

<https://doi.org/10.25208/vdv13279>

## Особенности ведения атопического дерматита у беременных

© Альбанова В.И.<sup>1</sup>, Петрова С.Ю.<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> АО «Ретиноиды», Балашиха, Московская область, Россия

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание кожи. Данное заболевание является наиболее частым из дерматозов во время беременности. Обострение АД может быть в любом сроке беременности. Его основные причины — повышение уровня прогестерона, преобладание Th2-цитокинов, психоэмоциональный стресс, нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта. В клинической картине происходят изменения, преобладают поражение лица и разгибательных поверхностей конечностей, папулезные высыпания. Возможности лечения беременных женщин ограничены из-за неэтичности проведения клинических испытаний. Безопасно использование топических глюкокортикостероидов, увлажняющих средств, узкополосного УФВ 311 нм, относительно безопасны ингибиторы кальциневрина. В системной терапии при тяжелом течении рекомендуется применение циклоспорина или короткого курса преднизолона. Доказательства безопасности селективных иммунодепрессантов отсутствуют.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; атопическая экзема; беременность

**Конфликт интересов:** В.И. Альбанова получала гонорары и являлась консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды». С.Ю. Петрова официально работает в АО «Ретиноиды» и является консультантом/лектором/участником клинических исследований и мероприятий, спонсируемых АО «Ретиноиды».

**Источник финансирования:** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования АО «Ретиноиды».

**Для цитирования:** Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Особенности ведения атопического дерматита у беременных. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13279>



# Features of management of atopic dermatitis in pregnant women

© Vera I. Albanova<sup>1</sup>, Stanislava Yu. Petrova<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids", Moscow oblast, Balashikha, Russia

Atopic dermatitis (AD) is a chronic allergic skin disease, the most common of dermatoses during pregnancy. Exacerbation of AD can be at any stage of pregnancy, its main causes are an increase in progesterone levels, the predominance of Th2 cytokines, psychoemotional stress, violations of the gastrointestinal tract. Changes occur in the clinical picture, the lesions on the face and extensor surfaces of the extremities, papules. Treatment options for pregnant women are limited due to the unethical nature of clinical trials. It is safe to use topical glucocorticosteroids, moisturizers, narrow-band UVB 311 nm, calcineurin inhibitors are relatively safe. In systemic therapy in severe cases, the use of cyclosporine or a short course of prednisone is recommended. There is no evidence of the safety of selective immunosuppressants.

**Keywords:** atopic dermatitis; atopic eczema; pregnancy

**Conflict of interest:** Vera I. Albanova received fees and appeared as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC. Stanislava Yu. Petrova officially works at "Retinoids" JSC and is as an expert/speaker/partaker in clinical trials and medical events sponsored by "Retinoids" JSC.

**Source of funding:** prospecting and analytical work supported by the Joint-stock company Pharmaceutical enterprise "Retinoids".

**For citation:** Albanova VI, Petrova SYu. Features of management of atopic dermatitis in pregnant women. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(5):XX–XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv13279>



## Введение

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание, начало которого обычно относится к первому году жизни. Оно характеризуется определенной стадийностью (младенческая, детская и взрослая фазы) и клинической картиной, свойственной каждой стадии. У большинства детей заболевание проходит в течение первых лет жизни, но не всегда бесследно. У взрослых, болевших в детстве АД, находят локализованные проявления заболевания в виде экземы на кистях, реже на других участках. Диагноз изменяется согласно имеющейся симптоматике, а в дополнение к нему обозначается, что это проявления АД у взрослых, например «атопическая экзема кистей». И именно название «атопическая экзема», а не «атопический дерматит» используется в качестве синонима в США и ряде других стран. Некоторые взрослые пациенты обладают всеми типичными клиническими признаками АД, сформировавшимися в детском или подростковом периодах, в таких случаях диагноз остается неизменным. 44–57% взрослых пациентов имеют умеренные проявления заболевания и 10–21% — тяжелые, согласно пациент-ориентированной шкале тяжести атопического дерматита Patient Oriented Scoring of Atopic Dermatitis (PO-SCORAD) [1].

При беременности в поле зрения врачей попадают обе группы пациентов — и те, у кого имеется локализованная форма АД в виде экземы, и те, кто имеет распространенные типичные для заболевания проявления. Выделяют еще третью группу женщин, у которых сходные с АД высыпания впервые появились во время беременности.

В обзоре использованы базы данных PubMed, Google Academy, поиск проводился по ключевым словам «atopic dermatitis», «atopic eczema», «pregnancy», «immunological changes», «cutaneous changes», «metabolic changes», «physiologic changes».

## Течение атопического дерматита у беременных

В большинстве случаев состояние кожи у беременных с АД ухудшается, хотя сроки ухудшения и его степень могут быть разными. По данным S. Heilskov и соавт. [2] и S. Cho и соавт. [3] АД — самое частое кожное заболевание во время беременности с обострениями во 2–3-м триместрах. Наблюдение Ю.А. Кандрашкиной и соавт. [4] за 55 беременными женщинами с АД показало, что обострение, хотя и может наблюдаться в любом триместре, чаще случается во 2-м. В 1-м триместре обострение отмечено у 29% пациенток (тяжелая степень зафиксирована у 31,3%; средняя — у 43,7; легкая — у 25%); во 2-м триместре — у 65% пациенток (тяжелая степень — 7,7%; средняя — у 61,5; легкая — у 30,8%); в 3-м триместре — у 23% пациенток (средняя — у 61,5%; легкая — у 38,5%). S.A. J. Vaughan и соавт. [5] в своем исследовании 72 женщин с явлениями экземы во время беременности отмечают, что у 24% из них было обострение в 1-м триместре, у 44% — во 2-м и у 32% — в 3-м. Правда, группа беременных была несколько пестрой по данным анамнеза и проявлениям кожного процесса. У 52 из них была история атопии — либо личная (бронхиальная астма, экзема или поллиноз), либо у родственников первой степени родства (в 37 случаях из 52). У 9 из 52 была явная история АД до беременности, у 11 — АД в детстве. Остальные до беременности не имели ни семейной, ни личной истории атопии.

