

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.А. КУБАНОВА, Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, Л.В. ТЕКУЧЕВА, И.Н. АВДИЕНКО

Integral approach to the external therapy of atopic dermatitis

A.A. KUBANOVA, D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, I.N. AVDIYENKO

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор

Д.В. Прошутинская — старший научный сотрудник отдела детской дерматологии,

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Л.В. Текучева — ст. научный сотрудник ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»

И.Н. Авдиенко — врач-дерматовенеролог ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Изложены современные представления о тактике ведения больных атопическим дерматитом. Показана ведущая роль наружной терапии с поэтапным применением увлажняющих и смягчающих средств базовой терапии, топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина.

Ключевые слова: атопический дерматит, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмолиенты.

The article describes the current concepts of patient management tactics for patients suffering from atopic dermatitis. It also shows the leading role of the external therapy with the step-by-step administration of moisturizing and softening drugs of the baseline therapy, topical glucocorticoids and calcineurin inhibitors.

Key words: atopic dermatitis, glucocorticoids, calcineurin inhibitors, emolients.

Атопический дерматит (АтД; код L20 МКБ-10) — аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к специфическим раздражителям. Клинически АтД проявляется первично возникающим зудом, воспалением, наличием папулезных высыпаний и лихенификаций. В основе патогенеза АтД лежит измененная реактивность организма, обусловленная иммунными и неиммунными механизмами. Заболевание часто сочетается с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом, наследственной предрасположенностью к атопии [1—3].

Термин атопия (от греч. *atopos* — необычный, чуждый) впервые был введен Соса в 1922 г. для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма к различным воздействиям внешней среды.

Согласно современным представлениям под термином атопия понимают наследственную форму ал-

лергии, иммунопатогенетический механизм которой опосредован реактивными антителами класса IgE [4]. Этиология АтД окончательно не выяснена, что находит отражение в недостаточной стандартизации используемой терминологии.

Атопический дерматит — термин, наиболее распространенный в мировой литературе. В англоязычных странах нередко употребляется термин атопическая экзема, в Германии — диффузный нейродермит. Последнее название, предложенное L. Brocq в 1891 г., отражает этиологическую роль нейрогенных факторов в развитии данного заболевания. Историческое значение имеют такие термины, как прурито Бенье, конституциональная экзема, эксудативный экзематоид и т. д.

АтД является распространенным заболеванием и имеет большую социальную значимость, так как нередко приводит к физической и психоэмоциональной дезадаптации пациента и членов его семьи. Следует отметить, что в развитых странах частота встречаемости данного заболевания за последние десятилетия значительно возросла и составляет 2—5% в популяции, у детей и подростков достигая 15—20%, при этом максимальные показатели отмечаются в странах северной Европы [5, 6]. Экономический ущерб, причиняемый АтД, только в США составляет около 1 млрд долларов в год [7].

В диагностике АтД достигнут значительный прогресс после разработки в 1980 г. J. Hanifin и G. Rajka

диагностических критериев АтД [8]. Согласно этим критериям для диагностики атопического дерматита необходимо наличие как минимум 3 из 4 основных критериев и 3 из 23 дополнительных. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались. Для оценки тяжести течения АтД наиболее часто используется индекс SCORAD (SCORing AD), разработанный в 1994 г. [9].

До настоящего времени многие аспекты, связанные с этиологией, патогенезом и подходами к лечению АтД, остаются недостаточно изученными. В то же время в тактике ведения больных АтД появился ряд новых акцентов, в частности возросла роль базовой терапии, направленной на восстановление эпидермального барьера. Одновременно произошла переоценка ряда направлений терапии, ранее считавшихся незыблемыми. Так, если 15—20 лет назад блокаторы рецепторов гистамина и стабилизаторы мембран тучных клеток считались важной составляющей терапии АтД, то сегодня в ряде руководств постулируется, что гистаминоблокаторы II и III поколения, а также стабилизаторы мембран тучных клеток не эффективны при лечении данного дерматоза, а уменьшение зуда при использовании гистаминоблокаторов I поколения связано не с антигистаминным, а с седативным эффектом препаратов [10—12].

