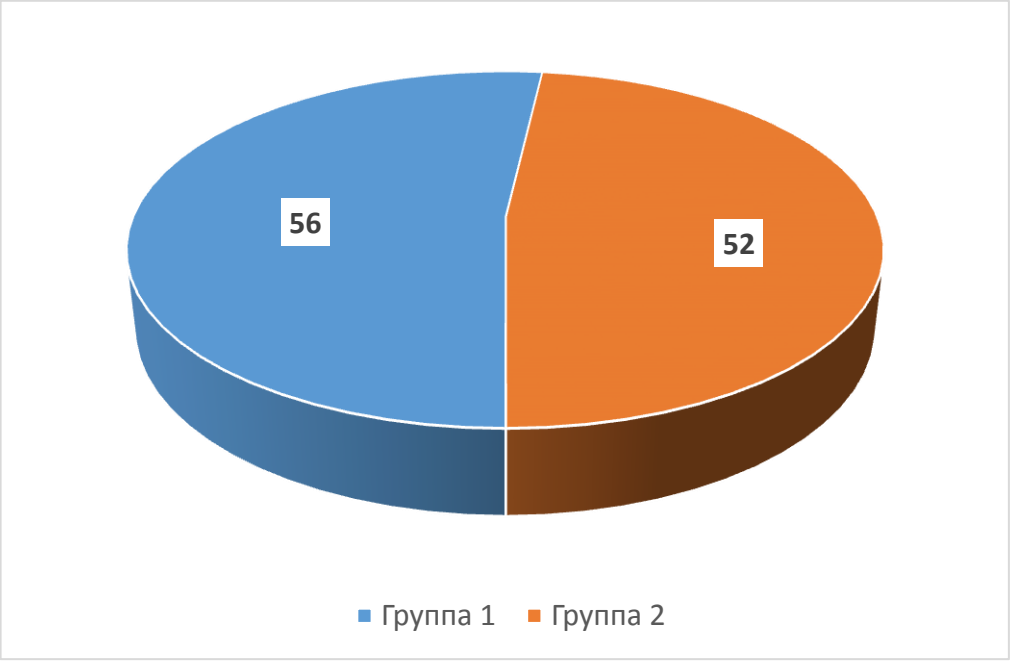


Рис. 3. Распределение пациентов по исследовательским группам



Рис. 4. Пациент из 1 группы наблюдения в момент включения в исследование



Рис. 5. Пациент из 1 группы наблюдения в момент включения в исследование



Рис. 6. Пациент из 2 группы наблюдения в момент включения в исследование



Рис. 7. Пациент из 2 группы наблюдения в момент включения в исследование

Средний возраст пациентов в первой группе составил 95±10 дней, при этом наименьшее значение возраста было 72 дня, а наибольшее – 118 дней. Средний возраст во второй группе наблюдения составил 93±11 дней, наименьшее значение возраста во второй группе было 68 дней, а наибольшее – 116. Статистически значимых отличий между группами не наблюдалось (p>0,05), распределение по возрасту было однородным. В целом возраст детей составил от 68 до 118 дней (рис. 8).

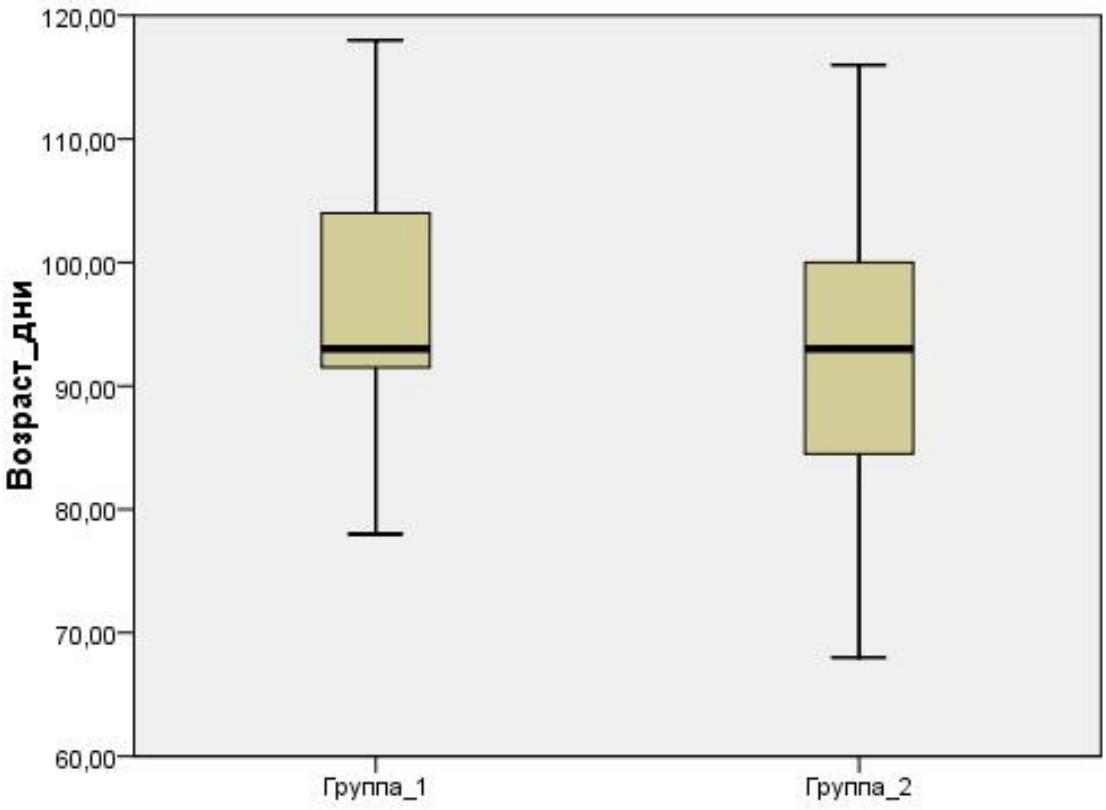


Рис. 8. Возрастная характеристика исследовательских групп

По полу исследуемые группы были однородны (p>0,05), при этом в обеих группах большую часть составляли пациенты мужского пола (рис. 9). Так, в первой группе доля пациентов мужского пола составила 55,35% (31 пациент), а женского – 44,64% (25 пациентов); во второй группе 53,85% (28 пациентов) составили лица мужского пола, а 46,15% (24 пациента) - женского.

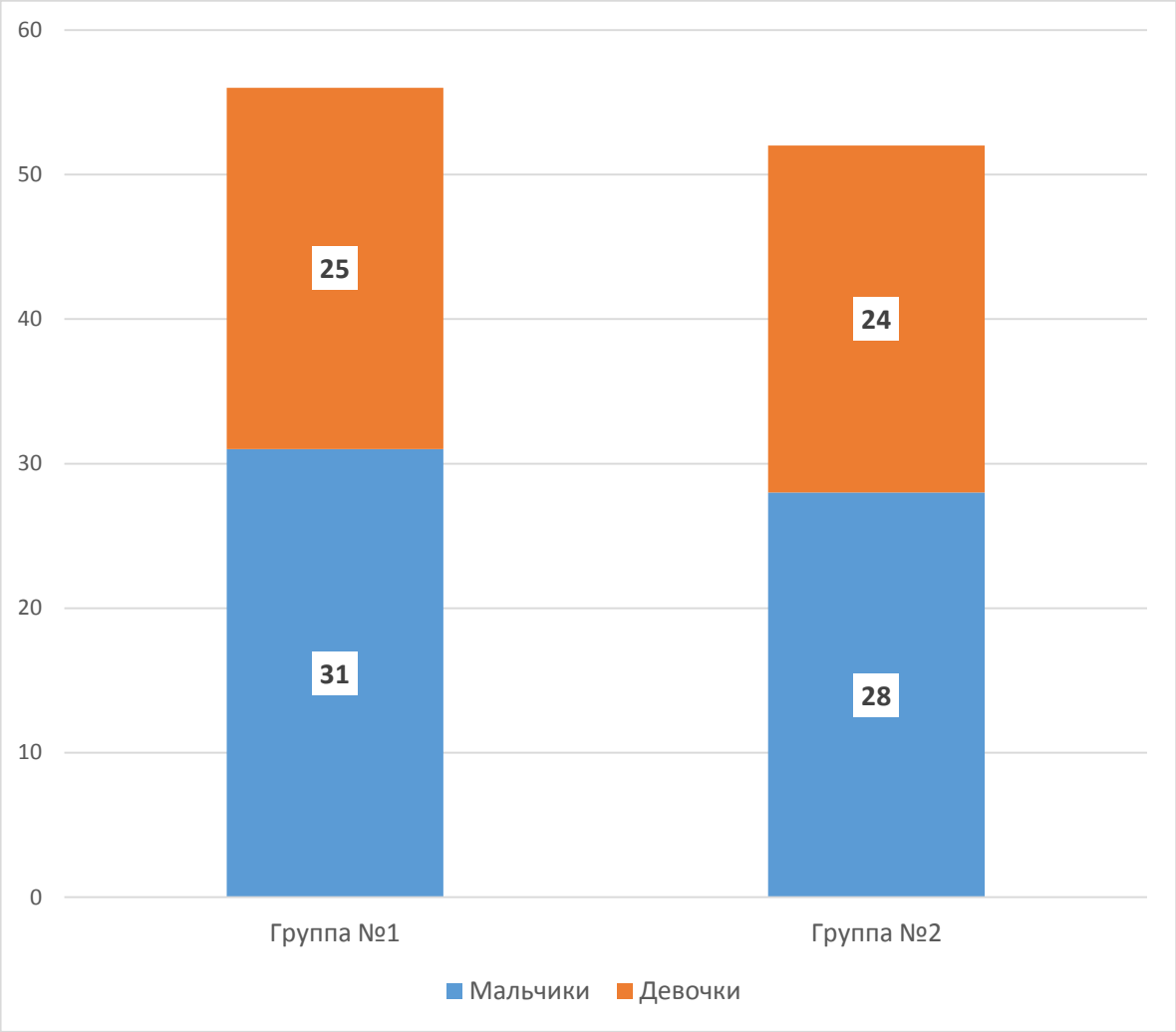


Рис. 9. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

При анализе распределения пациентов групп наблюдения в зависимости от индекса EASI статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$), что свидетельствует об однородности исследовательских групп по данному признаку. Среднее арифметическое значение индекса EASI в первой группе составило 33,3±5,1 балла, тогда как во второй группе – 34,6±3,7 балла (рис. 10). Минимальное значение индекса EASI в исследовательских группах составило 23,8 баллов, максимальное – 44,2 балла.

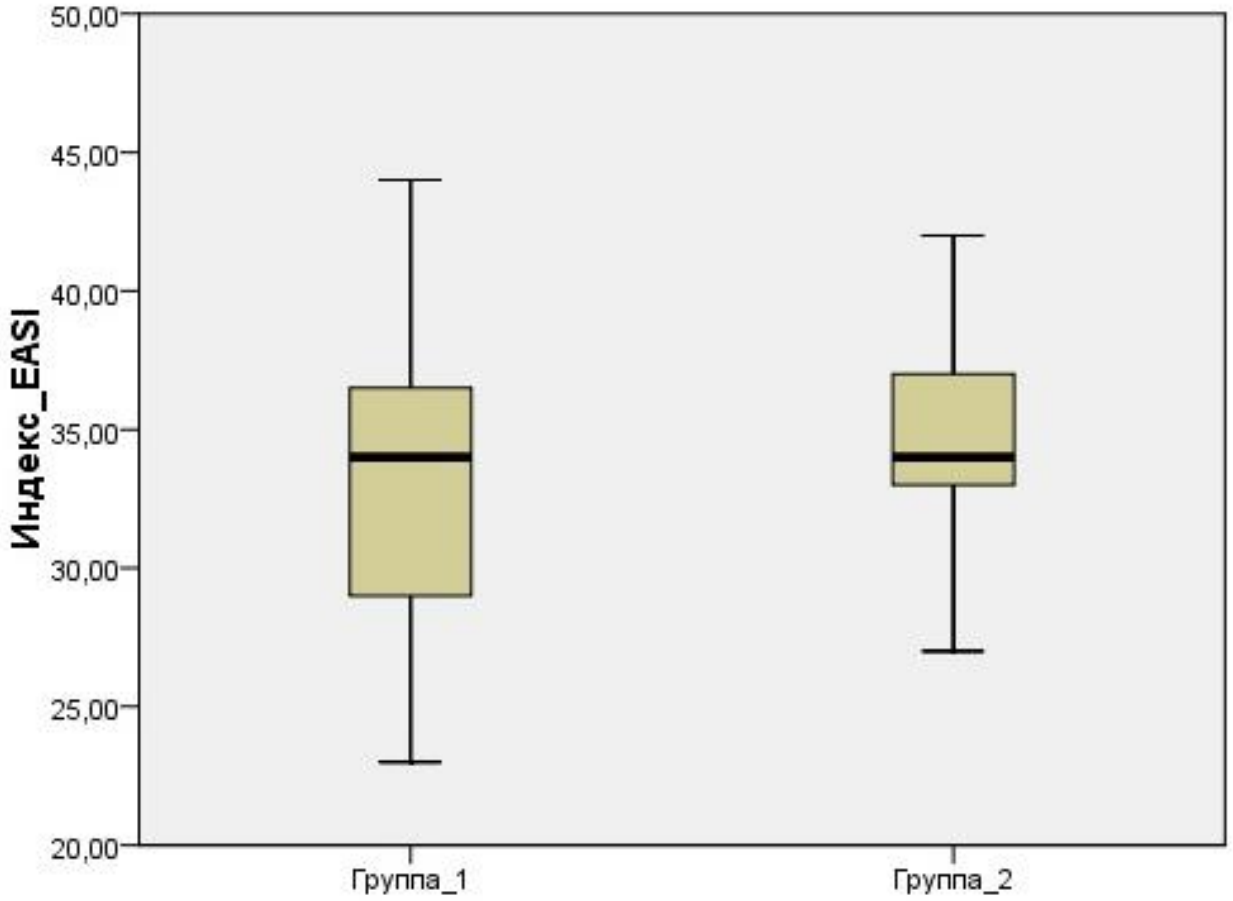


Рис. 10. Индекс EASI в группах наблюдения в момент включения в исследование

Согласно критериям включения, все дети имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница, ангионевротический отек в анамнезе), чаще определяемый по материнской линии. На рисунке 11 представлена частота встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням у детей обеих групп в зависимости от ближайших родственников.