По одному случаю были высыпания на лице и дисгидротическая экзема кистей и стоп [5].

Не всегда при исследованиях отмечают ухудшение состояния. Данные различных исследований демонстрируют возможность смягчения течения АД при беременности, хотя и у значительно меньшего числа пациенток. Так, опрос 88 женщин с АД показал, что в 52% случаев беременность имела отрицательное влияние на проявления заболевания с обострением в первые 20 недель, но при этом 24% опрошенных отмечали улучшение [6]. В другом исследовании беременных с АД ( $n = 23$ ) изменение течения заболевания заметили 65% женщин, причем 61% испытывали ухудшение, а лишь 4% улучшение, остальные не заметили каких-либо изменений [3]. Среди 67 беременных у 67% наблюдались ухудшение течения АД или дебют кожного заболевания на фоне беременности. Улучшение отметили 14%, не заметили какой-либо динамики 19% [7].

## Возможные причины ухудшения

Значительные гормональные, иммунологические и метаболические изменения, происходящие в организме беременной женщины, не могут не отразиться на состоянии кожи больных АД. Так, обострение АД, послужившее причиной обращения за медицинской помощью, все пациентки ( $n = 90$ ) связывают с наступлением беременности, из них 22 (24,4%) женщины также отмечают провоцирующую роль психоэмоционального стресса, 18 (20,0%) — погрешностей в питании, 10 (11,1%) — приема лекарственных препаратов [8]. Большинство беременных с АД считает использование как местных, так и системных препаратов во время беременности нежелательным. Прекращение лечения может быть ведущим фактором ухудшения [3].

**Гормональные изменения.** В результате гормональной перестройки организма беременной наблюдаются определенные изменения, не представляющие опасности для матери и плода. С начала беременности до 10–12 недель эстрогены и прогестерон вырабатываются в желтом теле яичника, в поддержании их уровня активное участие принимает хорионический гонадотропин. В дальнейшем выработку этих гормонов, количество которых во много раз превышает их уровень до беременности, берет на себя плацента. В плаценте также образуются хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, плацентарный кортикотропин, факторы роста и др. гонадотропинвыработку этих гормонов, количество которых во время беременности изменяется в гипофизе, щитовидной железе и надпочечниках. Увеличивается продукция адренкортикотропного и тиреотропного гормонов, пролактина, меланоцитстимулирующего гормона [9].

Среди гормонов, влияющих на течение АД, прогестерон играет ведущую роль. Он активирует механизм дифференцировки Th0 в Th2 с последующей выработкой цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и медиаторов воспаления, а также усиливает чувствительность кожи. Изменение гормонального фона с преобладанием синтеза прогестерона способствует снижению активности физиологических механизмов противомикробной защиты. Повышение уровня эстрогенов ведет к изменению гидратации, содержания коллагена и гликозаминогликанов в коже. Колебания уровня pH вызывают зуд, а увеличение pH может активировать хорошо известный медиатор зуда — протеиназа-активируемый рецеп-

тор-2 (PAR-2) и снизить барьерную функцию кожи [10]. Во время беременности происходит усиление кровотока, что также predisполагает к зуду и отекам [7].

**Иммунологические изменения.** Во время нормальной беременности децидуальная ткань содержит большое количество иммунных клеток, таких как макрофаги, естественные киллеры (NK) и регуляторные Т-клетки (Treg). 70% децидуальных лейкоцитов составляют NK-клетки, 20–25% — макрофаги и 1,7% — дендритные клетки, В-клетки отсутствуют, а Т-лимфоциты составляют около 3–10% общего числа лейкоцитов [11].

Выделяют три иммунологические фазы, или стадии, при беременности.

В течение 1-го триместра NK-клетки, дендритные клетки и макрофаги инфильтрируют децидуальную оболочку и накапливаются вокруг внедряющихся клеток трофобласта. Исследования показали, что в отсутствие NK-клеток клетки трофобласта не могут достигать сосудов эндометрия, что приводит к прерыванию беременности. Эти исследования предполагают, что NK-клетки имеют решающее значение для инвазии трофобласта в матку. Точно так же истощение дендритных клеток предотвращает имплантацию бластоцисты и образование децидуальной оболочки. Действительно это исследование предполагает, что дендритные клетки необходимы для образования децидуальной оболочки и могут влиять на ангиогенный ответ, ингибируя созревание кровеносных сосудов. В первой фазе во время имплантации бластоцисты в эндометрий возникает его повреждение с сопутствующим воспалением, обеспечивающим удаление клеточного детрита и репарацию, т.е. местное воспаление в децидуальной оболочке имеет важный физиологический статус. Для того чтобы не вызвать излишнего повреждающего воспаления и, соответственно, отторжения плодного яйца и достичь определенной степени толерантности по отношению к полуаллогенному плоду, происходит подавление провоспалительных реакций Treg [11, 12].

Все это, безусловно, касается здоровых беременных. Есть ли отличия между протеканием этого процесса у них и у беременных, страдающих АД?