Существующие методы лечения, предлагаемые в вышеупомянутых руководствах, можно разделить на местные и системные. Системная терапия АтД (цитостатики, глюкокортикостероиды-ГКС, ПУВА-терапия) обычно назначается только в тяжелых, резистентных к наружной терапии случаях. Основой лечения большинства больных АтД является местная терапия, включающая базовые средства ухода за кожей и местные иммуносупрессивные препараты: ГКС, ингибиторы кальциневрина.

Базовая терапия АтД должна включать рациональный уход за кожей, направленный на восстановление нарушенной функции кожного барьера путем использования смягчающих и увлажняющих средств, а также выявление и устранение контакта со специфическими и неспецифическими триггерами. К числу последних относятся контактные раздражители (например, плотно прилегающая одежда из синтетической ткани или шерсти), химические факторы (в том числе мыло и прочие детергенты), пищевые и ингаляционные аллергены, микробная колонизация кожи, влияние климата, воздействие высоких температур, а также психогенные факторы.

Одной из важных особенностей АтД является выраженная сухость кожи, обусловленная повреждением кожного барьера и усилением трансэпидермальной потери воды. Это связано с нарушением процессов кератинизации, детерминированным генетическим дефектом белка филаггрина, а также изменением липидного состава кожного барье-

ра (снижение содержания керамидов I и III на фоне повышения содержания холестерина). Кроме того, изменяется pH кожных покровов, значение которого повышается до 6,5—7,5 (в норме 5,5), что облегчает обсеменение бактериальной и грибковой микрофлорой.

В этой связи больным АтД желательно при проведении водных процедур использовать теплую воду, а также применять вместо обычного мыла и гелей для душа мягкие очищающие средства с pH, соответствующим pH нормальной кожи (5,5—6,0), чтобы предотвратить нарушение кислотной мантии Маркиони и избежать дальнейшего повреждения липидного барьера кожи. Рекомендуются постоянное применение смягчающих и увлажняющих средств ухода за кожей, в том числе и в период ремиссии.

Данные клинических исследований подтверждают, что эффект смягчающих средств тем более выражен, чем более липидный состав соответствует составу нормальной кожи [13, 14]. В этой связи все большую популярность приобретают смягчающие средства, имеющие в своем составе керамиды, холестерин, свободные жирные кислоты и т. д. в физиологическом соотношении.

Основными местными препаратами, применяемыми для лечения обострений АтД, являются ГКС и ингибиторы кальциневрина, обладающие противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами.

Противовоспалительное действие наружных ГКС опосредовано несколькими различными механизмами. Молекула стероида присоединяется к специфическому цитоплазматическому рецептору и транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует с участками ДНК, обладающими высокой способностью к связыванию. Под влиянием стероидов клетки-мишени начинают синтезировать белки, называемые липокортинами. Существует мнение, что эти белки способны ингибировать фосфолипазу A2 и ферменты, необходимые для синтеза арахидоновой кислоты. Этот механизм ингибирования приводит к подавлению формирования многих активных медиаторов воспаления, таких как простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и др. Кроме того, существуют данные, что эти белки уменьшают проницаемость стенок сосудов, что в сочетании с другими механизмами и обеспечивает противовоспалительный эффект стероидов [15].

На сегодняшний день топические ГКС являются основой местной терапии при обострениях АтД. Согласно Европейской классификации (Miller J., Munro D., 1980) выделяют четыре класса данных препаратов в зависимости от их активности. Препараты первого класса (слабые), к которым относятся гидрокортизон, преднизолон и др., применяются преимущественно для лечения детей в возрасте

до 6 мес., а также при слабовыраженных воспалительных явлениях у взрослых, особенно при локализации очагов на лице, шее и в области складок. Препараты второго класса с умеренной активностью (флуметазон, флуокортон и т. д.) могут быть назначены больным при отсутствии эффекта от применения ГКС первого класса, а также при более выраженном воспалительном процессе. У больных с упорным течением АтД, а также для быстрого купирования островоспалительных явлений целесообразно применение местных ГКС третьего класса (сильные) — гидрокортизона бутират, бетаметазона валерат, мометазона фуруат, метилпреднизолона ацепонат и др. Четвертый класс местных ГКС (очень сильные) — клобетазола пропионат — применяется исключительно в случаях неэффективности препаратов первых 3 классов.