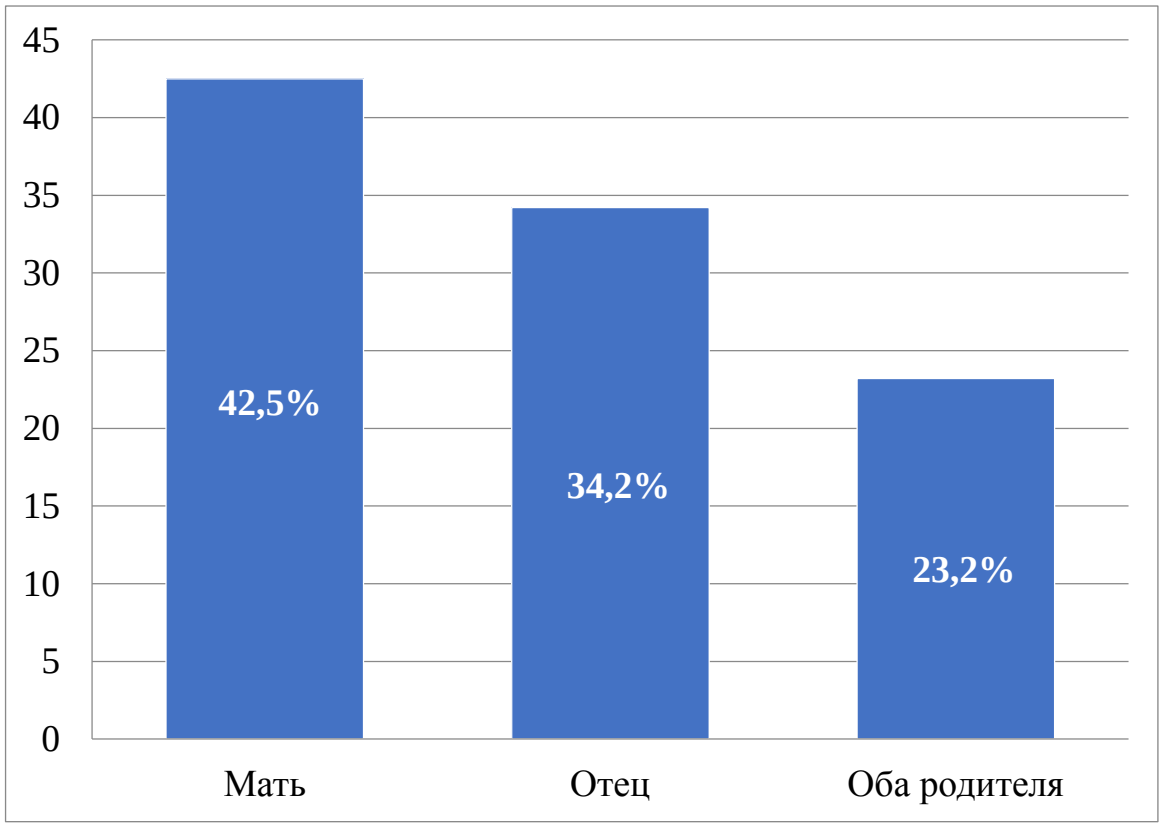


Рис. 11. Частота встречаемости отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням у детей обеих групп наблюдения

Было определено, что у 46 детей (42,5%) был отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям по материнской линии, у 37 детей (34,2%) – по линии отца, а у 25 детей (23,2%) – отягощенный семейный анамнез отмечался у обоих родителей. Из 108 детей 63 пациента имели в семье братьев или/и сестер, из них 36 пациентов (57,1%) имели брата или сестру с установленным аллергическим заболеванием.

Первые симптомы ПА возникали примерно в половине случаев (48,3%) возникли в первые 3 месяца жизни, они чаще всего имели изолированный характер (65,4%) и выражались в виде кожных высыпаний (57,5%) или гастроинтестинальных симптомов (7,2%). Однако в 32,5% случаев впервые возникшие симптомы ПА носили сочетанный характер. При анализе анамнестических данных связь первых симптомов ПА с

определенным продуктом была установлена у 63,9% пациентов, при этом явная причинно-следственная связь появления кожных симптомов аллергии или гастроинтестинальных расстройств с употреблением, например, молочных продуктов ребенком и/или матерью выявлена в 49,0% случаев. У остальных детей наличие аллергии к БКМ было выявлено с помощью определения уровня sIgE к БКМ методом ImmunoCAP, что было впоследствии подтверждено результатами диагностической безмолочной диеты, а также с помощью диагностического введения продукта.

Проведена сравнительная оценка в исследовательских группах и таких показателей как продолжительность грудного вскармливания, возраст назначения безмолочной диеты и возраст назначения индивидуальной диеты. Продолжительность исключительно грудного вскармливания оказалась практически одинаковой в обеих группах и составила 2,8 месяцев. Возраст назначения безмолочной диеты также оказался близким. В первой группе он составил 2,6±0,5 месяцев жизни, а во второй – 2,4±0,6 месяцев жизни ($p>0,05$). Статистически значимые ($p<0,01$) различия в группах показал возраст назначения индивидуальной диеты, который в первой группе составил 3,3±0,2 месяцев жизни, а во второй – 3,9±0,1 месяцев жизни.

В момент включения в исследование грудное вскармливание получало 71,3% детей (77 пациентов); на смешанном вскармливании находилось 18,5% детей (20 пациентов); а полностью на искусственном 10,2% детей (11 пациентов). Распределение детей по характеру вскармливания в группах приведено на рисунке 12, из которого следует, что статистически значимых различий в их распределении не выявлено ($\chi^2=1,7$; $p=0,44$). При этом следует отметить, что во второй группе несколько чаще встречались дети, которые получали грудное вскармливание. А в первой группе преобладали дети, получавшие смешанное и искусственное вскармливание.

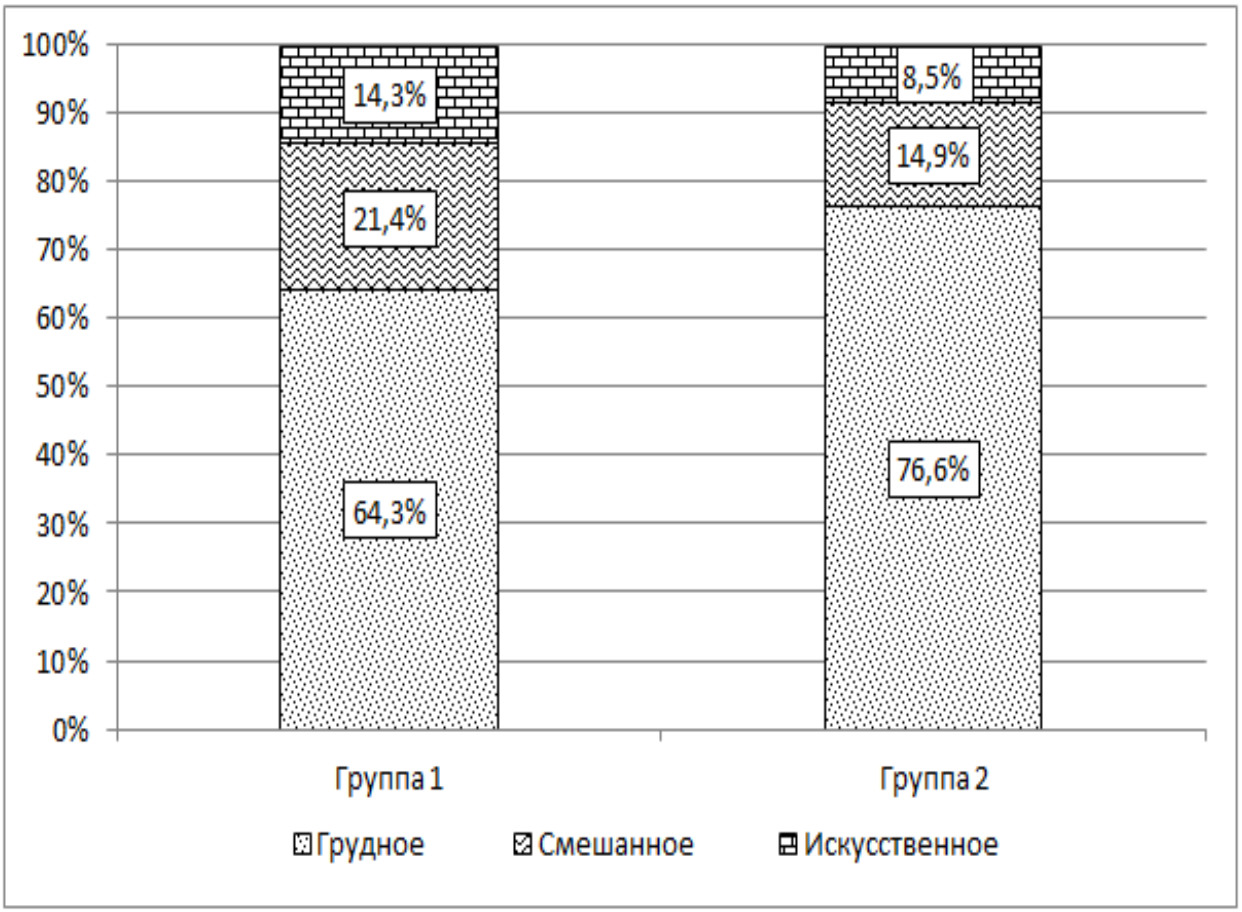


Рис. 12. Распределение детей по характеру вскармливания в обеих группах наблюдения в момент включения в исследование

На момент включения в исследование в числе смесей для искусственного вскармливания использовались не только смеси на основе высоко гидролизованного молочного белка и аминокислотная смесь, но и смеси на основе частично гидролизованного молочного белка (гипоаллергенные), безлактозные смеси, а также базовые молочные смеси, в том числе на основе козьего молока. Различия частоты применения этих смесей в обеих исследовательских группах (табл. 3) оказались статистически не значимыми ($p>0,05$).

Таблица 3

Частота использования питательных смесей в группах наблюдения на момент включения в исследование

Смесь		Группа больных		χ^2	p
		Группа №1	Группа №2		
Высоко гидролизованные	**абс.**	18	15	0,13	0,710
	%	32,1	28,8		
Аминокислотные	**абс.**	17	14	0,15	0,693
	%	30,3	26,9		
Гипоаллергенные	**абс.**	13	15	0,44	0,504
	%	23,2	28,8		
На основе козьего молока	**абс.**	12	11	0,0012	0,972
	%	21,4	21,1		
Безлактозные	**абс.**	18	10	2,34	0,126
	%	32,1	19,2		
Другие	**абс.**	10	7	0,39	0,530
	%	17,8	13,4		

До момента включения в исследование часто отмечалась необоснованнная замена смесей в питании ребенка смеси на другие, аналогичные по составу, а также неоправданное использование смесей на основе козьего молока, безлактозных и частичногидролизованных смесей. Так, только одну смесь использовали при вскармливании у 17 (19,1%) детей, две смеси – 37 (41,6%) детей, три смеси – 32 (35,9%) детей. Повторно возвращались к применению одной и той же смеси при вскармливании 3 (3,4%) детей. Распределение детей по количеству смесей, используемых для вскармливания, в исследовательских группах (рис. 13) статистически значимых различий не показало (χ^2=4,7, p=0,19). Однако следует отметить,

что в первой группе несколько чаще прибегали к использованию двух смесей (42,9%), а во второй – трех смесей (44,7%).

Прикорм не вводился до момента включения в исследование у детей обеих групп.