Работ по исследованию иммунологических аспектов протекания 1-го триместра беременности у пациенток с атопией крайне мало. В одной из них — работе Л.Н. Садуткиной и соавт. [13] — у 25 беременных с АД в 1-м триместре увеличение количества IL-1 $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$  в крови по сравнению с контрольной группой здоровых беременных подтверждает наличие выраженных иммунологических провоспалительных сдвигов при АД. В данном исследовании отмечено снижение уровня IL-4 и повышение IL-2, IFN- $\gamma$ , что указывает на превалирование активности провоспалительных цитокинов и доминирование Th-ответа. Работа, безусловно, спорная: такое резкое изменение цитокиновых показателей в крови у беременных с легкой формой АД, причем противоположное общеизвестному отклонению в сторону Th2 при данной проблеме, вызывает массу вопросов.

В исследовании M. Sandberg и соавт. [14] уровень общего IgE был повышен у сенсibilизированных женщин с аллергическими симптомами ( $n = 20$ ) на ранних сроках беременности по сравнению с уровнем через 1 год после родов, но не повышался у несенсibilизированных беременных без аллергических симптомов ( $n = 36$ ;  $p < 0,01$ ). Такое повышение уровня общего IgE на ранних сроках беременности только у сенсibilизирован-

ных женщин с симптомами аллергии свидетельствует о том, что аллергия связана с усилением отклонения в сторону Th2-иммунного ответа в ранние сроки беременности. Однако следует учесть, что в данном исследовании группа беременных с атопией была смешанной (присутствовали разные нозологии, а не только АД).

Во второй фазе важно создание и сохранение состояния иммуносупрессии, препятствующее воспалению и обеспечивающее рост плода. Помимо выраженной роли Treg в сохранении толерантности было доказано, что и регуляторные клетки B10 (Breg) участвуют в данном процессе посредством секреции цитокина IL-10. Кроме того, у беременных увеличивается количество супрессорных клеток миелоидного происхождения, которые представляют собой незрелые развивающиеся предшественники врожденных миелоидных клеток. Во 2–3-м триместрах повышается количество прогестероновых рецепторов в NK-клетках и лимфоцитах, а также прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора, активирующего замену цитокинового профиля с Th1- на Th2-тип и ингибирующего активность NK-клеток [15]. Продукция Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 13-4, IL-5, IL-10, *хую функцию* кожи [10]. Во врел-10, а также высокого уровня эстрогенов и про-стагландина E2 происходит супрессия клеточного звена иммунитета и снижение образования Th1 цитокинов IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ . Склонение Т-клеточного иммунитета к Th2-ответу во время беременности важно для продолжения ее нормального течения, но в то же время создает повышенный риск проявления или обострения АД, для которого также характерно повышение Th2 цитокинов. Неизвестно, меняется ли при этом состоянии эпидермального барьера или экспрессия филаггрина (белка, необходимого для нормальной терминальной дифференцировки кератиноцитов) [16].

Изучение аллерген-специфических IgE в 413 образцах крови, полученных у 106 здоровых беременных до, во время и после беременности, показало у 69 женщин отрицательный результат, а у остальных — наиболее часто повышение аллерген-специфических IgE [12].

Третья фаза наступает в конце беременности и характеризуется возобновлением воспалительных изменений, чтобы вызвать сокращение матки, рождение ребенка и отторжение плаценты [13].

**Метаболические изменения.** Рост и развитие плода напрямую зависят от наличия нутриентов в организме матери и способности плаценты пропускать их в организм плода. Метаболические изменения касаются главным образом липидного обмена и разделяются на две фазы — анаболическую (первые два триместра) и катаболическую (3-й триместр). Анаболическая фаза сопряжена с нарастанием веса. В катаболической фазе собственные жировые запасы женщины уменьшаются. Основным виновником как анаболической активности, так и перехода в катаболическую фазу считают инсулин. В начале беременности активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы увеличена, гиперинсулинемия обуславливает как повышенный аппетит, так и липогенез. В последнем триместре прогрессирует инсулинорезистентность, в результате увеличены липолиз, глюконеогенез в печени и кетогенез [17]. На фоне физиологических метаболических изменений беременной женщине крайне трудно соблюдать ограничительную диету для пациентов с АД. В связи с этим одним из про-

воцирующих факторов обострения считают нарушения пищевого поведения [13].

Еще одним триггерным фактором обострения АД представляется нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта, в частности склонность к запорам [7]. Запоры могут вызывать хроническую эндогенную интоксикацию, ухудшающую течение беременности и тяжесть АД. Запоры выявлены у 39 из 55 (70,9%) беременных женщин с АД [4].

**Психозмоциональное состояние.** Наибольшее беспокойство представляет страх по поводу возможного развития врожденных пороков плода, прерывания беременности, боли во время родов и осложнений в послеродовом периоде. Немаловажны озабоченность финансовыми вопросами и наличием необходимых условий для будущего ребенка, а также тревожность в связи с применением лекарственных средств во время беременности [4].

**Изменения микробиоценоза влагалища и наружных половых органов.** Гормональная и иммунологическая перестройка в организме женщины, связанная с беременностью, приводит к изменению вульвовагинального pH и состава микрофлоры, что провоцирует зуд и воспаление в зоне вульвы [18]. Однако данных об усугублении состояния микробиоценоза кожи у беременных с АД по сравнению с небеременными, страдающими тем же заболеванием, в доступной литературе обнаружить не удалось. Есть небольшое по выборке исследование Лоншаковой–Медведевой и соавт., где сравниваются две группы данных пациенток. В нем среди 28 беременных с АД *Staphylococcus aureus* был обнаружен у 96% обследуемых, в том числе на коже лица — у 78%, локтевого сгиба — у 78%, предплечья — у 64%, что соответствует данным литературы о роли *S. aureus* в патогенезе АД. При этом в контрольной группе небеременных, страдающих АД ( $n = 25$ ), бактериальная обсемененность была даже выше, чем у беременных [19, 20].