Выбор ГКС определяется тяжестью течения АтД.

Местное применение ГКС может сопровождаться рядом нежелательных побочных реакций: развитием атрофии кожи, стрий, угревых высыпаний, гирсутизма, инфекционных осложнений, а при нанесении на обширные участки кожи — системным действием в результате трансдермальной абсорбции.

Во избежание развития нежелательных реакций необходимо соблюдать меры предосторожности:

- минимальная частота аппликаций;
- минимально необходимая длительность применения (не более 4 нед., у детей — не более 2 нед.), интермиттирующие курсы;
- аппликации на площадь не более 20% поверхности кожи;
- индивидуальный выбор адекватной лекарственной формы (мазь, крем, лосьон и т. д.);
- применение в сочетании с увлажняющими средствами.

В ряде клинических исследований было показано, что использование топических ГКС совместно со смягчающими/увлажняющими средствами позволяет уменьшить курсовую дозу ГКС.

В настоящее время предпочтение следует отдавать современным нефторированным ГКС — гидрокортизона 17-бутирату, мометазона фуруату, метилпреднизолона ацепонату и др. Они являются сильными ГКС (третий класс), при этом отличаются значительно большей безопасностью, чем фторированные препараты предыдущего поколения (триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид и др.).

Риск развития побочных эффектов при стероидной терапии, ограничение длительности применения топических ГКС и ряд других факторов определили необходимость поиска новых топических средств с иммуносупрессивной активностью. Научный поиск привел к открытию новой группы нестероидных топических противовоспалительных средств — ингибиторов кальциневрина, действие

которых опосредовано ингибированием фосфатазной активности кальциневрина.

Это делает невозможным дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию ключевых для Т-клеточного иммунного ответа цитокинов. В настоящее время существуют два препарата этой группы — пимекролимус (крем 1%) и такролимус (мазь 0,03% и 0,1%). В ряде международных клинических исследований было продемонстрировано, что активность такролимуса значительно выше, чем активность пимекролимуса [16—18]. В связи с чем такролимус показан для лечения АтД средней степени тяжести и тяжелых форм (у детей и подростков от 2 до 16 лет — мазь 0,03%, у взрослых — мазь 0,1%), а пимекролимус — для лечения АтД легкой и средней степени тяжести (в США и Евросоюзе назначается также с 2-летнего возраста, в Российской Федерации допускается применение начиная с 3 мес. жизни).

Однако практикующему врачу-дерматологу нередко сложно сделать выбор в существующем многообразии наружных средств для лечения АтД. В связи с этим с целью систематизации подхода к выбору топических средств в последних международных руководствах по лечению АтД была предложена модель ступенчатой терапии данного заболевания, согласно которой выбор средств определяется тяжестью течения АтД [10, 12].

Согласно данной модели в период ремиссии АтД, когда единственным проявлением заболевания является сухость кожи, показаны только базовая терапия, включающая использование смягчающих и увлажняющих средств, а также исключение контактов с триггерными факторами. При легком течении заболевания (индекс SCORAD < 15) на фоне продолжения базовой терапии проводится лечение наружными ГКС слабой или умеренной активности и/или ингибиторами кальциневрина. При среднетяжелом течении АтД (индекс SCORAD 15—40) на фоне базовой терапии назначают сильные наружные ГКС и/или ингибиторы кальциневрина, а также УФО-облучение. При тяжелом течении АтД (индекс SCORAD > 40) показана системная терапия или ПУВА-терапия на фоне наружного применения ГКС и/или ингибиторов кальциневрина и базовой терапии (рис. 1).

Помимо названных средств при АтД любой степени тяжести может быть показано местное применение антибактериальных и/или противогрибковых средств, поскольку роль бактериальных и грибковых антигенов, в частности суперантигенов золотистого стафилококка, в патогенезе АтД на сегодняшний день считается доказанной.