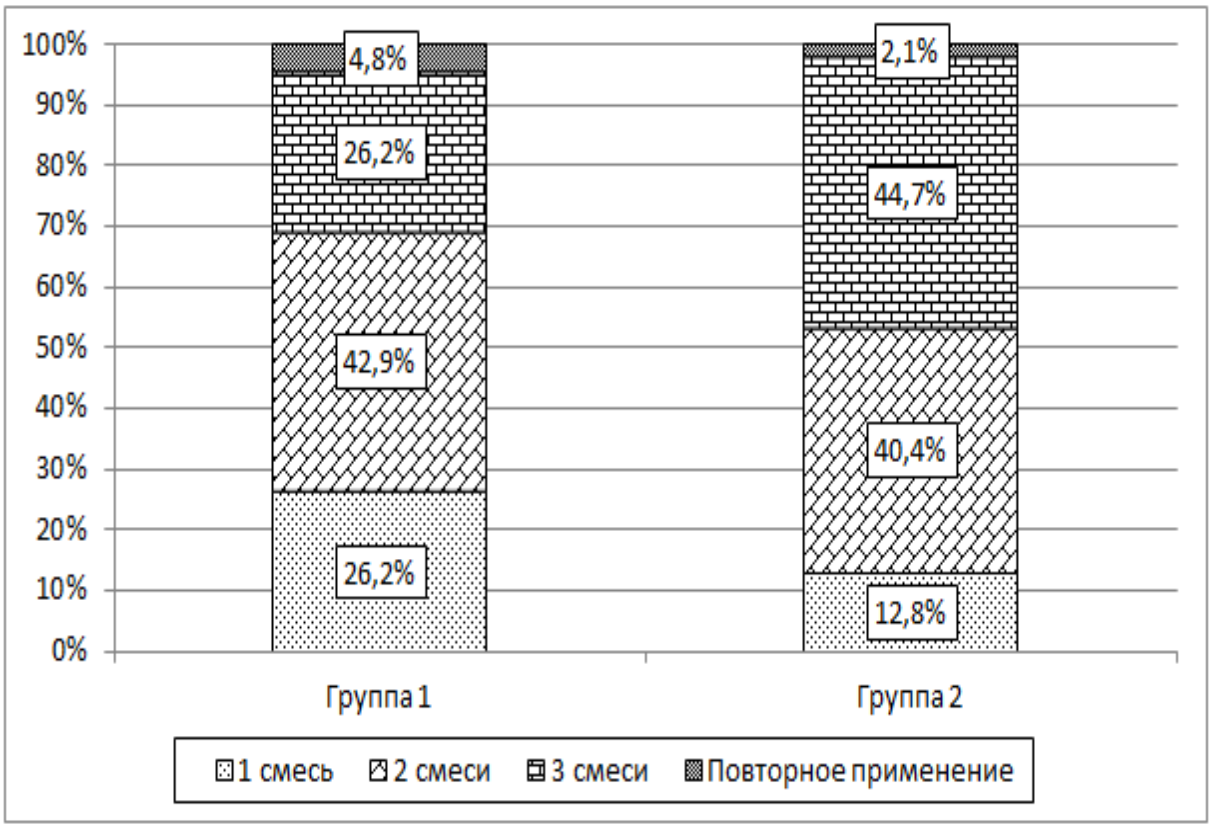


Рис. 13. Распределение детей по числу используемых питательных смесей в исследуемых группах

Также обращает на себя внимание следующее наблюдение, выявленное при анализе данных наблюдаемых групп пациентов: дети из первой исследуемой группы получили необходимую медицинскую помощь раньше по сравнению с детьми из второй группы. Это связано, прежде всего, с более ранним/незамедлительны обращением к врачу детей преимущественно первой группы наблюдения при появлении первых признаков атопического дерматита и более поздним/отсроченным обращением за помощью к специалисту пациентов второй группы

наблюдения. Так, средняя задержка обращения за помощью в первой группе составила 7,8±2,3 дня, тогда как во второй группе задержка обращения за специализированной помощью была более продолжительной и составила 33,8±9,1 дней. По результатм обследования детям с верифицированным диагнозом ПА назначалась соответсвующая диетотерапия. В случае грудного вскармливания элиминационная диета назначалась матери ребенка. Детям на смешанном и искусственном вскармливании подбиралась лечебная смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот, а также осуществлялся мониторинг питания и нутритивного статуса ребенка.

Таким образом, исследовательские группы по таким основным характеристикам, как пол, возраст, тяжесть течения АтД по индексу EASI, характер вскармливания и используемым детским смесям, оказались однородными, без существенных ($p>0,05$) статистических различий, что должно обеспечить адекватное решение задач исследования и научно обоснованные выводы. В соответствии с планом и задачами исследования был проанализирован уровень sIgE и значения класса сенсибилизации к пищевым и бытовым аллергенам в момент включения в исследование и в динамике, на фоне проводимой наружной терапии.

3.2. Анализ динамики уровней специфического IgE

3.2.1. Динамика уровня sIgE к белку коровьего молока

При обследовании 108 детей у 36 (33%) было выявлено наличие специфических антител класса IgE к белку коровьего молока (БКМ). В первой группе доля пациентов с определяемым sIgE к БКМ составила 19 человек, во второй – 17 человек.

Таблица 4 демонстрирует динамику показателя sIgE к БКМ в группах наблюдения. В момент ключения в исследование наблюдались более высокие значения специфического IgE к БКМ в первой группе по сравнению со

второй, так, среднее значение sIgE в первой группе составило 3,23 кЕд/л, а во второй – 1,76 кЕд/л (рис. 14). Однако в динамике в группе №1 отмечался более низкий уровень сенсибилизации к БКМ в 6 и 12 месяцев жизни относительно группы наблюдения №2; тогда как вторая группа, напротив, показала увеличение уровня специфического IgE к БКМ в динамике. Так, в конечной точке наблюдения (12 месяцев жизни) уровень сенсибилизации к БКМ в первой группе равнялся в среднем 5,0 кЕд/л, когда во второй группе наблюдения среднее значение этого же показателя составило 16,51 кЕд/л (рис. 15). Различия оказались статистически значимыми при сравнении в группах наблюдения значений sIgE к БКМ в 12 месяцев жизни ($p<0,05$).

Таблица 4

Статистическая характеристика динамики показателя sIgE к белку коровьего молока в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	sIgE к белку коровьего молока (кЕд/л)				p
	Медиана и квартили Me [Q_1–Q_3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=19)	№2 (n=17)	№1 (n=19)	№2 (n=17)	
В момент включения	1.7 [0.69–2.80]	0.64 [0.45–0.90]	3.2	1.8	0.339
6 месяцев жизни	0.63 [0.42–3.70]	7.50 [4.50–14.20]	4.1	9.4	0.053
12 месяцев жизни	0.40 [0.28–3.20]	11.9 [7.70–17.80]	5.0	16.5	0.024

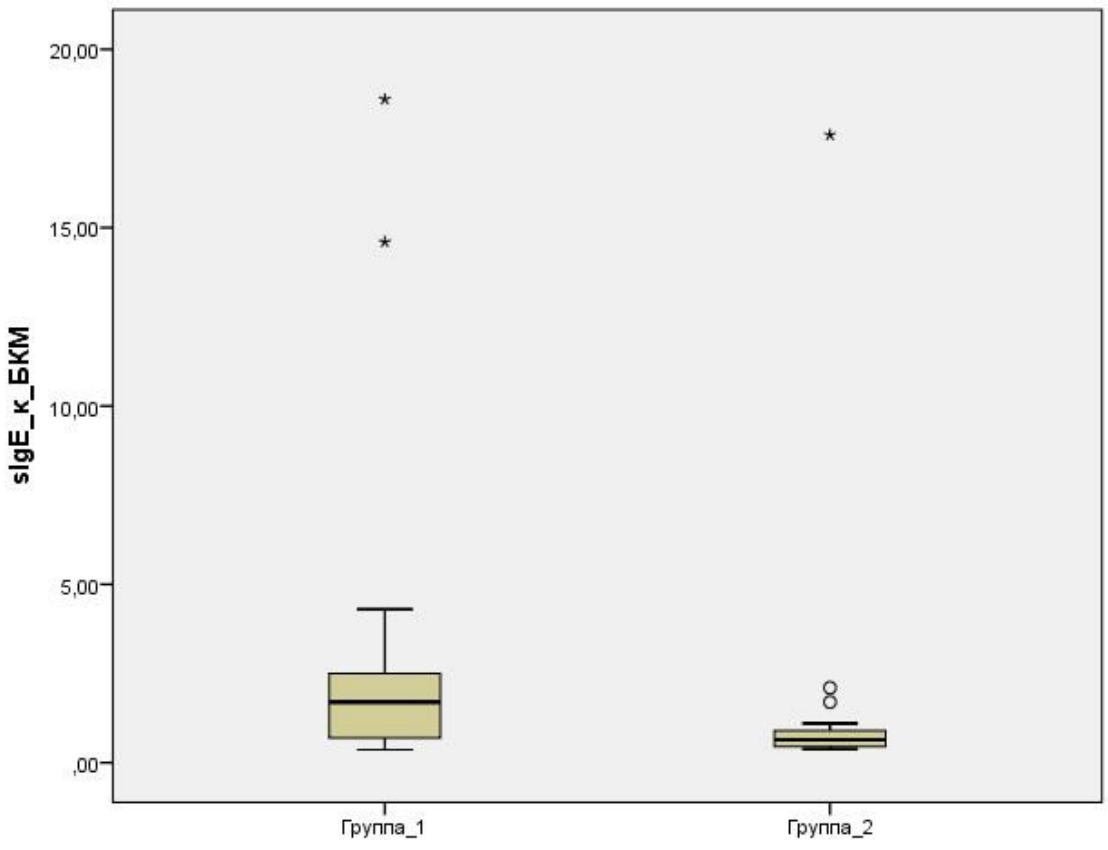


Рис. 14. Значения sIgE к белку коровьего молока в момент включения в исследование

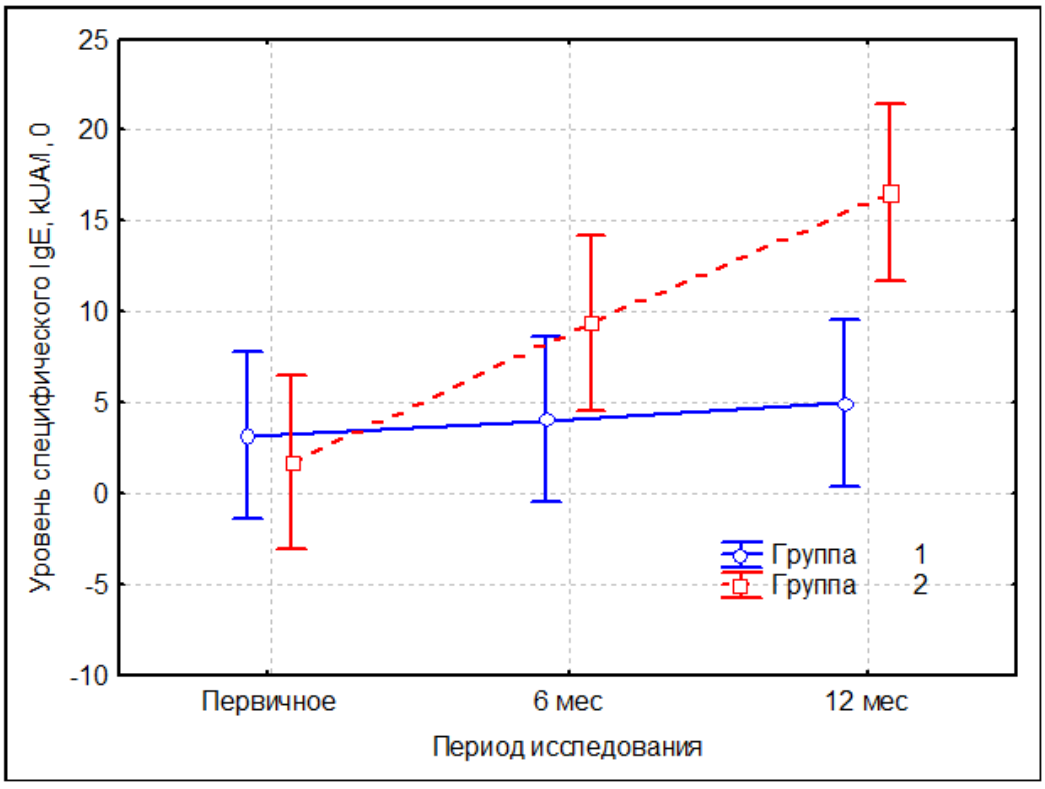


Рис. 15. Динамика sIgE к белку коровьего молока за период наблюдения

3.2.2. Динамика уровня sIgE к белку куриного яйца

Из 108 обследованных детей у 32 (30%) было выявлено наличие специфических антител класса IgE к белку куриного яйца. Доля пациентов с определяемым специфическим IgE к белку куриного яйца в первой группе составила 17 человек, а во второй – 15 человек.

В таблице 5 и на рисунке 16 отражена динамика специфического IgE к белку куриного яйца в группах наблюдения с момента включения в исследование до 1 года жизни. Несмотря на более высокий показатель среднего значения специфического IgE к белку куриного яйца в группе №1, который составил 4,48 кЕд/л, по сравнению с группой 2, в которой среднее значение специфического IgE равнялось 2,45 кЕд/л (рис. 17), в динамике в первой группе, получающей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус, показатель среднего значения специфического IgE к белку куриного яйца в был ниже, чем во второй группе, и составлял на 6 месяце 3,35 кЕд/л, а на 12 месяце наблюдения 5,17 кЕд/л, тогда как во второй группе данные показатели достигали средних значений специфического IgE 6,90 кЕд/л на 6 месяце и 10,87 кЕд/л на 12 месяце соответственно. Однако, при сравнении в исследовательских группах значений уровней специфического IgE к белку куриного яйца в различные периоды наблюдения, результаты оказались статистически не значимыми ($p>0,05$).