### Особенности клинических проявлений атопического дерматита

Клиническая картина высыпаний у пациентов с АД во время беременности может изменяться. Высыпания предлагается разделить на экзематозные (Е-тип) и пруригинозные (Р-тип). Экзематозные высыпания располагаются на лице, шее, в области грудины и на сгибательных поверхностях конечностей. Пруригинозные высыпания располагаются на разгибательных поверхностях конечностей [10, 18].

Кожные проявления заболевания подробно описаны Л.Н. Судуткиной и соавт. [8]. У 70 из 90 (77,8%) женщин высыпания локализовались на лице и шее, были преимущественно эритематозно-сквамозными или папулезными, с выраженной инфильтрацией, множественными линейными эскориациями, покрытыми геморрагическими корочками. В очагах поражения, помимо эритемы, наблюдались мелкие, плоские полигональные, а также фолликулярные папулы, сливающиеся друг с другом и образующие участки утолщения кожи с усилением кожного рисунка (лихенизация). Микровезикуляции и мокнутия не отмечались. У большинства пациенток (62,2%) кожные высыпания были локализованными с поражением до 10% кожи.

При наличии патологии беременности АД протекал тяжелее [8]. В группе из 28 больных с АД высыпания

локализовались преимущественно на лице и локтевых сгибах, без поражения сгибательной поверхности предплечий и признаков пиодермии, площадь поражения кожи составила от 2 до 25% (в среднем — 10,2%) [19]. Наиболее типичной локализацией зуда у беременных женщин была область кистей, предплечий, груди и живота (76%), реже вовлекались области плеч, ягодиц, головы (24%) [4]. Среди 100 беременных женщин, страдавших экземой сосков, частым локализованным проявлением АД (39 женщин с АД и 61 без АД), не было обнаружено достоверных различий по возрасту, длительности симптомов и уровню IgE, экзема чаще появлялась во 2-м триместре [21].

Сочетание АД с другими атопическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит, отмеченное у 22 (40%) женщин, способствовало повышению тяжести обострения [4].

### Обследование

При беременности не рекомендуется применять инвазивные тесты с аллергенами, а также провокационные пробы. Для верификации диагноза допустимо использование только обследования *in vitro*. Наиболее информативный способ определения аллерген-специфических IgE к широкому спектру аллергенов — исследования крови методами RIDA AllergyScreen, ImmunoCAP, Dr. Fooke Specific IgE REAST, Dr. Fooke Specific IgE EAST, ИммуноФА. Общая черта 1-го и 2-го триместров беременности — снижение нейтрофилов, а также сниженные показатели активности фагоцитоза. В 3-м триместре при АД у беременных по отношению к здоровым беременным отмечается увеличение количества нейтрофилов [22].

### Лечение атопического дерматита у беременных

Большинство беременных, страдающих АД, старается избегать применения даже наружных средств, боясь навредить ребенку.

Учитывая возможность обострения, правильной тактикой было бы минимизировать активность заболевания до наступления беременности, используя правильный уход, исключение контактов с возможными аллергенами, раздражителями, псевдоаллергенами, средствами бытовой химии, прочими агрессивными веществами, усиление лечения. Принципиально важны для беременных с АД рекомендации строгого соблюдения режима сна, отдыха и приема пищи [7].

Первая линия лечения в соответствии с позиционным документом Европейской целевой группы по атопическому дерматиту — топические глюкокортикостероиды (тГКС) и фототерапия ультрафиолетовым светом, вторая линия — короткие курсы пероральных глюкокортикостероидов (сГКС) и циклоспорин. В Российской Федерации в клинических рекомендациях (ID:265 из рубриката Минздрава России) отдельно не рассматривают ведение АД у беременных, но данные группы препаратов и методов входят в перечень разрешенных для лечения данного заболевания и, согласно инструкции, им не противопоказаны, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода [23, 24].

По строгим показаниям о позиционном документе Европейской целевой группы по АД беременных упомянута возможность продолжения курса азатиоприна. В Российской Федерации данный препарат в лечении АД не используют. В Клинических рекомендациях

по АД азатиоприн отсутствует. Кроме того, инструкция азатиоприна не предусматривает его назначение при данной патологии и вообще при беременности. Метотрексат, алитретиноин (пероральный ретиноид, в Российской Федерации не зарегистрирован) и микофенолата мофетил противопоказаны [23, 24].

При небольшой площади поражения высокая биодоступность наружных средств позволяет в большинстве случаев обходиться ими, не прибегая к системному лечению.

Местное лечение, включающее тГКС, ингибиторы кальциневрина (ТИК), антисептики (хлоргексидин, октенидин, калия перманганат и натрия гипохлорит), а также УФО, безопасно [23]. Оно может проводиться как во время беременности, так и во время ее планирования [2].

