

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, Л.С. Намазова-Баранова^{4, 5}, Р.А. Иванов¹, Д.В. Фёдоров¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с atopическим дерматитом

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний детского возраста и первым звеном поэтапного развития аллергических заболеваний — «атопического марша». Формирование сенсибилизации на фоне неконтролируемого течения АтД ассоциировано с высоким риском развития серьезных аллергических патологий, увеличением степени тяжести течения болезни и снижением качества жизни пациентов. В связи с этим при тяжелом АтД у детей с ранним развитием заболевания необходимо добиться быстрого купирования воспалительного процесса. В статье рассмотрены современные терапевтические подходы к контролю заболевания у детей.

Ключевые слова: atopический дерматит, atopический марш, сенсибилизация, дети, проактивная терапия, метилпреднизолон ацепонат

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с atopическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 514–519. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2142

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Leyla S. Namazova-Baranova^{4, 5}, Roman A. Ivanov¹, Dmitri V. Fedorov¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova³

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Outlooks on «Atopic March» Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory diseases of childhood, and it is the first one in gradual development of allergic diseases, also known as «atopic march». Sensitization establishment during the AD uncontrolled course is associated with the high risk of developing of serious allergic pathologies, increase in the severity of the disease course, and patients' quality of life reduction. Thereby, it is crucial to achieve quick jugulation of the inflammatory process in case of severe AD with early onset of disease. This article shows modern therapeutic approaches to disease control in children.

Key words: atopic dermatitis, atopic march, sensibilization, children, proactive therapy, methylprednisolone aceponate

For citation: Murashkin Nikolay N., Namazova-Baranova Leyla S., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Modern Outlooks on «Atopic March» Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 514–519. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2142

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — ИСХОДНАЯ ТОЧКА РАЗВИТИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Атопический дерматит (АтД) является многофакторным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, поражающим как детей, так и взрослых, а также оказывающим огромное негативное влияние на качество жизни больных [1]. Наиболее подвержены заболеванию дети раннего возраста: до 50% всех случаев дебюта АтД регистрируют у детей первого года жизни, до 85% — в возрасте до 5 лет [2]. Более того, отмечено, что примерно у 60% детей с ранним дебютом АтД тяжелого течения происходит развитие серьезных аллергических заболеваний в типичной последовательности, сопровождающихся увеличением степени тяжести течения болезни и снижением качества жизни пациентов [3]. Данная последовательность манифестации, естественного развития и течения атопических заболеваний, переходящих «одно в другое», в зависимости от возраста, носит название «атопический марш» [4].

Первым звеном «атопического марша» часто выступает именно АтД, на фоне которого развивается пищевая аллергия, что в дальнейшем при неконтрольном течении и влиянии неблагоприятных факторов, как внешних, так и внутренних, приводит к возникновению бронхиальной астмы (БА), а затем и аллергического риноконъюнктивита (АР) [5, 6]. Разумеется, описанный путь «атопического марша» — лишь одна из множества различных траекторий развития и вариаций прогрессирования атопических заболеваний. Возможна и полная регрессия атопии с возрастом, т.н. «перерастание» болезни, которого можно достичь у большинства пациентов только в случае полного контроля над заболеванием с достижением стойкой ремиссии и назначением поддерживающей терапии [7]. Несмотря на это, именно концепцию «атопического марша» чаще всего рассматривают в клинической практике, поскольку она является наиболее наглядным путем развития аллергических заболеваний в результате неконтрольного течения тяжелого АтД у детей. Вместе с тем следует отметить, что оценка распространенности случаев, развивающихся по классическому пути «атопического марша», может быть завышена [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