Таблица 5

Статистическая характеристика динамики показателя sIgE к белку куриного яйца в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	sIgE к белку куриного яйца (кЕд/л)				p
	Медиана и квартили Me [Q_1–Q_3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=17)	№2 (n=15)	№1 (n=17)	№2 (n=15)	
В момент включения	1.9 [0.96–3.10]	0.90 [0.45–1.40]	4.48	2.45	0.331
6 месяцев жизни	0.82 [0.57–6.30]	2.50 [1.60–5.60]	3.35	6.90	0.328
12 месяцев жизни	0.50 [0.29–2.80]	2.60 [1.80–5.90]	5.17	10.87	0.321

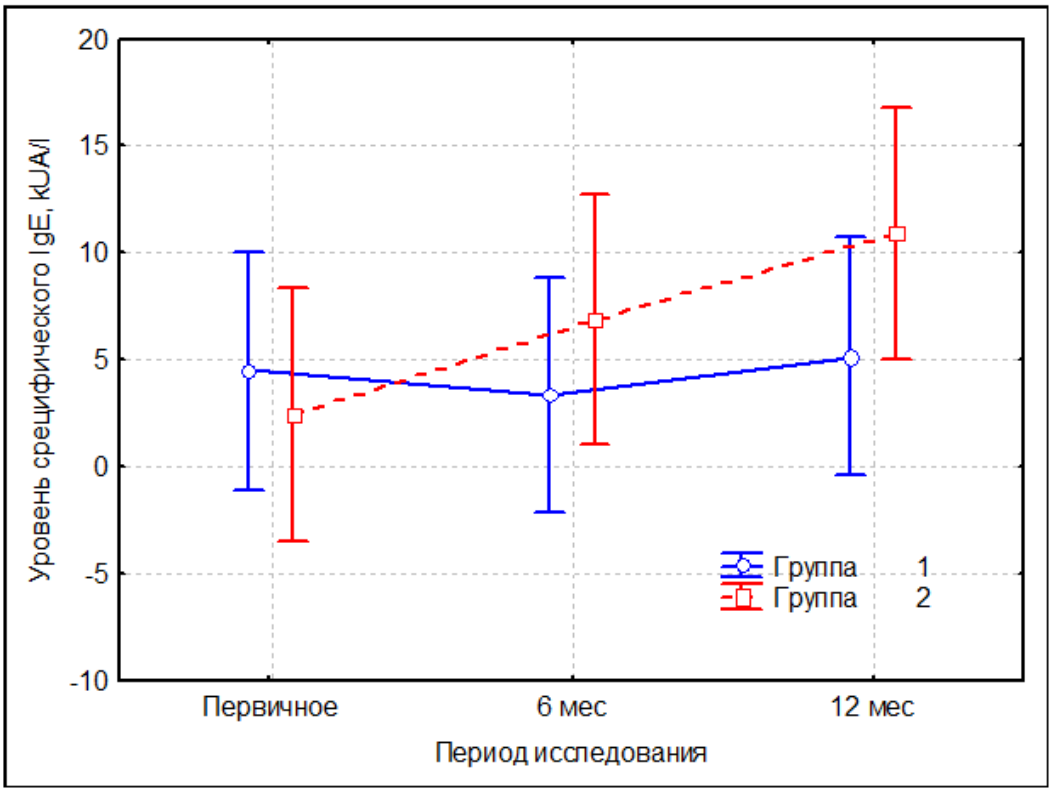


Рис. 16. Динамика sIgE к белку куриного яйца за период наблюдения

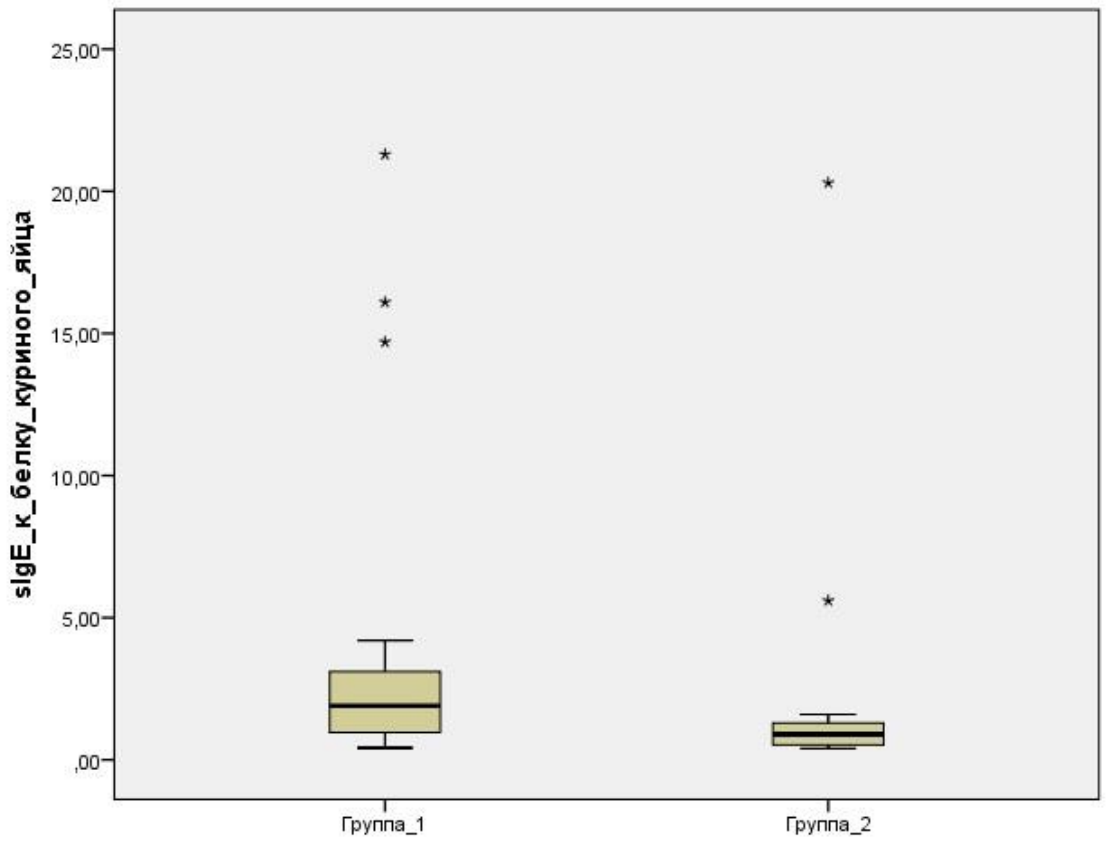


Рис. 17. Значения sIgE к белку куриного яйца в момент включения в исследование

3.2.3. Динамика уровня sIgE к сое

При обследовании 108 детей в динамике только у 19 (18%) из них к 12 месяцам жизни было выявлено наличие специфических антител класса IgE к сое. Доля пациентов с определяемым sIgE к сое в группе 1 составила 8 пациентов, в группе 2 наличие сенсибилизации к сое к 12 месяцам жизни было выявлено у 11 пациентов.

Таблица 6 и рисунок 18 демонстрируют низкий уровень sIgE к сое у детей обеих групп в момент включения в исследование. Данный показатель в динамике показал незначительный прирост к 12 месяцу жизни в обеих группах. Статистически значимой разницы при сравнении групп наблюдения

выявлено не было (p>0,05). В первой группе наблюдения, получающей поддерживающую терапию кремом 1% пимеролимуса, показатель среднего значения уровня специфического IgE к сое увеличился с 0,23 кЕд/л в момент включения в исследование до 0,78 кЕд/л в 12 месяцев жизни. Подобная динамика среднего арифметического значения уровня sIgE к сое наблюдалась и во второй исследуемой группе: 0,44 кЕд/л было зарегистрировано в момент включения в исследование, тогда как в 12 месяцев жизни данный показатель составил уже 0,69 кЕд/л.

Таблица 6

Статистическая характеристика динамики показателя sIgE к сое в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	sIgE к сое (кЕд/л)				p
	Медиана и квартили Me [Q_1–Q_3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=8)	№2 (n=11)	№1 (n=8)	№2 (n=11)	
В момент включения	0.22 [0.17–0.27]	0.40 [0.30–0.51]	0.23	0.44	0.002
6 месяцев жизни	0.36 [0.31–0.42]	2.40 [0.30–2.58]	0.66	0.67	0.973
12 месяцев жизни	0.42 [0.37–0.46]	2.50 [0.35–2.73]	0.78	0.69	0.835

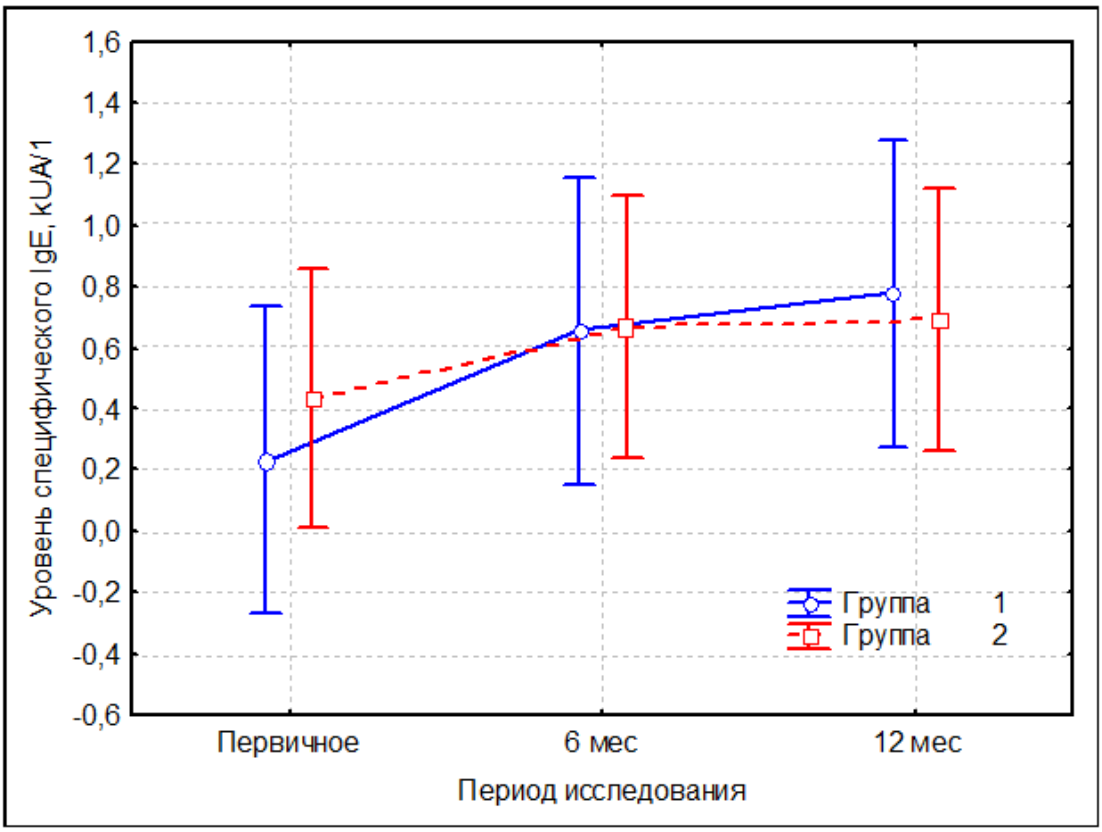


Рис. 18. Динамика sIgE к сое за период наблюдения

3.2.4. Динамика уровня sIgE к пшенице

После анализа данных 108 детей в динамике наличие специфических антител класса IgE к пшенице к 12 месяцам жизни было выявлено у 20 (18%) пациентов. В первой группе сенсибилизация к пшенице в течение времени была обнаружена у 8 человек, тогда как во второй группе 12 пациентов имели специфические антитела класса IgE к пшенице.

В таблице 7 и на рисунке 19 приведены статистические данные, демонстрирующие постепенное увеличение уровня sIgE к пшенице. Так, если в момент включения в исследование среднее значение уровня sIgE к пшенице равнялось 0,31 кЕд/л для первой группы наблюдения и 0,38 для второй; то при исследовании в 12 месяцев жизни были обнаружены средние значения уровня sIgE к пшенице равные 1,22 кЕд/л для первой группы и 1,19 кЕд/л для второй группы наблюдения. В целом не было обнаружено статистически

значимой разницы показателей sIgE к пшенице между исследуемыми группами во всех точках наблюдения (p>0,05).