**Топические глюкокортикостероиды.** Если эпидермальный барьер не нарушен, тГКС поступают в системный кровоток в незначительном количестве. Но при АД он нарушен всегда, поэтому из тГКС нужно выбирать самые безопасные. Лишь от 10 до 13% гидрокортизона и преднизолона проникает через плаценту и достигает плода. Напротив, бетаметазон, метилпреднизолон и дексаметазон гораздо меньше метаболизируются 11  $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11 $\beta$ HSD2): около соответственно 30%, 45% и 67% проходит через плаценту. Фторированный ГКС флутиказон не метаболизируется плацентарно 11 $\beta$ HSD2 и поэтому беспрепятственно проникают через плаценту. Тем не менее по данным систематического обзора с участием 1 601 515 субъектов исследования не найдено причинно-следственной связи между воздействием на мать местных кортикостероидов всех потенций и исходами беременности, включая способ родов, врожденные аномалии, преждевременные роды, гибель плода и низкую оценку по шкале Апгар. Однако выявлена возможная связь между низкой массой тела при рождении и применением матерями сильных и очень сильных местных кортикостероидов, особенно когда кумулятивная доза тГКС на протяжении всей беременности очень велика и превышает 300 г в течение всей беременности. Однако применение такого количества маловероятно [23, 25–27]. В связи с этим наиболее безопасными для будущей матери тГКС следует считать препараты с гидрокортизоном и преднизолоном. Следует начинать лечение с них и переходить на другие более сильные тГКС при их неэффективности [25–27]. Очень сильные тГКС (клобетазол) и фторированные тГКС следует использовать с осторожностью в небольших количествах непродолжительное время. Из-за возможности истончения кожи тГКС не рекомендуется наносить на места, где образуются стрии [2, 26–28].

**УФО.** Если не удается контролировать АД с помощью тГКС, применяют узкополосное УФВ 311 нм [16, 23]. Фототерапия не назначается в период обострения и при наличии мокнутия, это может ухудшить состояние кожи. При проведении фототерапии необходимо помнить о дополнительном приеме фолиевой кислоты [23].

**Топические ингибиторы кальциневрина.** ТИК уменьшают транскрипцию цитокинов Т-клеток и тучных клеток в коже. Они слабо проникают через эпидермальный барьер, однако 50–70% поступивших в системный кровоток ТИК проходит через плаценту [29]. В отечественных клинических рекомендациях [24] пимекролимус «не запрещен беременным и кормящим»,

в инструкции по медицинскому применению рекомендуется применять его с осторожностью, такролимус при беременности запрещен. В зарубежных работах допускают применение небольшого количества ТИК. Если кожный процесс плохо контролируется препаратами первой линии, а УФВ неэффективно или противопоказано, ограниченное использование на небольшие участки кожи ТИК может быть рассмотрено [16, 30]. Их применение предпочтительно на лице, в складках, где нежелательны тГКС, а также в местах образования стрий (живот, грудь, бедра) [23].

**Другие наружные средства.** При мокнутии и выраженной экссудации можно использовать примочки с ихтаммолом, свинцовой водой, чайной заваркой, отварами трав. Не противопоказано назначение цинковой мази и пасты, аэрозоля и крема с пиритионом цинка, крема, лосьона и спрея с танином и полидоканолом [24].

**Особенности ухода.** Очищение кожи, имеющее целью устранение загрязнения и снижение бактериального обсеменения золотистым стафилококком, должно быть нежным и мягким, без грубого воздействия мочалкой или губкой. Предпочтительно использовать синдет-мыло, которое не содержит щелочи. Вместо нее в составе данных средств используют мягкие поверхностно-активные вещества с физиологичным pH (около 5,5), не повреждающие кожный барьер и его липидный состав. У 100 беременных женщин с экземой сосков наиболее частым неблагоприятным фактором было признано употребление мыла [21].

Исследования показали, что неважно, как часто проводится мытье, гораздо важнее следить за адекватным увлажнением кожи [31, 32]. Однако лучше избегать продолжительного душа, так как он связан с ухудшением симптомов. Температуру воды устанавливают между 37 и 38 °С, так как это оптимально для меньшего повреждения кожного барьера, а более высокая температура вызывает зуд. Увлажняющий крем лучше всего наносить на чуть влажную кожу сразу после мытья, такой подход позволяет уменьшить потребность в тГКС, что очень важно при беременности [32]. Хороший эффект оказывает сочетание применения эмолентов с методом влажных обертываний [32, 33].

Базовая смягчающая терапия сопровождает любое лечение АД. Смягчающие средства обычно содержат увлажнитель (мочевину или глицерин) и окклюзив (липиды или вазелин) [33]. Наружные средства с мочевиной используются в дерматологической практике уже более 150 лет. Впервые дерматотропные эффекты наружных средств с мочевиной описал в своей работе у пациентов с экземой кистей Н. Rattner в 1940-е годы. В наше время препараты, содержащие мочевину, широко используют при лечении пациентов с ксерозом, АД, ихтиозом, кератодермией и псориазом. На современном этапе изучения данного вещества открыты его новые дерматотропные свойства. Проигрывая большинству хумектантов в прямом увлажняющем действии на кожу, мочевина благодаря своим дерматотропным эффектам уже признана «золотым стандартом» увлажнения среди дерматологов Германии [34–37]. Мочевина не только увлажняет кожу, но и участвует в регулировании барьерной функции и противомикробной защите. Она является низкомолекулярным регулятором синтеза белков в кератиноцитах, таких как филаггрин, лорикрин, инволюкрин и трансглутаминаза 1, кателицидин, бета-дефензин-2, белков-переносчиков воды и мочеви-

ны в клетку, а также белков, способствующих синтезу липидов. Основываясь на дерматотропных эффектах мочевины, на отечественном фармацевтическом предприятии (АО «Ретиноиды») разработаны увлажняющие кремы двух концентраций — УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10, содержащие соответственно 5 и 10% мочевины. Сочетание в составе кремов глицерина и мочевины обеспечивает длительный увлажняющий эффект, а также усиливает отшелушивание чешуек рогового слоя [38–40]. Средства не содержат отдушек, консервантов и красителей, которые могут быть потенциальными аллергенами, и являются абсолютно безопасными для беременных [38, 39, 41].