АтД является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний детского возраста, диагностируемым у 15–25% детей и 4–7% взрослых [9]. Приблизительно у половины всех детей, страдающих АтД тяжелой степени, выявляют пищевую аллергию на компоненты таких продуктов, как коровье молоко, яйца, пшеница, соя, кунжут и арахис [10]. Согласно данным эпидемиологических исследований, пищевая аллергия обнаруживается у 6–10% населения по всему миру [11]. По данным стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, международное исследование астмы и аллергии у детей), эпизодические свистящие хрипы отмечены у 30% детей, персистирующая атопическая БА — примерно у 10% детей и 5% взрослых. При этом наиболее частыми аэроаллергенами выступают

клещи домашней пыли, пыльца деревьев и трав, особенно березы, полыни и амброзии, плесневые грибы, а также шерсть/перхоть домашних животных [12]. Кроме того, по данным S. Bantz и соавт., примерно у 70% пациентов с тяжелым течением АтД имеет место развитие БА по сравнению с 20% пациентов, страдающих АтД легкой степени тяжести, и с 8% населения в целом [13]. Интересно также наблюдение A. Lowe и соавт., отметивших, что указание на предшествующий АтД было у 40% детей с БА [14]. Важными являются наблюдения T. Knudsen и соавт., а также B. Leynaert и соавт., которые показали, что клинические симптомы АР уже имеют или продемонстрируют в будущем 80% пациентов с БА [15, 16]. В популяционном когортном исследовании HealthNuts регистрировали частоту пищевой аллергии у более 5 тыс. детей в возрасте 1 года и затем в возрасте 4 лет. Продемонстрировано, что показатель распространенности пищевой аллергии, подтвержденной кожным прик-тестом, в период исследования снизился с 11% в возрасте 1 года до 3,8% в возрасте 4 лет [17]. Вместе с тем опрос родителей (использовали стандартизированный опросник ISAAC) показал, что распространенность БА составила 10,8%, симптомы АтД наблюдали у 16%, АР был выявлен у 8,3% детей. В первые 4 года жизни 50% детей из исследуемой популяции испытывали симптомы различных аллергических заболеваний. R. Кароог и соавт., изучая распространенность атопической триады у 2270 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным диагнозом АтД, определили, что у 66% наблюдаемых была зарегистрирована как минимум одна дополнительная форма атопии (БА или АР), тогда как у 38% исследуемых пациентов наблюдались симптомы как БА, так и АР. Также была выявлена ассоциация аллергических заболеваний с тяжелым неконтрольным течением АтД у этих детей [5].

Как было сказано выше, не у каждого пациента с АтД в дальнейшем развивается БА, как и не у каждого пациента развитию атопической БА предшествует АтД. Так, по данным анализа двух популяционных когортных исследований с общим объемом выборки около 10 тыс. детей было обнаружено, что профили развития аллергических заболеваний неоднородны, а путь развития атопии по сценарию «атопического марша» наблюдался лишь у 6% детей, страдающих АтД умеренной и/или тяжелой степени тяжести [18]. Все это указывает на возможность изолированного течения АтД, пищевой аллергии, АР и БА, каждый из которых в большей или меньшей степени связан с развитием сенсибилизации, что указывает на трудности прогнозирования развития новых или разрешения существующих симптомов атопических патологий [19]. Так или иначе, вне зависимости от возможной траектории развития аллергических заболеваний, у каждого конкретного пациента определяются общие глобальные цели, заключающиеся в усовершенствовании понимания механизмов формирования сенсибилизации, раннем выявлении пациентов с наибольшим риском развития и дальнейшего прогрессирования атопии, а также разработке и внедрении патогенетических методов лечения и профилактики в повседневную практику.