Таблица 7

Статистическая характеристика динамики показателя sIgE к пшенице в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	sIgE к пшенице (кЕд/л)				p
	Медиана и квартили Me [Q_1–Q_3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=8)	№2 (n=12)	№1 (n=8)	№2 (n=12)	
В момент включения	0.22 [0.17–0.27]	0.38 [0.31–0.40]	0.31	0.38	0.103
6 месяцев жизни	0.31 [0.27–0.42]	0.68 [0.50–0.89]	0.82	0.78	0.886
12 месяцев жизни	0.37 [0.36–0.56]	0.90 [0.80–1.65]	1.22	1.19	0.941

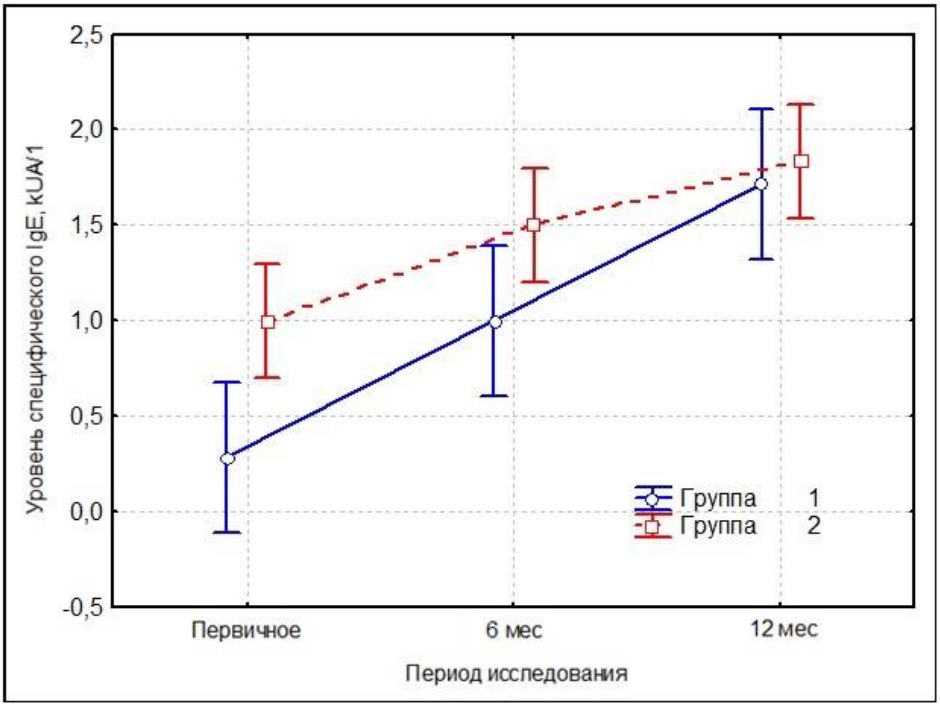


Рис. 19. Динамика sIgE к пшенице за период наблюдения

3.2.5. Динамика уровня sIgE к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль»

Сенсибилизация к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль» была выявлена у 28 (26%) из 108 исследуемых пациентов. Доля пациентов с определяемым sIgE к «домашней пыли» в первой группе составила 11 человек, а во второй – 17.

После статистического анализа данных и определения средних значений уровней sIgE к «домашней пыли» в исследуемых группах в момент включения в исследование было обнаружено, что в первой и второй группах наблюдения среднее значение уровня sIgE к «домашней пыли» оказалось практически одинаковым и составило 0,8 кЕд/л в первой группе и 0,77 кЕд/л во второй группе соответственно (рис. 20).

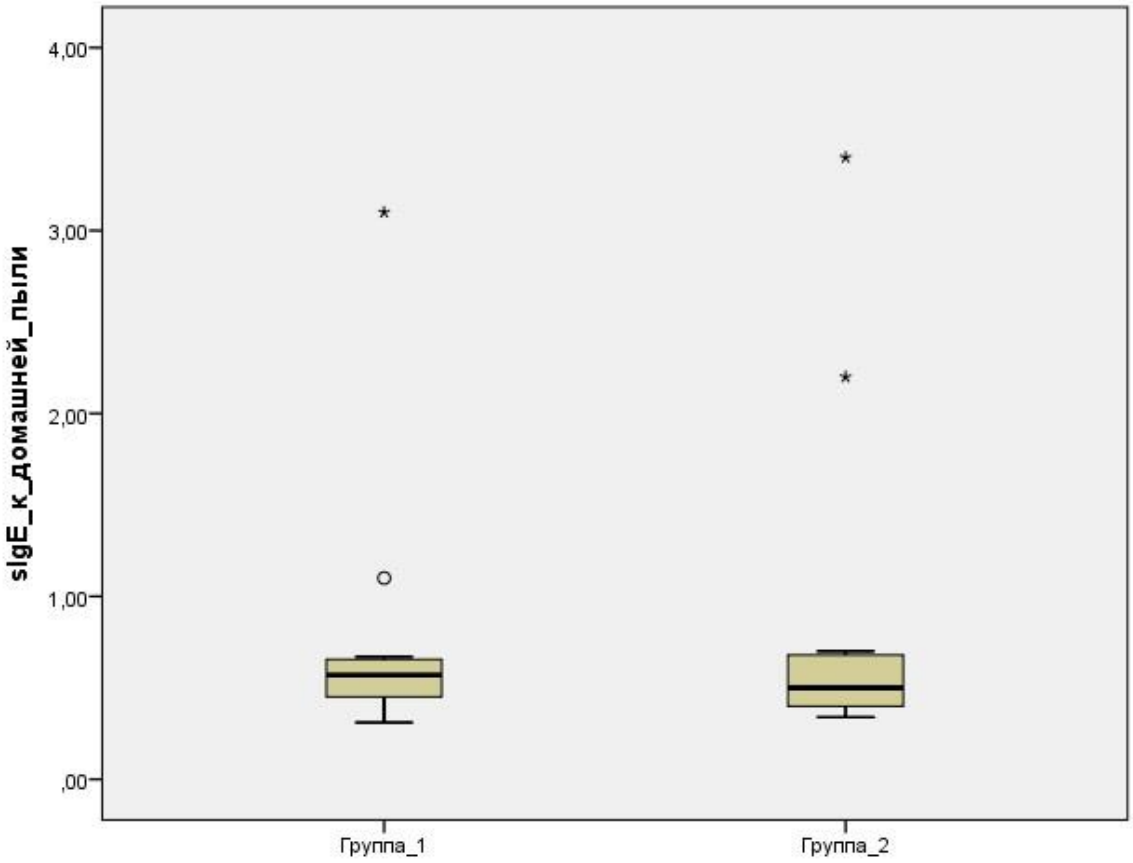


Рис. 20. Значения sIgE к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) в момент включения в исследование

Статистически значимой разницы при сравнении групп наблюдения в момент включения в исследование выявлено не было ($p>0,05$). В динамике, к 12 месяцам жизни вторая группа, применяющая тГКС в поддерживающей терапии, продемонстрировала статистически значимое ($p<0,05$) увеличение уровня sIgE к «домашней пыли» (3,94 кЕд/л) по сравнению с первой группой наблюдения (1,42 кЕд/л), использующей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус (табл. 8, рис. 21).

Таблица 8

Статистическая характеристика динамики показателя sIgE к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	sIgE к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) (кЕд/л)				p
	Медиана и квартили Me [Q_1–Q_3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=11)	№2 (n=17)	№1 (n=11)	№2 (n=17)	
В момент включения	0.57 [0.42–0.67]	0.40 [0.35–0.68]	0.80	0.77	0.928
6 месяцев жизни	0.42 [0.32–1.40]	1.20 [0.60–2.20]	0.88	1.88	0.153
12 месяцев жизни	0.30 [0.13–3.60]	3.30 [1.60–5.50]	1.42	3.94	0.020

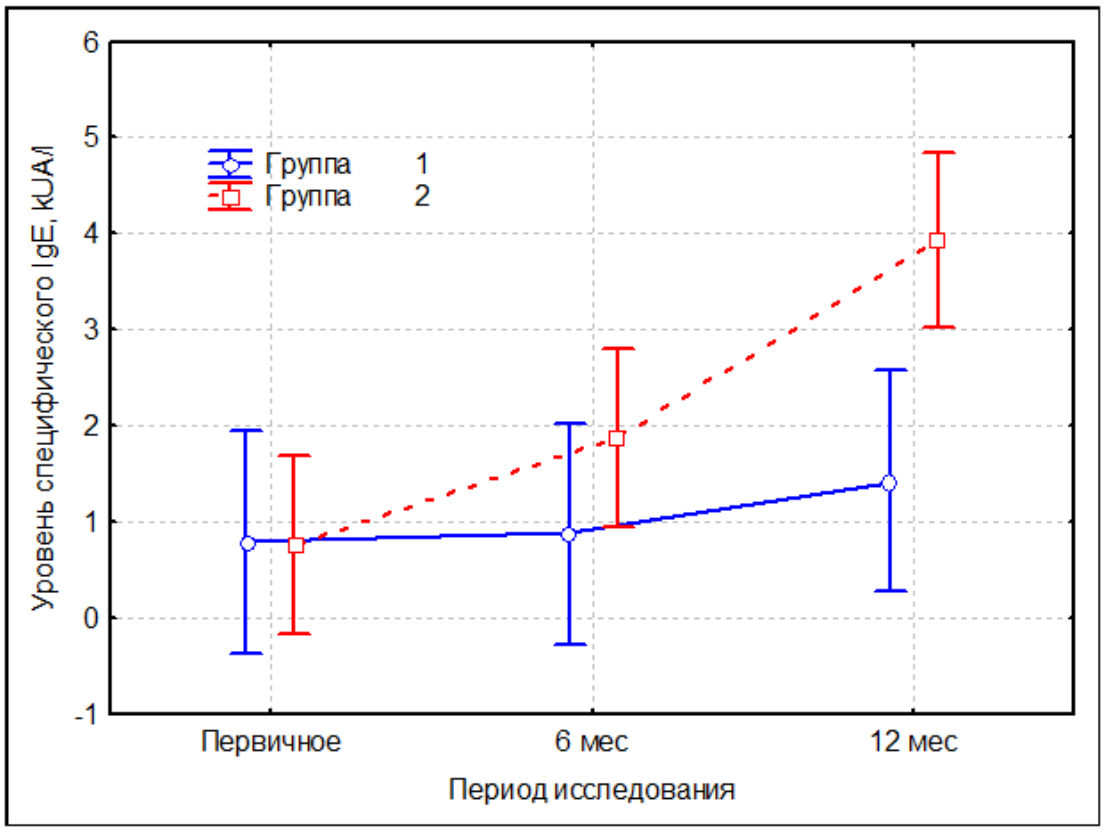


Рис. 21. Динамика sIgE к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) за период наблюдения

3.3. Анализ динамики показателей класса сенсибилизации

Наиболее показательная статистически значимая динамика класса сенсибилизации наблюдалась у пациентов с выявленной сенсибилизацией к белкам коровьего молока, белку коровьего яйца и смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль).

3.3.1. Динамика класса сенсибилизации к белку коровьего молока

При сравнении класса сенсибилизации к БКМ в группах наблюдения пациентов в момент включения в исследование статистически значимой разницы выявлено не было ($p>0,05$), в обеих исследуемых группах класс сенсибилизации варьировал от I до II. Однако уже к 6 месяцам жизни во второй группе наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) повышение

значения класса сенсибилизации к БКМ, которое с течением времени (к 12 месяцам жизни) стало еще более выраженным по сравнению с группой №1. Так, интерквартильный интервал класса сенсибилизации к БКМ в 12 месяцев жизни в группе №1 составил от 0 до II, а в группе №2 – III-IV (табл. 9).

Таблица 9

Статистическая характеристика динамики показателя класса сенсибилизации к белку коровьего молока в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	Класс сенсибилизации к белку коровьего молока, I-VI				p
	Медиана и квартили Me [Q1–Q3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=19)	№2 (n=17)	№1 (n=19)	№2 (n=17)	
В момент включения	2 [1–2]	1 [1–2]	1.89	1.47	0.155
6 месяцев жизни	1 [1–3]	3 [3–3]	1.63	2.88	<0.001
12 месяцев жизни	1 [0–2]	3 [3–4]	1.21	3.24	<0.001

Таблица 10 демонстрирует более подробное разделение пациентов обеих групп наблюдения в зависимости от выявленного класса сенсибилизации к БКМ в определенный промежуток времени. Первая группа к 12 месяцам жизни демонстрирует статистически значимое преобладание количества пациентов с установленным I (37% случаев) и II (37% случаев) классом сенсибилизации к БКМ по сравнению со второй группой, в которой

у большей части пациентов отмечался преимущественно III (53% пациентов) класс сенсибилизации к БКМ. Также стоит отметить, что в обеих группах присутствовали единичные пациенты с установленными IV и V классами сенсибилизации.

Таблица 10

Количественная характеристика показателя класса сенсибилизации к белку коровьего молока в динамике в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Класс сенсибилизации к белку коровьего молока в период исследования, I-VI		**Группа**		**p**
		№1 (n=19)	**№2 (n=17)**	
В момент включения	**0**	1	0	0.337
	I	5	11	0.020
	II	9	5	0.271
	III	3	0	0.087
	IV	1	1	0.936
6 месяцев жизни	**0**	2	0	0.167
	I	9	0	0.001
	II	3	4	0.555
	III	4	11	0.008
	IV	1	2	0.483
12 месяцев жизни	**0**	7	0	0.005
	I	7	0	0.005
	II	2	3	0.535
	III	1	9	0.001
	IV	1	3	0.238
	V	1	2	0.483

3.3.2. Динамика класса сенсибилизации к белку куриного яйца

В группах пациентов, с выявленной сенсибилизацией к белку куриного яйца, в момент включения в исследование при сравнении не было зарегистрировано статистически значимой разницы между показателями класса сенсибилизации к белку куриного яйца, в группах превалировал II класс сенсибилизации. При сравнении в динамике в 6 и 12 месяцев жизни наблюдалось статистически значимое различие показателей класса сенсибилизации к белку куриного яйца между группами наблюдения. В 6 месяцев жизни интеквартильный размах класса сенсибилизации составил в группе №1 – I-III, а в группе №2 – II-III; тогда как в 12 месяцев жизни интеквартильный размах составил 0-II в первой группе и II-III во второй группе соответственно. В целом, в первой группе отмечается тенденция к уменьшению класса сенсибилизации на фоне поддерживающей терапии с применением пимекролимуса (табл. 11).