Рецептура увлажняющих средств при АД должна быть как можно более простой [33], и УрокрЭМ®5 и УрокрЭМ®10 полностью соответствуют данным требованиям. Данные кремы обладают легкой текстурой, быстро распределяются по поверхности кожи и хорошо впитываются, их наносят на проблемные участки кожи до полного впитывания 1–2 раза в день на кожу с признаками ксероза, но уже без видимого воспаления [38].

Средства ухода не могут заменить наружные лекарственные препараты. Если возникло обострение, даже самые лучшие из них недостаточно сильны, чтобы с ним справиться, напротив, нанесенные на раздраженную кожу, они могут вызвать жжение, пощипывание или зуд. Очень важно избегать раздражителей — кускового мыла, антисептиков, лубрикантов, тампонов, прокладок и синтетического белья [10, 24].

Не стоит во время беременности вводить в обиход новые увлажняющие средства, даже если они специально рекомендованы для кожи беременных, например, от растяжек, чтобы не вызывать дополнительный риск сенсибилизации у пациенток с АД [20]. Эффективно сочетание ГКС с увлажнителями, включающими дексапантенол [42, 43]. Опубликованы данные об эффективности средств, содержащих синтетический танин и полидоканол ( $n = 21$ ) [44]. В Европейских клинических рекомендациях средства с полидоканолом при АД не рекомендуются [33].

**Системное лечение** применяют при неэффективности местной и физиотерапии, оно должно назначаться только после тщательного обдумывания и ограничиваться сГКС и циклоспорином [23, 24]. Системные глюкокортикостероиды назначают в 3-м триместре, они могут быть фетотоксичны по сравнению с местными из-за более высокой биодоступности. Применение сГКС ассоциировано с уменьшением веса плода и повышением вероятности преждевременных родов [10].

Назначение сГКС в 1-м триместре нежелательно, так как увеличен риск формирования расщепления губы («заячья губа») с или без расщепления неба («волчья пасть»). При прекращении лечения сГКС велик риск синдрома отмены. В связи с этим допускается применение сГКС коротким курсом во 2–3-м триместрах, если польза для беременной женщины перевешивает риск для плода [28]. Препаратами выбора в таких ситуациях считают преднизолон и метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут, обладающие низким коэффициентом прохождения через плаценту. Считают возможным применение коротким курсом в минимальных дозах преднизолона и дексаметазона инъекционно, но исключительно после 16-й недели гестации [45]. Не рекомендуется назначать триамцинолон из-за риска миопатии и сГКС длительного действия дексаметазона и бетаме-

тазона, противопоказано применение депонированных ГКС [46].

Системные ГКС обладают значительно меньшей эффективностью, чем циклоспорин, и назначаются лишь как средство скорой помощи на короткое время [47].

**Антигистаминные средства** при беременности часто используются против рвоты во время токсикоза, простуды и аллергии. Анализ употребления 14 антигистаминных средств не выявил связи с дефектами у плода, хотя проблема нуждается в дальнейшем исследовании [48]. Среди антигистаминных препаратов первого поколения дифенгидрамин, хлорфенирамин (в Российской Федерации не зарегистрирован), диметинден и клемастин считаются наиболее безопасными, так как используются очень давно. Из-за выраженного седативного действия их рекомендуется принимать в вечернее время [5]. Среди препаратов второго поколения лоратадин и цетиризин наиболее изучены и не ассоциированы с врожденными аномалиями. Их можно назначать после 1-го триместра, но перед родами и после родов следует избегать [10], так как при использовании в последние 2 недели беременности антигистаминные препараты могут вызвать ретролентальную фиброплазию (повреждение сетчатки у недоношенных детей) [30]. Категорически противопоказан прием астемизола, терфенадина, клемастина из-за известных тератогенного или фетотоксического эффектов. Дезлоратадин и кетотифен противопоказаны ввиду их способности проникать через плаценту [46]. В инструкциях по медицинскому применению беременность указана в качестве противопоказаний ко всем препаратам второго поколения. Консенсус экспертов высказывается вообще против применения антигистаминных препаратов при АД [33].

**Циклоспорин.** Для системного лечения сравнительно безопасным считают циклоспорин, но и его надо использовать по возможности коротким курсом, чтобы избежать повреждения почек у беременных. Циклоспорин проникает через плаценту [16]. На материале 51 беременности у 48 женщин, получавших циклоспорин по поводу системной красной волчанки, выявлены осложнения почти у половины женщин (гипертензия, пиелонефрит, дистония матки, диабет, судороги, энцефалопатия, повышение уровня креатинина), хотя повышенного риска врожденных аномалий плода замечено не было [49]. Учитывая полученные данные, циклоспорин считали противопоказанным [49]. Со временем это мнение было пересмотрено. Согласно Европейским клиническим рекомендациям циклоспорин должен быть первым выбором, если необходима системная терапия при тяжелом АД у беременных, принимая во внимание отсутствие сведений о повышенном риске врожденных пороков или смерти плода [47]. Однако во всех случаях, когда рассматривается вопрос об использовании циклоспорина, не следует применять лекарственные формы для системного применения при беременности, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**Азатиоприн** проникает через плаценту и включается в систему кровообращения плода, его длительное использование во время беременности ассоциировано с прерыванием беременности до 20–28 недель, преждевременными родами, гипоплазией надпочечников, снижением уровня сывороточных иммуноглобулинов, замедлением роста и низким весом плода, но не с по-