У больных АтД из-за сниженной антимикробной резистентности отмечается высокая обсемененность кожных покровов золотистым стафилококком



ком. *S. aureus* может высеваться у 55—75% больных с видимо непораженной кожей, у 85—91% пациентов из очагов лихенификации, у 80—100% больных из экссудативных очагов поражения кожи. Для сравнения: у лиц, не страдающих АтД, данный микроорганизм обнаруживается на коже лишь у 5%. Кроме того, у больных АтД достоверно чаще выявляется колонизация кожи грибами родов *Malassezia* и *Candida*, которые также могут служить источником сенсибилизации [19—25].

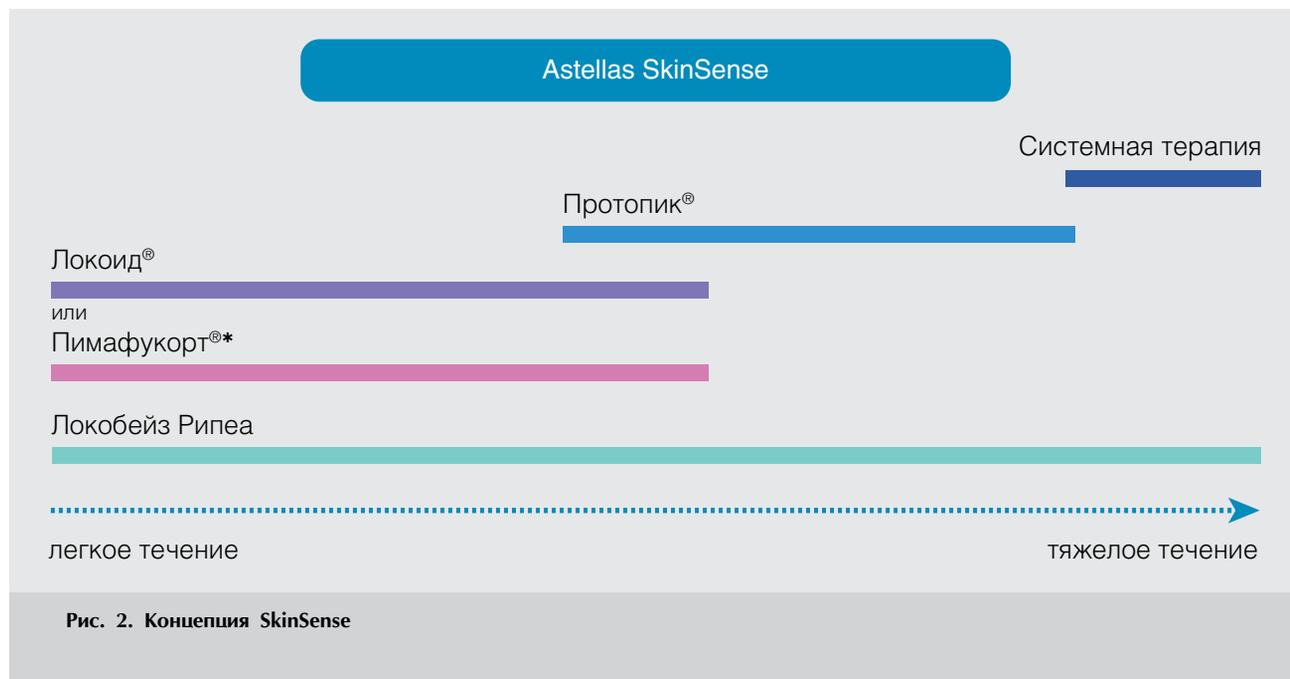
В соответствии с европейскими рекомендациями антибактериальную терапию следует назначать только при наличии признаков вторичного инфицирования [10]. В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что эффективность сочетанного местного применения антибиотиков и ГКС выше, чем изолированного применения, исходя из этого в некоторых случаях целесообразно назначение комбинированных препаратов [23, 24].

На основании описанной выше ступенчатой модели лечения компанией Астеллас была разработана концепция этапного подхода к наружной терапии АтД. В указанную модель наружной терапии АтД входят серия смягчающих и увлажняющих средств

Локобейз, топический глюкокортикостероид Локоид (гидрокортизона 17-бутират), комбинированный препарат Пимафукорт (неомицин + натамицин + гидрокортизон) и ингибитор кальциневрина Протопик (такролимус).