Таблица 11

Статистическая характеристика динамики показателя класса сенсибилизации к белку куриного яйца в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Период исследования	Класс сенсибилизации к белку куриного яйца, I-VI				p
	Медиана и квартили Me [Q1–Q3]		Среднее арифметическое		
	Группа		Группа		
	№1 (n=17)	№2 (n=15)	№1 (n=17)	№2 (n=15)	
В момент включения	2 [2–2]	2 [1–2]	2.12	1.80	0.282

6 месяцев жизни	2 [1–3]	2 [2–3]	1.71	2.53	0.024
12 месяцев жизни	1 [0–2]	2 [2–3]	1.41	2.67	0.007

При анализе количественного распределения пациентов в зависимости от установленного класса сенсибилизации обращает на себя внимание статистически значимое преобладание пациентов с установленным 0 и I классом сенсибилизации (по 29% пациентов в обоих случаях) к белку куриного яйца в первой группе в 12 месяцев жизни, по сравнению с группой наблюдения №2, в которой статистически значимое распределение пациентов приходится преимущественно на II класс сенсибилизации – 60% случаев (табл. 12).

Таблица 12

Количественная характеристика показателя класса сенсибилизации к белку куриного яйца в динамике в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Класс сенсибилизации к белку куриного яйца в период исследования, I-VI		**Группа**		**p**
		№1 (n=17)	**№2 (n=15)**	
В момент включения	**0**	0	0	
	I	3	6	0.161
	II	10	7	0.490
	III	3	1	0.347
	IV	1	1	0.928
	0	3	0	0.087
	I	4	0	0.044

6 месяцев жизни	**II**	5	9	0.081
	III	5	5	0.810
	IV	0	0	
	V	0	1	0.280
12 месяцев жизни	**0**	5	0	0.022
	I	5	0	0.022
	II	4	9	0.035
	III	2	4	0.280
	IV	0	0	
	V	1	2	0.471

3.3.3. Динамика класса сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль»

У пациентов, с установленной сенсибилизацией к смеси бытовых аллергенов «домашняя пыль», наиболее выраженная (статистически значимая разница, $p<0,001$) показателей интерквартильного интервала класса сенсибилизации к изучаемому аллергену между группами наиболее прослеживается в 12 месяцев жизни, составляя 0-III для группы №1 и II-III для второй группы наблюдения (табл. 13).

Таблица 13

Статистическая характеристика динамики показателя класса сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

	Класс сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль), I-VI		
	Медиана и квартили Me [Q1–Q3]	**Среднее арифметическое**	

Период исследования	Группа		Группа		p
	№1 (n=11)	№2 (n=17)	№1 (n=11)	№2 (n=17)	
В момент включения	1 [1–1]	1 [1–1]	1.23	1.18	0.281
6 месяцев жизни	1 [0–2]	2 [1–2]	1.26	1.82	0.012
12 месяцев жизни	0 [0–3]	3 [2–3]	1.31	2.47	<0.001

Количественное распределение пациентов в зависимости от класса сенсибилизации в динамике характеризуется увеличением количества пациентов с более низким классом сенсибилизации или вовсе полным отсутствием сенсибилизации в группе наблюдения №1 по сравнению со второй группой, в которой, напротив, в динамике наблюдается увеличение доли пациентов с установленным II и III классом сенсибилизации (табл. 14). Так, к 12 месяцу жизни отмечается статистически значимое преобладание пациентов с 0 классом/отсутствием сенсибилизации (64% случаев) в группе №1, тогда как в группе наблюдения №2 статистически значимое преобладание пациентов было зарегистрировано для II класса сенсибилизации (47% случаев).

Таблица 14

Количественная характеристика показателя класса сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов (домашняя пыль) в динамике в исследовательских группах на фоне проводимой терапии

Класс сенсибилизации к смеси бытовых аллергенов (домашняя	Группа		p
	№1	№2	

пыль) в период исследования, I-VI		(n=11)	(n=17)	
В момент включения	**0**	1	0	0.204
	I	9	14	0.968
	II	1	3	0.528
	III	0	0	
6 месяцев жизни	**0**	4	0	0.007
	I	4	5	0.703
	II	2	10	0.034
	III	1	2	0.825
12 месяцев жизни	**0**	7	0	<0.001
	I	0	1	0.412
	II	1	8	0.035
	III	3	8	0.293

3.4. Анализ динамики показателя индекса EASI

На рисунке 22 и в таблице 15 отражена динамика индекса EASI в обеих исследуемых группах в течение всего периода наблюдения. В начале исследования (при обследовании в момент включения) статистически значимой разницы индекса EASI между группами наблюдения выявлено не было ($p>0,05$). Устойчивое статистически значимое ($p<0,05$) снижение с течением времени показателя медианы значения EASI наблюдалось в двух группах наблюдения. Однако более быстрое и выраженное статитически значимое ($p<0,05$) улучшение степени тяжести АтД, представленное снижением медианы показателя EASI через 6, 9 и 12 месяцев, наблюдалось в группе №1, применяющей в качестве средства поддерживающей терапии крем 1% пимекролимус, по сравнению с группой №2 (рис. 23-26).

Таблица 15

Статистическая характеристика индекса EASI в исследовательских группах в динамике на фоне проводимой терапии

Период исследования	Индекс EASI, баллы Медиана и квартили, Me [Q1–Q3]		p
	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=52)	
В момент включения	34,8 [28,4–38,6]	36,3 [29,2–39,7]	0,133
6 месяцев жизни	6,1 [3,8–7,5]	16,2 [13,2–22,8]	<0,001
9 месяцев жизни	4,6 [1,2–4,7]	8,4 [5,6–11,2]	<0,001
12 месяцев жизни	1,3 [0–3,1]	5,1 [2,4–6,9]	<0,001

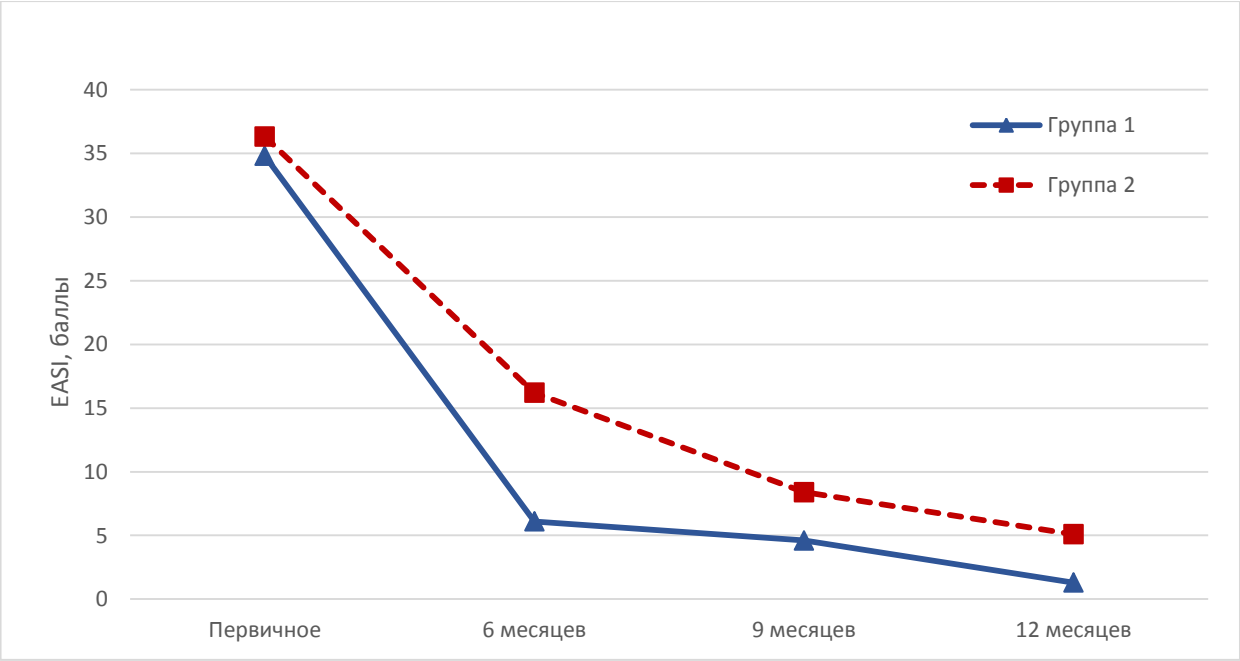


Рис. 22. Динамика показателя EASI за период наблюдения



Рис. 23. Регресс высыпаний атопического дерматита у пациента из группы наблюдения №1



Рис. 24. Регресс высыпаний атопического дерматита у пациента из группы наблюдения №1



Рис. 25. Регресс высыпаний атопического дерматита у пациента из группы наблюдения №2



Рис. 26. Регресс высыпаний атопического дерматита у пациента из группы наблюдения №2

3.5. Анализ профиля безопасности

За весь период наблюдения ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с применяемой терапией (табл. 16).

Таблица 16

Регистрация нежелательных явлений в исследуемых группах

Нежелательные явления	Группа 1	Группа 2
Местные реакции	0	0
Развитие бактериальных и/или вирусных инфекций кожного покрова	0	0
Анафилактическая реакция	0	0
Аллергическая реакция по типу крапивницы	0	0
Гипертрихоз	0	0
Атрофия, появление телеангиоэктазий, стрий	0	0
Развитие злокачественных новообразований кожи	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является мультифакториальным рецидивирующим хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся наличием дисфункции эпидермального барьера и нарушением регуляции иммунного ответа [127]. В настоящее время АтД является одним из наиболее встречающихся заболеваний, показатель распространенности которого в промышленно развитых странах вырос в три раза за последние 30 лет [23].

В настоящее время различные исследования указывают на основополагающую роль раннего начала АтД тяжелого течения в формировании аллергических заболеваний у детей в дальнейшем за счет дисфункции эпидермального барьера и развития трансэпидермальной сенсибилизации, ведущими к формированию патологического иммунного ответа [53, 109, 114]. К тому же наличие стойкой, длительно протекающей сенсибилизации к пищевым аллергенам в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по атопическим патологиям предшествует более высокому риску развития аллергических заболеваний у ребенка [112].

По этой причине, важнейшей задачей современной педиатрии и дерматологии является не только ранняя диагностика, но и обеспечение эффективного лечения заболевания в детском возрасте с целью предупреждения формирования тяжелых форм и серьезных осложнений болезни, а также сопутствующих заболеваний, развивающихся на фоне плохо контролируемого основного заболевания.

В данной работе продемонстрированы результаты собственного исследования оптимизации наружной терапии атопического дерматита у детей первого года жизни как фактор профилактики транскутанной сенсибилизации. С целью получения статистически значимых данных, были сформированы группы с приблизительно равным количеством исследуемых

пациентов, суммарное количество которых составило 108 пациентов. Было сформировано 2 группы наблюдения. Первая группа состояла из 56 детей с диагнозом АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые после окончания базовой терапии получали топический ингибитор кальциневрина — пимекролимус в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, а затем — в режиме двукратного нанесения (утром и вечером) 3 раза в неделю до 1 года жизни. Вторая группа состояла из 52 человек с установленным диагнозом АтД среднетяжелого или тяжелого течения, лечение которых после окончания базовой терапии состояло из применения тГКС (метилпреднизолона ацепоната) — в режиме 2 раза в неделю в течение 3 месяцев с повторным проведением курсового лечения при обострении.

Распределение пациентов по группам в зависимости от показателей возраста оказалось однородным. Распределение пациентов по тяжести течения атопического дерматита в зависимости от индекса EASI, половому признаку, возрасту, а также характеру вскармливания в момент включения в исследование демонстрируют однородность исследуемых групп. Характер вскармливания за весь период наблюдения также показал однородность групп наблюдения. В группах наблюдения также была определена среднее время задержки обращения за специализированной медицинской помощью, которая в первой группе составила 7,8±2,3 дня, а во второй группе – 33,8±9,1 дней.

Первая группа наблюдения показала статистически значимое снижение уровня и класса сенсибилизации к таким пищевым аллергенам, как белок коровьего молока и смесь бытовых аллергенов «домашняя пыль» по сравнению со второй группой. Динамика уровня специфического IgE к сое и пшенице не показала статистически значимой разницы между исследуемыми группами; в обоих случаях наблюдалось незначительное увеличение уровня sIgE. Средние уровни специфического IgE к белку куриного яйца не продемонстрировали статистически значимой разницы ($p>0,05$) показателей

в зависимости от метода наружной терапи между группами наблюдения. Однако, установлены статистически значимые ($p<0,05$) различия в динамике показателей классов сенсибилизации, демонстрирующие большую степень аллергизации к белку куриного яйца во второй группе наблюдения.

Статитически значимое выраженное улучшение степени тяжести атопического дерматита, представленное снижением медианы показателя EASI через 6, 9 и 12 месяцев, наблюдалось в первой исследовательской группе по сравнению с группой №2. Стоит отметить, что за весь период наблюдения ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с применяемой терапией.