роками развития [50]. Иммуносупрессия у матери, вызванная азатиоприном, может угнетать гемопозз плода с неонатальной тромбоцитопенией и лейкопенией. Плод защищен от тератогенного влияния, так как в его печени отсутствует фермент, необходимый для превращения азатиоприна в его активные метаболиты. Сокращение дозы с 32-й недели беременности может предотвратить тяжелую неонатальную лейкопению и тромбоцитопению [49]. Снижение дозы вдвое у 4 беременных на 32-й неделе не вызывало осложнений у плода [51]. В Европейских клинических рекомендациях отмечается, что 30-летний опыт применения азатиоприна не был ассоциирован с патологией плода и фертильностью, но применение препарата следует избегать при беременности, так как есть лучшие варианты. Азатиоприн, по мнению европейских коллег, может быть использован как продолжение лечения, если беременность наступила во время его приема, но доза должна быть сокращена вдвое. Не рекомендуется начало лечения после зачатия. Нежелательна комбинация с УФО из-за потенциального риска развития рака кожи, возможно совместное применение с тГКС и ТИК [23, 47].

Применение метотрексата противопоказано из-за серьезных побочных эффектов как на плод, так и на течение беременности [49].

#### **Лечение бактериальной суперинфекции.**

При развитии различных бактериальных осложнений АД (чаще всего из-за инфицирования *S. aureus*) рекомендуется назначать препараты защищенных пенициллинов (клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам). При аллергии на пенициллины применяют эритромицин [28].

Применение дупилумаба (человеческое моноклональное антитело класса IgG, оказывающее действие через прерывание сигнальных путей IL-4 и IL-13, ключевых модуляторов патогенеза АД). Как и другие IgG антитела, дупилумаб преодолевает плацентарный барьер после 2-го триместра и не должен назначаться беременным. Однако описан случай его успешного применения у беременной 33 лет, которая была резистентна ко всем видам терапии и начала лечение дупилумабом за 1 год до наступления беременности. Через 2 недели после прерывания лечения на 27-й неделе беременности наступило резкое обострение, поэтому лечение было возобновлено. Кесарево сечение было предпринято на 36-й неделе в связи с прекращением прибавки веса плода. После родов лечение было прервано, но хороший эффект остался. Неизвестно, насколько прием дупилумаба отражается на иммунной системе новорожденного [52]. У 28-летней женщины с резистентностью к местной терапии системно применялся преднизолон в дозе 60 мг/сут, затем — 40 мг/сут в течение 3 месяцев, в связи с развившимся гестационным диабетом в последние 3 недели до родов применялся дупилумаб без серьезных побочных эффектов при существенном улучшении состояния кожи [53].

Единичные описания не могут служить основанием для рекомендации применять для лечения АД у беременных селективных иммунодепрессантов (биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ).

**Седативная терапия** направлена на снижение тревожности и психоэмоционального дискомфорта при АД. Однако во время беременности рекомендованы препараты исключительно с растительными компонентами в составе, если нет аллергии на пыльцу растений.

**Детоксикационная терапия.** Применяется внутривенное капельное введение растворов декстрана, натрия хлорида, меглюмина натрия сульфата, сульфата магния 25% — 5 или 10 мл или зуфиллина 2,4% — 5 или 10 мл в разведении с 200–400 мл физиологического раствора. Для перорального использования рекомендованы энтеросорбенты [7, 45].

**Витаминотерапия.** Беременным назначают поливитаминно-минеральный комплекс и отдельно фолиевую кислоту. При АД риск возникновения нежелательных реакций на отдельные витамины в комплексах высок, поэтому Европейскими клиническими рекомендациями витамины в лечении не рекомендуются не только беременным, но и вообще при АД [47].

Для коррекции **нарушений желудочно-кишечного тракта** обычно применяются желчегонные и гепатопротективные препараты, лактулоза, пробиотики. При дискинезии желчевыводящих путей оправдано проведение 2-недельных курсов приема таблеток с артишоком с интервалами 1–1,5 месяца. При запорах детоксицирующее и пребиотическое действие оказывают малые дозы (10–15 мл) лактулозы [7].

**Диета.** Элиминационная диета назначается при пищевой аллергии, в остальных случаях диета должна быть обычной и разнообразной. Согласно японским клиническим рекомендациям, беременным не следует назначать ограничительную диету [54]. Имеются рекомендации исключения гистаминолибераторов из диеты [55].

**Одежда и окружающие факторы.** Во время беременности избегают ношения одежды из шерсти и грубых волокон (это могут быть даже вязаные изделия из хлопка или льна) на голое тело. Проветривание помещений необходимо проводить регулярно, независимо от погоды. Рекомендуется избегать контактов с пахнущими средствами для уборки, стирки, ухода за мебелью, обувью, средствами от моли, не пользоваться духами, дезодорантами, гигиеническими средствами и косметикой с душистыми добавками [55].

Разъяснительная работа с будущими мамами необходима для эффективного и безопасного лечения дерматологической патологии у беременных и улучшения качества их жизни [56].

#### **Обсуждение**

Во время беременности высыпания наблюдаются либо у имевших проявления АД до беременности, либо у имевших их или другие виды атопии в прошлом, либо у впервые заболевших. Последняя группа вызывает сомнения, поскольку АД обычно начинается в первый год жизни ребенка, характеризуется определенной стабильностью и каждой стадии соответствуют свои клинические проявления. Тем не менее термин «атопическая сыпь беременных», предложенный С.М. Ambros-Rudolph и соавт. в 2006 г. [57], прочно вошел в клиническую практику, хотя и не имеет четких дифференциально-диагностических критериев.