Наличие такой гаммы продуктов позволило сформировать концепцию наружной терапии АтД, полностью отвечающую современным международным рекомендациям. Данная концепция получила название SkinSense (рис. 2).

Основными компонентами эпидермального липидного барьера являются керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Это объясняет тот факт, что наружные средства, имеющие в своем составе указанные компоненты в физиологическом соотношении, значительно ускоряют восстановление эпидермального барьера. С учетом этих знаний было разработано средство Локобейз Рипеа, в состав которого входят керамид III, холестерин и свободные жирные кислоты в физиологическом соотношении. Данное средство содержит 63% липидов и имеет форму эмульсии «вода-в-масле», что наилучшим образом отвечает задаче ухода за атопичной кожей, склонной к особой сухости.



Помимо эссенциальных липидов, восстанавливающих структуру эпидермального барьера, Локобейз Рипеа содержит вазелин и жидкий парафин, обеспечивающие окклюзионный эффект и уменьшающие трансэпидермальную потерю воды. В состав средства входит также глицерин, который является гидратантом и удерживает воду в роговом слое эпидермиса, оказывая увлажняющий и смягчающий эффект. Содержащиеся наночастицы твердого парафина улучшают косметические свойства и способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса, что обуславливает продолжительность действия до 24 ч. Наличие трометамин поддерживает необходимый уровень pH (слабокислая), оптимальный для восстановления кожного барьера.

Одним из важных преимуществ Локобейз Рипеа является отсутствие консервантов, красителей и отдушек, что минимизирует риск развития контактных аллергических реакции у больных АтД.

Эффективность применения Локобейз Рипеа при АтД была подтверждена в ряде клинических исследований, отметивших уменьшение курсовой дозы топических ГКС при совместном их применении с данным эмолиентом [28—32].

Локоид (0,1% гидрокортизона 17-бутират) содержит гидрокортизон, этерифицированный масляной кислотой в положении С17. Согласно Европейской классификации (Miller J.A., Munro D.D., 1980), данный препарат относится к группе сильных топических ГКС.

Благодаря высокому содержанию липидов роговой слой служит резервуаром для гидрокорти-

зона бутирата. После местного нанесения гидрокортизона 17-бутират абсорбируется кожей, где, как полагают, он быстро и в значительной степени превращается в менее активную форму, гидрокортизона 21-бутират. На следующем этапе это соединение распадается до гидрокортизона и масляной кислоты. Так как Локоид активно метаболизируется в коже, его эффекты ограничены лишь эпидермисом, и системная абсорбция исходного ГКС остается минимальной. С этим связана низкая частота развития нежелательных реакций при применении Локоида по сравнению с фторированными ГКС.

По соотношению эффективность/безопасность данный препарат заслуживает внимания, так как обладает безопасностью на уровне гидрокортизона, являющегося слабым ГКС (первый класс), и при этом активностью, соответствующей третьему классу (сильный ГКС). Он не угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей и не подавляет синтез коллагена фибробластами [33—35].

Среди лекарственных форм Локоида на российском рынке сейчас представлена только мазь, однако на регистрации в Фармакологическом комитете находятся крем, липокрем и креоло.

Локоид Липокрем представляет собой эмульсию типа «масло-в-воде», содержащую 70% липидов и 30% воды и обладающую свойствами и крема, и мази. Высокое содержание липидов придает Липокрему свойства, сравнимые с мазью в плане восстановления барьерной функции кожи и уменьшения ее сухости. Содержание воды обеспе-

чивает косметические свойства, характерные для крема: отсутствие пятен после нанесения, легкая смываемость.

Локоид Крело представляет собой суспензию типа «масло-в-воде», содержащую 85% воды и 15% липидов. Суспензию «масло-в-воде» считают кремом при высоком содержании липидов или молочком — при низком. Локоид Крело не относится ни к одной из этих категорий. Для его описания был принят термин «крело», т. е. кремный лосьон. Он предназначен для использования на обширных поверхностях экссудативного поражения кожи и для применения на коже с волосяным покровом.