ПАТОГЕНЕЗ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Определенно, немаловажную, если не ключевую роль в развитии аллергических заболеваний в рамках «атопического марша» играет наблюдающаяся при АтД дисфункция эпидермального барьера, ведущая к транскутанной сенсибилизации в сочетании с наследственной предрасположенностью и неблагоприятными факторами окружающей среды [20]. Различными авторами обнаружено, что именно сенсибилизация к пищевым аллергенам в раннем детском возрасте, сопровождающаяся высоким уровнем IgE, закладывает основу для последующей множественной сенсибилизации к аэроаллергенам с формированием более серьезных заболеваний, в т.ч. БА [20, 21]. У пациентов этой группы риска высокая концентрация общего IgE в сыворотке крови указывает также на избыточную активацию гуморального звена иммунитета посредством усиленного Th2-ответа, что лежит в основе патогенеза АтД [22]. Прохождение аллергенов через нарушенный эпидермальный барьер и их взаимодействие с дендритными клетками способствует усилению пролиферации эффекторных Th2-клеток и распространению в другие клетки-мишени, в т.ч. и в респираторный тракт, в т.ч. за счет коэкспрессии различных хоуминговых и хемокиновых рецепторов, особенно кожного лимфоцитарного антигена (cutaneous lymphocyte antigen, CLA), CCR4 и CCR6 [20].

Дисфункция эпидермального барьера является одним из критических факторов в развитии системной сенсибилизации. Дисфункция может наблюдаться даже при внешне нормальной коже (без высыпаний) у детей раннего возраста, страдающих АтД, и протекать с увеличением трансэпидермальной потери воды (transepidermal water loss, TEWL), при щелочном pH, снижении показателя гидратации рогового слоя, нарушении целостности рогового слоя и снижении порога раздражения [23]. А значит, весь кожный покров, особенно с клинически выраженными воспалительными изменениями, может оказаться «воротами» для проникновения во внутреннюю среду организма различных аллергенов. Обращают на себя внимание работы, указывающие на связь мутации гена филаггрина (FLG), играющего важную роль в поддержании барьерной функции кожи, с высоким риском возникновения АтД и пищевой аллергии [24, 25]. Низкий уровень экспрессии филаггрина, десмоглеина-1 (DSG1) или других структурных белков, равно как и любое другое нарушение барьерной функции кожи, усиливает продукцию эндогенных протеаз, интерлейкина (IL) 1, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) кератиноцитами и провоспалительных цитокинов Th2-клетками, что является благоприятным фоном для развития аллергических болезней [26].

Формирование транскутанной IgE-опосредованной сенсибилизации, происходящей вследствие дисфункции эпидермального барьера и проникновения чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма через воспаленную кожу, приводит к активации механизмов врожденного иммунного ответа с распознаванием «сигналов опасности» как непосредственно самого аллергена (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), так и антигенов поврежденных тканей (damage-associated

molecular pattern, DAMP) [27]. Одновременно с этим антигенная стимуляция усиливает секрецию кератиноцитами цитокинов IL 25, IL 33 и TSLP, что приводит к сдвигу иммунного ответа в сторону Th2-клеток, активации антигенпрезентирующих клеток (АПК), распознаванию DAMP и PAMP посредством связывания с рецепторами опознавания паттерна на поверхности АПК (в данном случае задействованы Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4) и поглощению антигена [28]. После этого АПК мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют антиген наивным Th0-лимфоцитам [29, 30]. В результате происходит праймирование Th0-клеток и инициация дифференцировки преимущественно в сторону Th2-лимфоцитов с экспрессией IL 4, IL 13, IL 25 и IL 33, индукцией пролиферации В-клеток и переключением изотипа иммуноглобулина на IgE-антитела в В-лимфоцитах. Вместе с этим происходит рекрутирование эозинофильных и базофильных гранулоцитов, тучных клеток, которые в дальнейшем высвобождают медиаторы воспаления и вазоактивные вещества, такие как гистамин, цистеинил и лейкотриены [31, 32]. Под влиянием хемокинов Th2-клетки мигрируют не только в кожу, но и в другие органы-мишени, тем самым индуцируя развитие аллергических заболеваний в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности [18, 33, 34].