В данном исследовании продемонстрировано, что чем раньше начато активное лечение атопического дерматита топическими глюкокортикостероидами с последующим применением топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) в качестве средства поддерживающей терапии в комбинации с эмолентами, а также чем раньше проведены коррекция рациона и правильный подбор специализированных смесей; тем менее выражен уровень и класс сенсибилизации к пищевым (белку коровьего молока, белку куриного яйца) и бытовым (домашняя пыль) аллергенам у ребенка первого года жизни. Также при соблюдении данной терапевтической тактики наблюдается более быстрое и выраженное улучшение степени тяжести АтД.

ВЫВОДЫ

1. Частота сенсибилизации к пищевым аллергенам (белок коровьего молока, белок куриного яйца) и смеси клещей домашней пыли у детей с атопическим дерматитом к 6 месяцу жизни составила 45% и статистически значимо ($p<0,05$) увеличилась до 68% к 12 месяцам жизни;
2. Более значимое ($p<0,05$) снижение тяжести течения атопического дерматита, выразившееся в более активном и достоверном снижении показателя индекса EASI, у детей первого года жизни наблюдалось в группе детей, использующих в качестве средства поддерживающей терапии топический ингибитор кальциневрина – 1% пимекролимус;
3. В группе детей, получавших наружную терапию с использованием топического ингибитора кальциневрина (1% пимекролимус) отмечался статистически значимо ($p<0,05$) более низкий уровень сенсибилизации к белку коровьего молока в возрасте 12 месяцев в сравнении с детьми, получавшими проактивную терапию с использованием топических глюкокортикостероидов;
4. Средние уровни специфического IgE к белку куриного яйца не продемонстрировали статистически значимой разницы ($p>0,05$) показателей в зависимости от метода наружной терапии, составив к 12 месяцам 5,17кЕд/л и 10,87кЕд/л соответственно. Однако, установлены статистически значимые ($p<0,05$) различия в динамике показателей классов сенсибилизации, демонстрирующие большую степень аллергизации к белку куриного яйца в группе, получавшей топические глюкокортикостероиды в качестве средства поддерживающей терапии;
5. Прирост уровней специфического IgE к сое и пшенице к 12 месяцу жизни был статистически незначимым и не отличался у детей обеих групп наблюдения;
6. Анализ степени сенсибилизации к аллергенам домашней пыли в динамике продемонстрировал, что к 12 месяцам жизни во второй группе,

применявшей топические глюкокортикостероиды при поддерживающей терапии, отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение уровня sIgE к домашней пыли (3,94кЕд/л) по сравнению с первой группой наблюдения (1,42кЕд/л), использовавшей в качестве средства поддерживающей терапии 1% крем пимекролимус.

7. Задержка в своевременном использовании топических средств с противовоспалительным действием обусловливает не только бóльшую тяжесть кожного патологического процесса, характеризующегося высокими показателями индекса EASI, но и более частое и статистически значимое формирование множественной сенсибилизации к аллергенам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью вторичной профилактики развития транскутанной сенсибилизации и уменьшения тяжести течения атопического дерматита необходимо как можно раньше начинать активное лечение основного заболевания, незамедлительно купировать возникающие обострения кожного патологического процесса и длительно соблюдать поддерживающую терапию с использованием топических ингибиторов кальциневрина.
2. При наличии у пациента сенсибилизации к пищевым аллергенам необходимо проведение коррекции рациона с назначением определенной элиминационной диеты и специализированных смесей.
3. Для лечения атопического дерматита в стадию острых проявлений/обострения заболевания у детей первого года жизни рекомендуется применение топических глюкокортикостероидов высокого класса активности в режиме 2 раза в сутки в течение 10 дней и проведением, по возможности, влажных обертываний с последующим назначением поддерживающей терапии.
4. С учетом полученной информации и анализа имеющихся данных, а также учитывая эффективность и хороший профиль безопасности применения топических ингибиторов кальциневрина у детей первого года жизни, рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию по следующей схеме: использовать 1% пимекролимус в режиме 2 раза в сутки в течение 3 месяцев после купирования обострения/острых проявлений с переходом на использование в режиме двукратного нанесения 3 раза в неделю до первого года жизни ребенка.
5. Применение эмолентов не менее 1-2 раз в сутки должно быть рекомендовано всем пациентам и может назначаться в сочетании с лечением как острых проявлений основного заболевания, так и в комбинации с поддерживающей терапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А., Буштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. *Финансы и статистика*. 1989.
2. Баранов А.А. и Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. *Союз педиатров России*. 2011 г. 256 с.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. *Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов*. 2015.
4. Вишнева Е.А., Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти и соавт. Аллергия к белкам коровьего молока. Подходы и алгоритмы лечения. Вопросы современной педиатрии. 2012; Т. 11 - №3 - С. 65-69.
5. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие. *Цифра*. 2013.
6. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015. № 1. С. 41-46.
7. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):202-212. doi: 10.15690/vsp. v16i3.1730.
8. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнева Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 12. № 3. С. 345-353.
9. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. и соавт. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами.

Педиатрическая фармакология. 2019;16(4):234–240. doi:10.15690/pf.v16i4.2053.

10. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. и соавт. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (3): 279–294. doi: 10.15690.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. *МедиаСфера*. 2002.
12. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия принципы диагностики и лечения. *Медицинский Совет*. 2016;(16):141-147. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-141-147.
13. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медикобиологических исследованиях с применением пакета Statistica. *ГЭОТАР-Медиа*. 2012.
14. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2016.
15. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока, 2016.
16. Федеральные клинические рекомендации: аллергия к белкам коровьего молока. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. *Союз педиатров России*. 2018.
17. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. *ВМедА*. 2000.
18. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математикостатистическая обработка данных медицинских исследований. *ВМедА*. 2011.
19. Ahn C., Huang W. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;(1027):39-46. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_4.
20. Altrichter S., Kriehuber E., Moser J., et al. Serum IgE Autoantibodies Target Keratinocytes in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(9):2232–2239. doi:10.1038/jid.2008.80.

21. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. *Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics*. 2000;106:346–349.
22. Arakawa H., Shimojo N., Katoh N., et al. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy. *Allergol Int*. 2020;69(1):84-90. doi:10.1016/j.alit.2019.08.006.
23. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*. 2006;368(9537): 733–743. doi:10.1016/s0140-6736(06)69283-0.
24. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. International Archives of Allergy and Immunology. 2019;1–10. doi:10.1159/000502958.
25. Awasthi A., Kuchroo V.K. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol*. 2009;21(5):489-98. doi:10.1093/intimm/dxp021.
26. Barnes L., Kaya G., Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38(5):493-509. doi:10.1007/s40264-015-0287-7.
27. Beezhold D.H., Sussman G.L., Liss G.M., Chang N.S. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(4):416-422.
28. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001748. doi:10.1371/journal.pmed.1001748.
29. Benedé S., Blázquez A.B., Chiang D., Tordesillas L., Berin M.C. The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments. *EBioMedicine*. 2016:7:27–34. doi:10.1016/j.ebiom.2016.04.012.

30. Berin M.C., Shreffler W.G. TH2 adjuvants: Implications for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1311–1320. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.023.
31. Bertelsen R.J., Faeste C.K., Granum B., et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes - a potentially important source of allergen exposure. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):142-149. doi:10.1111/cea.12231.
32. Besnard A.G., Togbe D., Guillou N., Erard F., et al. IL-33-activated dendritic cells are critical for allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(6):1675-1686. doi:10.1002/eji.201041033.
33. Besnier E. Premiere note et observations preliminares pour servir introduction a Petude des prurigodiathesiques. *Ann. de Dermatolet. Syphil*. 1892;(23):634–648.
34. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., Traidl-Hoffmann C., Lauener R., Schäppi G. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):58–64. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.008.
35. Billich A., Aschauer H., Aszodi A., Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm*. 2004;269:29–35.
36. Bin L., Leung D.Y. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi:10.1186/s13223-016-0158-5.
37. Bjerre R.D., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J.D. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1272-1278. doi:10.1111/bjd.15390.
38. Bloomfield S.F., Rook G.A., Scott E.A., et al. Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health*. 2016;136(4):213-224. doi:10.1177/1757913916650225.
39. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *Journal of clinical & cellular immunology*. 2011;(2):110.

40. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: what is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020;00:1–21. doi:10.1111/all.14304.
41. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J., et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661-667. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.031.
42. Brown S.J., Irvine A.D. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):128-137. doi:10.1016/j.sder.2008.04.001.
43. Busse W.W. The atopic march: Fact or folklore? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(2):116–118. doi:10.1016/j.anai.2017.10.029.
44. Capristo C., Romei I., Boner A.L. Environmental prevention in atopic eczema dermatitis syndrome (AEDS) and asthma: avoidance of indoor allergens. *Allergy*. 2004;59(78):53–60. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00652.x.
45. Catherine M., Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:836931. doi:10.1155/2012/836931.
46. Chin S., Vickery B.P. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(6):621-629. doi:10.1007/s11882-012-0296-x.
47. Choi E.H., Brown B.E., Crumrine D., et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):587-595. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23589.x.
48. Cianferoni A., Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1463-1474. doi:10.1586/1744666X.2014.967684.
49. Clark R.A., Chong B., Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*. 2006;176(7):4431–4439. doi:10.4049/jimmunol.176.7.4431.
50. Davidson, Wendy F. et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march:

Mechanisms and interventions". *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;(143,3):894-913. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.003.

51. Deckers I.A., McLean S., Linssen S., et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: A systematic review of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803.
52. Dellon E.S., Gonsales N., Hirano I. et al. ACG Clinical Guidline: evidence based approach to the diagnosis and managment of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-692.
53. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C., Burgess J.A., Allen K.J., Abramson M.J. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2013;69(1):17–27. doi:10.1111/all.12268.
54. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55(2):221-229.
55. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P., et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):984-991. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.039.
56. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Bahnson H.T., Radulovic S., Santos A. F., Lack G. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(9):803–813. doi:10.1056/nejmoa1414850.
57. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):135–143.e12. doi:10.1016/j.jaci.2012.09.015.
58. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-813. doi:10.1056/NEJMoa1414850.

59. Du Toit G., Tsakok T., Lack S., Lack G. Prevention of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(*4):998–1010.* doi:10.1016/j.jaci.2016.02.005.
60. Dunkin D., Berin M.C., Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(6):1251–1258.e2. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.007.
61. Egawa G., Weninger W. Pathogenesis of atopic dermatitis: A short review. *Cogent Biology*. 2015;1(1). doi:10.1080/23312025.2015.1103459.
62. Eichenfield L.F., Thaci D., de Prost Y., Puig L., Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology*. 2007;215(1):3–17.
63. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-132. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.023.
64. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. *Diagnosis and assessment of atopic dermatitis*. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-351. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.010.
65. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Section on Pediatrics; European Academy of Allergy and Clinical Immunology-Clemens von Pirquet Foundation. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Mar;24(2):195-209.
66. Elias P.M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):437-446. doi:10.1097/ACI.0b013e32832e7d36.

67. Elias P.M., Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1067-1070. doi:10.1038/jid.2008.88.
68. Elizur A., Rajuan N., Goldberg M.R., Leshno M., Cohen A., Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J. Pediatr.* 2012;161(3):482-487.
69. Ellison J.A., Patel L., Ray D.W., David T.J., Clayton P.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2000;105(4, 1):794-9. doi: 10.1542/peds.105.4.794.
70. Eyerich K., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974-982. doi:10.1111/all.12184.
71. Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A., et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet*. 2009;41(5):602-608. doi:10.1038/ng.358.
72. Feld M., Garcia R., Buddenkotte J., et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500-508.e24. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.020.
73. Filipiak-Pittroff B., Schnopp C., Berdel D., et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1235-1241.e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.014.
74. Fiocchi A., Brozek J., et al. World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(21):1-125.
75. Fukutomi Y., Taniguchi M., Nakamura H., Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy*. 2014;69(10):1405-1411. doi:10.1111/all.12481.
76. Furue M., Chiba T., et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. 2017;66(3):398–403. doi:10.1016/j.alit.2016.12.002.

77. Garg N.K., Silverberg J.I. Eczema is associated with osteoporosis and fractures in adults: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1085-1087.
78. Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T., Dimitriou I., Fimmers R., et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013;68(4):498–506. doi:10.1111/all.12112.
79. Gelmetti C. Extracutaneous manifestations of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 1992;9(4):380–2.
80. Gillespie Rachel M.C., Brown S. From the outside-in: Epidermal targeting as a paradigm for atopic disease therapy. *World J Dermatol*. 2015;4(1):16-32. doi:10.5314/wjd.v4.i1.16.
81. Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M., et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344-1354. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.012.
82. Gong J.Q., Lin L., Lin T., Hao F., et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):680–687. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x.
83. Grimalt R., Mengeaud V., & Cambazard F. The Steroid-Sparing Effect of an Emollient Therapy in Infants with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Study. *Dermatology*. 2006;214(1):61–67. doi:10.1159/000096915.
84. Grzanka A., Zebracka-Gala J., Rachowska R., Bozek A., Kowalska M., Jarzab J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol*. 2012;21:184-188.
85. Gutfreund K., Bienias W., Szewczyk A., Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2013;3:165–169.

86. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44–47. doi: 10.2340/ 00015555924447.
87. Hanifin J.M., Thurston M., Omoto M., et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001;10(1):11–18. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.
88. Haria M., Balfour J.A. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the topical treatment of eczema. *Clin Immunother*. 1995;3:241-253.
89. Hauk P.J., Hamid Q.A., Chrousos G.P., et al. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;105(4),782–787. doi:10.1067/mai.2000.105807.
90. Hill David A, Jonathan M. Spergel. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;(120,2):131-137. doi:10.1016/j.anai.2017.10.037.
91. Hong X., Hao K., Ladd-Acosta C., Hansen K.D., Tsai H.J., et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nature Communications*. 2015;6(1). doi:10.1038/ncomms7304.
92. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150-155. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.031.
93. Hsu S.C., Chen C.H., et al. Functional Interaction of Common Allergens and a C-type Lectin Receptor, Dendritic Cell-specific ICAM3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN), on Human Dendritic Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(11):7903–7910. doi:10.1074/jbc.m109.058370.
94. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327. doi:10.1056/NEJMra1011040.

95. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):895-906. doi:10.1111/bjd.17766.

96. Jensen J.M., Scherer A., Wanke C., Bräutigam M., et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy*. 2011;67(3):413–423.

97. Kapoor R., Menon C., Hoffstad O., Bilker W., et al. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):68–73.

98. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(2):52. doi:10.1186/s13223-018-0281-6.

99. Kaufman B.P., Guttman-Yassky E., Alexis A.F. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):340-357. doi:10.1111/exd.13514.

100. Kay J., Gawkrodger D.J., Mortimer M.J., Jaron A.G. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35–9.

101. Kelleher M.M., Dunn-Galvin A., Gray C., et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1111-1116.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1312.

102. Kemp A.S. Cost of Illness of Atopic Dermatitis in Children. *PharmacoEconomics*. 2003;21(2):105–113. doi:10.2165/00019053-200321020-00003.

103. Kennedy, Elizabeth A. et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;(139,1):166-172. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.029.

104. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84-92. doi:10.2500/aap.2019.40.4202.

105. Klemans R.J.B., van Os-Medendorp H., Blankestijn M., et al. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(4):720–730. doi:10.1111/cea.12412.

106. Kobayashi T., Ito T., Kawakami H., et al. Eighteen cases of wheat allergy and wheat-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis sensitized by hydrolyzed wheat protein in soap. *Int J Dermatol*. 2015;54(8):e302-e305. doi:10.1111/ijd.12767.

107. Kondo Y., Urisu A. Oral Allergy Syndrome. *Allergology International*. 2009;58(4):485–491. doi:10.2332/allergolint.09-rai-0136.

108. Kong H.H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850-859. doi:10.1101/gr.131029.111.

109. Kowalska-Olędzka E., Czarnecka M., Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *Journal of Drug Assessment*. 2019;8(1):126–128. doi:10.1080/21556660.2019.1619570.

110. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440-447. doi:10.1172/JCI57416.

111. Kulig M., Bergmann R., Klettke U., Wahn V., Tacke U., Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:1173–1179. doi:10.1016/s0091-6749(99)70195-8.

112. Kulig M., Bergmann R., Tacke U., Wahn U., Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1998;9(2),61–67. doi:10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x.

113. Lack G. The Concept of oral tolerance induction to foods. 2007;59:63-72.

114. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187-97. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036.

115. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1331–1336. doi:10.1016/j.jaci.2008.04.032.

116. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977-985. doi:10.1056/NEJMoa013536.

117. Larsen F.S., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2002;22(1): 1–24. doi:10.1016/s0889-8561(03)00066-3.

118. Laughter D., Istvan J.A., Tofte S.J., et al. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(4):649–655. doi:10.1067/mjd.2000.107773.

119. Lee S.I., Kim J., Han Y., Ahn K. A proposal: Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(2):53-63. doi:10.5415/apallergy.2011.1.2.53.

120. Leshem Y.A., Hajar T., Hanifin J.M., Simpson E.L. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353–1357. doi:10.1111/bjd.13662.

121. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1374-1380. doi:10.1172/JCI116711.

122. Lexmond W.S., Goettel J.A., Sallis B.F., et al. Spontaneous food allergy in Was-/- mice occurs independent of FcεRI-mediated mast cell activation. *Allergy*. 2017;72(12):1916–1924. doi: 10.1111/ all.13219.

123. Loh W., Tang M.L.K. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2043. doi:10.3390/ijerph15092043.

124. Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145-151. doi:10.1016/j.anai.2017.11.023.

125. Luger T., Boguniewicz M., Carr W. et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants. Pediatric Allergy and Immunology. 2015;26(4):306–315.

126. Luger T.A. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):251-8.

127. Maliyar K., Sibbald C., Pope E., et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Advances in Skin & Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi:10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.

128. Mantovani A., Gray P.A., Van Damme J., Sozzani S. Macrophage-derived chemokine (MDC). *J Leukoc Biol*. 2000;68(3):400-404.

129. Marenholz I., Kerscher T., Bauerfeind A., et al. An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):911-916. doi:10.1016/j.jaci.2009.01.051.

130. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23):1-250.

131. McAleer M.A., Jakasa I., Raj N., et al. Early-life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):431-441. doi:10.1111/bjd.16691.

132. McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):649-655. doi:10.4103/0019-5154.193674.

133. Mikkelsen A., Borres M.P., Bjorkelund C., Lissner l., Oxelmark L. The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) questionnaire – development and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:574-581.

134. Müller S.M., Tomaschett D., Euler S., Vogt D.R., Herzog L., Itin P. Topical Corticosteroid Concerns in Dermatological Outpatients: A Cross-Sectional and Interventional Study. *Dermatology*. 2016;232(4):444-452. doi:10.1159/000446068.

135. Mullins R.J., Wainstein B.K., Barnes E.H., Liew W.K., Campbell D.E. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(8):1099-1110. doi:10.1111/cea.12748.

136. Murota H., Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergology International*. 2017;66(1):8–13. doi:10.1016/j.alit.2016.10.005.

137. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol*. 2016;136(11):2192-2200. doi:10.1016/j.jid.2016.05.127.

138. Nuutinen P., Riekki R., Parikka M., et al. Modulation of collagen synthesis and mRNA by continuous and intermittent use of topical hydrocortisone in human skin. *Br J Dermatol*. 2003;148:9-45.

139. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251-1258.

140. O'Regan G.M., Sandilands A., McLean W.H.I., Irvine A.D. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689-693. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.002.

141. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E., et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-76.e762. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.039.

142. Otto M. Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci*. 2004;9:841-863. doi:10.2741/1295.

143. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441-446. doi:10.1038/ng1767.

144. Parker W. The “hygiene hypothesis” for allergic disease is a misnomer. *BMJ*. 2014;349(2):g5267–g5267. doi:10.1136/bmj.g5267.

145. Patrick M. Schlievert, Laura C. Case, Kristi L. Strandberg, et al. Superantigen Profile of Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Steroid-Resistant Atopic Dermatitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(10):1562–1567. doi:10.1086/586746.

146. Pyun B.Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(2):101-105. doi:10.4168/aair.2015.7.2.101.

147. Reda A.M. et al.: A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):366-373.

148. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C., Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;(37):14. doi:10.1186/s41232-017-0044-7.

149. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(2):90-97. doi:10.5826/dpc.0902a03.

150. Rook G.A., Dalgleish A. Infection, immunoregulation, and cancer. Immunol Rev 2011;240:141-59.

151. Rook G.A., Lowry C.A. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders. Trends Immunol 2008;29:150-8.

152. Rook G.A., Martinelli R., Brunet L.R. Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses". *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(5):337-42.

153. Rook G.A., Raison C.L., Lowry C.A. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):1-12. doi:10.1111/cei.12269.

154. Sacotte R., Silverberg J.I. Epidemiology of Adult Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2018;36:595–605. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.007.

155. Saloga J., Renz H., Larsen G.L., Gelfand E. W. Increased airways responsiveness in mice depends on local challenge with antigen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1994;149(1):65–70. doi:10.1164/ajrccm.149.1.8111600.

156. Sampson H.A., O'Mahony L., Burks A.W., Plaut M., Lack, G., Akdis C.A. Mechanisms of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(1):11–19. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.005.

157. Satitsuksanoa P., Jansen K., Głobińska A., van de Veen W., Akdis M. Regulatory Immune Mechanisms in Tolerance to Food Allergy. *Front Immunol*. 2018;9:2939. doi:10.3389/fimmu.2018.02939.

158. Scadding G.K. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):576-582. doi:10.1136/archdischild-2014-306300.

159. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015.

160. Sehgal V.N. Age Related Clinical Spectrum of Atopic Dermatitis: A Position Paper. *J Dermatitis*. 2019;3(1):114. doi: 10.35248/2684-1436.18.3.114.

161. Sehgal V.N., Khurana A., Mendiratta V., Saxena D., et al. Atopic dermatitis: Clinical connotations, especially a focus on concomitant atopic undertones in immunocompromised/susceptible genetic and metabolic disorders. *Indian J Dermatol*. 2016;(61):241-50. doi: 10.4103/0019-5154.182433.

162. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W., et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73.

163. Shek L.P., Soderstrom L., Ahlstedt S., Beyer K., Sampson H.A. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:387–91.

164. Shreffler W.G., Castro R.R., Kucuk Z.Y., et al. The major glycoprotein allergen from Arachis hypogaea, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol*. 2006;177(6):3677-3685. doi:10.4049/jimmunol.177.6.3677.

165. Sicherer S.H., Burks A.W., Sampson H.A. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics*. 1998;102(1):e6. doi:10.1542/peds.102.1.e6.

166. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(1):41–58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003.

167. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., et al. Safety and Efficacy of Pimecrolimus in Atopic Dermatitis: A 5-Year Randomized Trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597–606.

168. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I., et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411-417. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.033.

169. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002;3(7):673-680. doi:10.1038/ni805.

170. Stapel S.O., Asero R., Ballmer-Weber B.K., et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008;63:793–6.

171. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55(1):S2-S10. doi:10.1136/thorax.55.suppl_1.s2.

172. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-1260. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259.

173. Strom M.A., Fishbein A.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):920–9.

174. Svajger U., Anderluh M., Jeras M., Obermajer N. C-type lectin DC-SIGN: an adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity. *Cell Signal*. 2010;22(10):1397-1405.

175. Tan B.B., Weald D., Strickland I., Friedmann P.S. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*. 1996;347(8993):15-18. doi:10.1016/s0140-6736(96)91556-1.

176. Thomsen S.F. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014;1-7. doi:10.1155/2014/354250.

177. Tordesillas L., Berin M.C., Sampson H.A. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50. doi:10.1016/j.immuni.2017.07.004.

178. Tordesillas L., Goswami R., Benedé S., et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest*. 2014;124(11):4965-4975. doi:10.1172/JCI75660.

179. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *International Journal of Dermatology*. 2017;56(6), 691–697. doi:10.1111/ijd.13485.

180. Turcanu V., Brough H.A., Du Toit G., et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol*. 2017;48:92-98. doi:10.1016/j.coi.2017.08.009.

181. Turner M.J., Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends Immunol*. 2014;35(2):49-50. doi:10.1016/j.it.2013.12.001.

182. Valenta R., Maurer D., Steiner R., et al. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol*. 1996;107(2):203-208. doi:10.1111/1523-1747.ep12329617.

183. Van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L.P. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(3):565–569. doi:10.1016/j.jaci.2007.05.042.

184. Van Der Pouw Kraan, Van Der Zee, Boeije D.E. Groot, Stapel, Aarden. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 1998;111(1):129–135. doi:10.1046/j.1365-2249.1998.00471.x.

185. Wang Y.H., Liu Y.J. OX40-OX40L interactions: a promising therapeutic target for allergic diseases? *J Clin Invest*. 2007;117(12):3655-3657. doi:10.1172/JCI34182.

186. Wehner J., Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):302-305. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04352.x.

187. Wen H.J., Chen P.C., Chiang T.L., et al. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):1166-1172. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09412.x.

188. Wisniewski J.A., Agrawal R., Minnicozzi S., Xin W., et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1160–70.

189. Wolf R., Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(3):329–334. doi:10.1016/j.clindermatol.2011.08.023.

190. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(5):657–682.

191. Wollenberg A., Ehmann L.M. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):253-260. doi:10.5021/ad.2012.24.3.253.

192. Wollenberg A., Fölster-Holst, et al. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32:1–15. doi:10.1111/jdv.14846.

193. Yamashita H., Takahashi K., Tanaka H., Nagai H., Inagaki N. Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model. *Allergy*. 2012;67(2):201-209. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02742.x.

194. Yang G., Seok J.K. et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. doi:10.3390/ijms21082867.

195. Yavuz S.T., Buyuktiryaki B., Sahiner U.M., et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):284-9.

196. Yoo J., Omori M., Gyarmati D., et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*. 2005;202(4):541-549. doi:10.1084/jem.20041503.

197. Yu W., Freeland D.M.H., Nadeau K.C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765. doi:10.1038/nri.2016.111.

198. Zentl H.J., Toepert M. Preclinical evaluation of a new topical corticosteroid methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1994; 3(1):32–38.

199. Zhang Y., Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 2012;52(3):211-223. doi:10.1007/s12026-012-8264-z.

200. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):67-73. doi:10.4168/aair.2011.3.2.67.