Локоид разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста, может применяться на участках кожи, способных к высокой абсорбции (лицо, складки), а также наноситься на обширные поверхности тела. Препарат применяется 1—3 раза в день.

В случае если АТД протекает с признаками вторичного инфицирования, целесообразно применение комбинированного препарата Пимафукорт. Данный препарат выпускается в форме крема и мази, содержащих в 1 г препарата 10 мг фунгицидного агента натамицина, 3,5 мг антибиотика неомицина и 10 мг глюкокортикостероида гидрокортизона. Подобный состав обеспечивает широкий спектр антибактериального и фунгицидного действия, включая грамположительную и грамотрицательную бактериальную флору, а также дрожжевые, дрожжеподобные и плесневые грибы, в сочетании с противовоспалительным эффектом. Крайне низкая абсорбция натамицина и неомицина сводит к минимуму риск побочных эффектов, а гидрокортизон считается самым безопасным среди ГКС, что дает возможность применять Пимафукорт на чувствительных участках кожи (лицо, шея, складки), при беременности, у детей младшего возраста. В ряде клинических исследований продемонстрированы эффективность и безопасность данного препарата [42—47].

Протопик (такролимус мазь 0,1% и 0,03%) — наиболее активный представитель новой группы препаратов — ингибиторов кальциневрина. Предназначен для лечения АТД средней тяжести и тяжелого течения, в том числе стероид-резистентных форм. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что Протопик обладает эффективностью, сравнимой с таковой сильных ГКС, при этом лишен присущих ГКС побочных эффектов (в частности, не вызывает атрофии кожи) [36—39].

Эти свойства обеспечивают возможность нового подхода — поддерживающей терапии АТД в период ремиссии, когда Протопик назначается дважды в неделю в течение длительного времени. Эффективность данной схемы лечения была подтверждена в рамках масштабных многоцентровых рандоми-

зированных плацебо-контролируемых клинических исследований (проект CONTROL), в ходе которых дети и взрослые получали лечение Протопиком в течение 12 мес. И у взрослых, и у детей поддерживающая терапия привела к высокодостоверному ($p < 0,001$) увеличению продолжительности ремиссии и уменьшению числа обострений [40, 41].

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что концепция SkinSense — новый ценный инструмент в руках практикующих дерматологов, позволяющий индивидуально подбирать наружную терапию для больных с АТД. Имея в своем распоряжении полную линейку наружных средств с многообразием лекарственных форм наряду с алгоритмом их выбора, врач сможет делать более обоснованный выбор наружной терапии исходя из индивидуальной клинической картины, что в свою очередь повлечет повышение эффективности лечения и качества жизни пациентов.

Литература

1. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T., eds. Handbook of Atopic Eczema, 2nd edn., Springer, Heidelberg, 2006.
2. Ring J. Allergy in Practice. Springer, Heidelberg, 2004.
3. Johansson S.G.O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. P. 832—836.
4. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / под ред. акад. Хайтова Р.М. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
5. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009 Aug 31.
6. Anonymous. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 1225—32.
7. Carrol CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleisher AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family and society. // Pediatr. Dermatol. 2005. Vol. 22. P. 192—199.
8. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol. (Stokh) 1980. Vol. 92 (Suppl.). P. 44—47.
9. Oranje A.P., Glazenburg E.J., Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek F.B. // Br. J. Dermatol. 2007 Oct. Vol. 157, № 4. P. 645—8.
10. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al. // Allergy. 2006. Vol. 61. P. 969—987.
11. Werfel T., Aberer W., Augustin M., et al. // JDDG. 2009 (Suppl 1). S1—S46.
12. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. // JEADV journal compilation. Aug. 2009.
13. Mao-Qiang M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M. // J. Invest. Dermatol. 1996. Vol. 106. P. 1096—1101.
14. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., et al. // J. Invest. Dermatol. 2009. Vol. 129. P. 1892—1908.
15. Кочергин Н.Г. // Consilium Provisorum. Т. 2, № 4.
16. Luger T., Van Leent E.J., Graeber M., Hedgcock S. et al. // Br. J. Dermatol. 2001. Vol. 144. P. 788—94.
17. Fleischer A.B. Jr., Abramovits W., Breneman D., Jaracz E. // J. Dermatolog. Treat. 2007. Vol. 18, № 3. P. 151—7.
18. Ashcroft D.M., Dimmock P., Garside R. et al. // BMJ. 2005 Mar. Vol. 5, № 330 (7490). P. 516.
19. Leyden I.L., Marples R.R., Kligman A.M. // Br. J. Dermatol. 1974. Vol. 90. P. 525—530.
20. Remitz A., Kyllonen H., Gran kind H., Reitamo S. // J. Allergy. Clin. Immunol. 2001. Vol. 107. P. 196—197.
21. Cho S.H., Strickland I., Tomkinson A., Fehringer A.P. et al. // J. Invest. Dermatol. 2001. Vol. 116. P. 658—663.
22. Foster T.J., Hook M. // Trends Microbiol. 1998. Vol. 6. P. 484—488.
23. Cho S.H., Strickland I., Boguniewicz M., Leung D.Y. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. P. 269—274.