Важным фактором патогенеза «атопического марша» также является колонизация кожи у больных АтД *Staphylococcus aureus*, которая, по некоторым данным, наблюдается у 70% пациентов [35]. Снижение интенсивности синтеза антимикробных пептидов LL-37, β -дефензинов и дермицидина в результате ингибирования провоспалительными цитокинами IL 4 и IL 13 экспрессии генов человеческого β -дефензина-2 и человеческого β -дефензина-3 создает благоприятные условия для размножения *S. aureus* [36]. Патологические изменения нормального кожного микробиома, в т.ч. по причине колонизации кожи *S. aureus* и экспрессии патогеном факторов вирулентности, повреждающих кератиноциты, выступающих в роли PAMP и усиливающих воспалительные реакции путем повышения высвобождения провоспалительных цитокинов и TSLP, ведущих к формированию Th2-иммунного ответа, приводят к закономерному увеличению степени тяжести АтД и повышению риска развития других atopических заболеваний [20]. Более того, описана взаимосвязь между зудом, нарушениями кожного барьера и патологическим иммунным ответом. Замкнутый патологический цикл в виде «зуд–расчесы/царапины–зуд» ведет к дальнейшему повреждению эпидермального барьера, повышению трансэпидермальной потери воды, усилению интенсивности экспрессии провоспалительных цитокинов Th2-пути (IL 2, IL 31, IL 4, IL 13) и TSLP, а также способствует присоединению вторичной инфекции [37].

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ «АТОПИЧЕСКОГО МАРША»

Учитывая вышеперечисленные сведения о патогенезе, важнейшей задачей в предотвращении развития «атопического марша» является осуществление эффектив-

ных и незамедлительных действий, направленных непосредственно на купирование воспаления и восстановление эпидермального барьера. Проактивное лечение, направленное на подавление острого воспалительного кожного процесса, включает топические глюкокортикостероиды (тГКС), которые могут быть безопасно использованы в течение 20 нед [38–40]. Одним из актуальных тГКС 3-го класса активности (сильные), по Европейской классификации Miller и Munro, продемонстрировавших наиболее благоприятное соотношение «риск-польза» и показавших высокий профиль безопасности, эффективности и переносимости в использовании у детей раннего возраста, является метилпреднизолон ацепонат (МПА) [41–43]. МПА (в РФ зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат Адвантан, LEO Pharma, Дания) представляет собой негалогенизированный тГКС с метильной группой в положении C₆, которая обеспечивает более высокую внутреннюю активность [44]. МПА подходит для применения в педиатрической практике, поскольку препарат активируется непосредственно в очаге воспаления под действием эстераз и не влияет на здоровые окружающие ткани. При применении МПА побочные эффекты регистрируют относительно редко в связи с минимальной системной биодоступностью. Не отмечено влияния и на уровень эндогенного кортизола и гипоталамо-надпочечниковую функцию [45–47]. K. Hoffmann и соавт. отметили, что, несмотря на высокую активность, МПА не вызывает атрофии кожи, из местных эффектов после применения наблюдали лишь побледнение кожи за счет вазоконстрикции [48]. Быстрое и эффективное противовоспалительное действие достигается путем снижения уровня экспрессии провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , IL 1 α , IL 3, IL 5, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора) и медиаторов воспаления (лейкотриены, простагландины). В дополнение к этому МПА ингибирует функцию и созревание дендритных клеток, миграцию лейкоцитов и подавляет созревание эозинофилов [49, 50]. Быстрое наступление значимого клинического улучшения отмечено во многих исследованиях. Так, H. Mensing и соавт., а также N. Niedner и соавт. отметили явный терапевтический эффект у 50% пациентов уже на 2-е сут после начала лечения, а через 3 сут после начала лечения отчетливое улучшение наблюдалось у 83% пациентов детского возраста с АтД [51, 52].

Важно помнить, что все исследования по эффективности и безопасности МПА у детей проводились на оригинальном препарате Адвантан. Интересно отметить, что основа всех лекарственных форм этого препарата запатентована, входит в классические прописи для наружных препаратов и специально разрабатывалась для оригинального наружного МПА.

МПА можно использовать у детей в возрасте от 4 мес не только в режиме кратковременного нанесения для купирования острых проявлений АтД, но и пролонгированно, в режиме 2 раза/нед в качестве поддерживающей терапии в целях достижения длительной ремиссии и снижения риска возникновения рецидива заболевания [53]. Это особенно важно ввиду необходимости полного подавления активного

воспаления кожи при АтД. В противном случае лечение не будет считаться эффективным, как и не будет достигнут контроль над заболеванием, что повлечет за собой высокий риск развития рецидива [41]. Эффективным лечением будет считаться применение МПА в режиме 1–2 раза/сут на все пораженные зоны до полного подавления признаков воспаления с переходом на поддерживающую терапию с использованием МПА или топических ингибиторов кальциневрина в режиме 2–3 раза/нед на места прежних высыпаний в сочетании с эмолентами по потребности. Кроме того, в сравнении с пимекролимусом МПА продемонстрировал лучший контроль и клинически значимое уменьшение чувствительности / интенсивности зуда вместе с улучшением качества сна у детей и подростков, страдающих АтД тяжелого течения, тем самым заметно повышая качество жизни пациентов [54]. Дополнительный противозудный эффект МПА позволяет разорвать патологический круг «зуд–расчесы/царапины–зуд», улучшая течение АтД [55]. Особый интерес представляет работа J. Gong и соавт., которые показали, что местное лечение с применением глюкокортикостероидов даже в отсутствие применения антибиотиков эффективно снижает колонизацию *S. aureus* кожи больных АтД тяжелого течения и оказывает положительное влияние на состав микробиома [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция развития аллергических болезней по пути «атопического марша» не является универсальной, однако именно она расширила наше понимание патофизиологии аллергических состояний. Сенсибилизация к аллергенам через воспаленную кожу пациентов, страдающих АтД, может привести к аллергическим заболеваниям, которые проявляются в других органах, таких как желудочно-кишечный тракт (пищевая аллергия), верхние или нижние дыхательные пути (аллергический ринит и бронхиальная астма соответственно). Эти механизмы определяют важную роль незамедлительного терапевтического реагирования с использованием тГКС — МПА с целью как можно более раннего подавления острого воспаления кожного покрова и предотвращения развития атопии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании LEO Pharma.

FINANCING SOURCE

The article has been funded by LEO Pharma.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э.Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultants of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchian — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д.В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Э.Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maliyar K, Sibbald C, Pope E, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d.
2. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(1):35–39. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70004-4.
3. Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570.
4. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30:269–280. doi: 10.1016/j.iac.2010.06.003.
5. Круглова Л.С., Генслер Е.М. Атопический дерматит: новые горизонты терапии // *Медицинский Алфавит. Дерматология*. — 2019. — Т. 1. — № 7(382). — С. 29–32. [Kruglova LS, Gensler EM. Atopic dermatitis: new horizons of therapy. *Medical Alphabet. Dermatology*. 2019;1(7):29–32. (In Russ).] doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-29-32.
6. Zheng T, Yu J, Oh MH, 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/air.2011.3.2.67.
7. Irvine AD, 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.
8. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):1–10. doi: 10.1159/000502958.
9. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
10. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17–27. doi: 10.1111/all.12268.
11. Loh W, Tang M. The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2043. doi: 10.3390/ijerph15092043.
12. Asher MI, 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. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
13. Bantz SK, Zhu Z., Zheng T, et al. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
14. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1190–1195. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.034.
15. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma*. 2009;46(1):91–94. doi: 10.1080/02770900802524657.
16. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):86–93. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.010.
17. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):145–153.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019.
18. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
19. Belgrave DCM, 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.
20. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on “Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions”. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):894–913. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.003.
21. Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(10):1160–1170. doi: 10.1111/cea.12169.
22. Romeo MJ, Agrawal R, Pomes A, Woodfolk J. A molecular perspective on TH2-promoting cytokine receptors in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):952–960. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.006.
23. Kelleher MM, 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.
24. Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1333–1336. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x.
25. Brough HA, Simpson A, Makinson K, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):867–875.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.011.

26. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.
27. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010; 11(5):373–384. doi: 10.1038/ni.1863.
28. Hradetzky S, Werfel T, Rosner LM. Autoallergy in atopic dermatitis. *Allergo J Int.* 2015;24(1):16–22. doi: 10.1007/s40629-015-0037-5.
29. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015;43(1):29–40. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007.
30. Han H, Roan F, Ziegler SF, et al. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017;278(1):116–130. doi: 10.1111/imr.12546.
31. Van der Pouw Kraan TC, Van der Zee JS, Boeijs LC, et al. The role of IL-13 in IgE synthesis by allergic asthma patients. *Clin Exp Immunol.* 1998;111(1):129–135. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00471.x.
32. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325(12): 860–869. doi: 10.1056/NEJM199109193251206.
33. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
34. Demehri S, Morimoto M, Holtzman MJ, Kopan R. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma. *PLoS Biol.* 2009;7(5):e1000067. doi: 10.1371/journal.pbio.1000067.
35. Totte JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566.
36. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human beta-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):659–661. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09892.x.
37. Cepelak I, Dodig S, Pavic I, et al. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med.* 2019;29(2):020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
38. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е. и др. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 380–385. [Levina YG, Namazova-Baranova LS, Efendiyeva KE, et al. Local Glucocorticoids in Treatment of Children with Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(5):380–385. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v18i5.2063.
39. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
40. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
41. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):691–697. doi: 10.1111/ijd.13485.
42. Luger TA. Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(3):251–258. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x.
43. Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(5):508–515. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03942.x.
44. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006;60(1):85–92. doi: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
45. Zaumseil R, Fuhrmann H, Kecskes A, et al. Methylprednisolone aceponate (Advantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. In: Macher E, Kolde G, Brocker EB, eds. *Jahrbuch der Dermatologie 1992/93.* Zulpich, Germany: Blermann Verlag; 1993. S. 247–263.
46. Zentel HJ, Toepert M. Preclinical evaluation of a new topical corticosteroid methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1994;3(Suppl. 1):S32–S38. doi: 10.1111/j.1468-083.1994.tb01061.x.
47. Haria M, Balfour JA. Methylprednisolone aceponate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the topical treatment of eczema. *Clin Immunother.* 1995;3:241–253. doi: 10.1007/BF03259059.
48. Hoffmann K, Auer T, Stucker M, et al. Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10(2):137–142.
49. Nawata H, Okabe T, Yanase T, et al. Mechanism of action and resistance to glucocorticoid and selective glucocorticoid receptor modulator to overcome glucocorticoid-related adverse effects. *Clin Exp Allergy Rev.* 2008;8(2):53–56. doi: 10.1111/j.1472-9733.2008.00137.x.
50. Newton R, Holden NS. Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Mol Pharmacol.* 2007;72(4):799–809. doi: 10.1124/mol.107.038794.
51. Mensing H, Lorenz B. Experience with Methylprednisolone Aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema — Is Results of a large observational study. *Z Hautkr.* 1998;73(5):281–285.
52. Niedner N, Zaumseil R-P. Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses — An Observational Study in 558 Children. *Aktuelle Derm.* 2004;30(6): 200–203. doi: 10.1055/s-2004-814472.
53. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):801–807. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08436.x.
54. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(2):184–189. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01269.x.
55. Ponte LG, Ebert U. Frontiers of rapid itch relief: a review of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl 6):9–13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04711.x.
56. Gong JQ, Lin L, Lin T, 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. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):680–687. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x.