24. Morishita Y., Tada J., Sato A., Toi Y. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 1999. Vol. 29. P. 1110—1117.
25. Faegermann J. // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. Vol. 15. P. 545—63.
26. Leyden J.J., Kligman A.M. // *Br. J. Dermatol.* 1977. Vol. 96. P. 179—87.
27. Nilsson E.J., Henning C.G., Magnusson J. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992. Vol. 27. P. 29—34.
28. Kucharekova M., Schalkwijk J., Van De Kerkhof P.C., et. al. // *Contact Dermatitis*. 2002. Vol. 46, № 6. P. 331—338.
29. Berardesca E., Barbaresi M., Veraldi S., Pimpinelli N. // *Contact Dermatitis*. 2001. Vol. 45. P. 280—85.
30. Kawashima M. // *Skin Research*. 2002. Vol. 1. P. 338—346.
31. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий Н.Г. // *Вопр. практич. педиатрии*. 2009. Т. 4, № 4. С. 21—25.
32. Елисютина О.Г., Лапшин Н.Н., Филимонова Т.М. и соавт. // *Росс. аллергол. журн.* 2009. № 4. С. 75—81.
33. Saarni H. et al. // *Br. J. of Dermatol.* 1980. Vol. 103. P. 167—173.
34. Eichenfield L. et al. // *Pediatric. Dermatology*. 2007. Vol. 24, № 1. P. 81—84.
35. Marten R.H. et al. // *Dermatologica*. 1980. Vol. 160. P. 261—269.
36. El-Batawy M.M.Y., Bosseila M.A.W., Mahsali H.M., Hafez V.S.G.A. // *J. of Dermatol. Science*. 2009. Vol. 54. P. 76—87.
37. Gupta A.K., Adamiak A., Chow M. // *JEADV*. 2002. Vol. 16. P. 100—114.
38. Assman T., Horney B., Ruzicka T. // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. Vol. 2, № 7. P. 1167—1175.
39. Rustin M.H.A. // *BJD*. 2007. Vol. 157. P. 861—873.
40. Thaci D., Reitamo S., Ensenat M.A.G. et al. // *BJD*. 2008. Vol. 159. P. 1348—1356.
41. Wollenberg A., Reitamo S., Atzori F. et al. // *Allergy*. 2008. Vol. 63. P. 742—750.
42. Pasyk K., Laskownicka Z., Zemburowa K., Porebska A. // *Mykosen*. 1976 Jul. Vol. 19, № 7. P. 241—6.
43. Galonaki S. // *Landarzt*. 1967 Dec. Vol. 20, № 43 (35). P. 1748—9.
44. Jaeschke H., Heineke E. // *Munch. med. wochenschr.* 1968. Vol. 110. P. 2592—2595.
45. Nosko L. // *Wien med wochenschr* 1970. Vol. 120. P. 574—577.
46. Хлебникова А.Н. // *Клин. дерматол. и венерол.* 2007. № 2. С. 79—83.
47. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. // *Клин. дерматол. и венерол.* 2007. № 4. С. 25—29.