Исходя из имеющихся литературных данных, обострение АД может наблюдаться в любом сроке беременности, но чаще встречается во 2-м триместре. Учитывая у многих пациентов отсутствие в анамнезе АД, различия в трактовке клинических проявлений (экзема или АД) и скудность данных, трудно выделить более точные закономерности в течении АД.

Среди факторов, способствующих обострению АД во время беременности, наиболее важные — психоэмо-

циональный стресс, высокий уровень прогестерона, иммунная перестройка с преобладанием Th2-цитокинов, погрешности в питании, прием новых лекарственных препаратов и отмена привычных. В каждом триместре физиологически создаются свои условия для обострения. В 1-м триместре ведущую роль играют психоземotionalные факторы, отмена лекарственных препаратов против АД и назначение новых, с которыми женщина ранее не встречалась, повышение IgE, а также нарушения диеты. Во 2-м триместре преобладают гормональные и иммунные факторы, погрешности в диете. В 3-м триместре имеют значение высокий уровень прогестерона и связанные с ним иммунные изменения, а также нарастающее беспокойство в связи с приближающимися родами, эндогенная интоксикация в результате запоров, осложнения течения беременности, увеличенная лекарственная нагрузка. Вместе с тем воспалительные изменения в эндометрии в начальном периоде беременности и возобновление воспалительных явлений перед родами вряд ли могут быть причиной обострения, так как носят локальный характер, не влекут за собой системных изменений и на кожу не распространяются.

Было бы интересно понять, почему значительная часть беременных отметила улучшение или отсутствие изменений. Возможно, здесь кроется решение вопроса профилактики и даже лечения. В работе, где авторы попытались связать течение заболевания с внешним и внутренним типами АД, показано, что ухудшение симптоматики АД, ассоциированное с беременностью, было более выраженным у лиц с внутренним типом АД по сравнению с внешним типом [3].

В доступной литературе подробные описания клинической картины были редки. Поэтому затруднительно говорить об особенностях. Тем не менее наличие папулезных элементов и преимущественное расположение высыпаний на разгибательных поверхностях конечностей и лице заслуживают внимания. Обследование A. Puri и соавт. 100 женщин с экземой сосков и околососкового кружка показало, что экзема этой локализации хотя и часто бывает проявлением АД, но не обязательно с ним связана [21]. Мы также считаем, что экзему, возникшую во время беременности, не следует всегда относить к проявлениям АД. Объединение экземы, пруриго беременных и зудящего фолликулита беременных под одним названием «атопическая сыпь беременных» [57], на наш взгляд, неправильно, так как не только все три заболевания имеют разную клиническую картину, но и экзема не всегда бывает atopической.

Основная задача лечения при планировании беременности — достичь максимально хорошего состояния кожи. Совместные усилия пациента и врача должны продолжаться вплоть до наступления беременности. Привычка правильно ухаживать за кожей в это время закрепляется и сохраняется весь период беременности.

Стоит обратить внимание на личный опыт пациента, приобретенный до беременности, и исключить или избегать только тех факторов, которые в прошлом вызывали ухудшение. Беременность — не лучшее время выяснять, на какие факторы имеется аллергия, проводя тесты и исключая все возможные аллергены. Нет никакого смысла в ограничениях пищевых продуктов или блюд, которые хорошо переносились в прошлом. Нужно ли исключать гистаминолибераторы

(например, фрукты, богатые салицилатами), горячую и острую пищу, как рекомендуется в обзоре Е.А Орловой и соавт. [55]? Нам представляется эта рекомендация необоснованной. Если до беременности женщина хорошо переносила гистаминолибераторы, ни к чему ее лишать пищевого удовольствия во время беременности. По-видимому, есть основания при наличии пищевой аллергии не включать в питание новые продукты, в том числе экзотические овощи и фрукты, а также продукты, которые содержат вещества, вызывающие перекрестные аллергические реакции. Не следует заводить домашних питомцев, особенно аллергенны кошки, но и удалять животных, к которым нет аллергии, из дома не нужно [58].

Проведение клинических испытаний на беременных женщинах неэтично, согласно принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), поэтому данные об эффективности и безопасности методов лечения высокого уровня доказательности отсутствуют [33]. Чтобы не причинить вред плоду, многие эффективные лекарственные препараты при наступлении беременности отменяются, их применения избегают как пациенты, так и врачи. Вслед за отменой идет ухудшение состояния кожи, что неизменно отражается на психоземotionalном состоянии и качестве жизни.

Возможности медикаментозной терапии ограничены. Среди наружных средств ведущее место занимают тГКС, с осторожностью применяются ТИК. Из большого разнообразия тГКС необходимо выбирать самые безопасные нефторированные, а их не так уж много. Можно применять препараты с оксидом и пиритионом цинка, дексапантенолом. Еще менее разнообразна системная терапия, остается возможным применение только сГКС и циклоспорина, причем применение сГКС ограничивается как по времени, так и по показаниям (в виде скорой помощи при тяжелом АД и не более 2 недель). Циклоспорин оказывается ведущим системным препаратом, несмотря на все его очевидные недостатки. Отвергается использование антигистаминных средств [33, 47]. Седативная, инфузионная терапия, детоксикация не противопоказаны, хотя и не имеют высокой степени доказательности. Из физиотерапии безопасно узкополосное УФВ 311 нм. Возможно использование ванн, массажа.

В условиях небезопасности многих лекарственных препаратов стоит рассмотреть возможность комплексного немедикаментозного воздействия. Гипнотерапия, занятия йогой, техники медитации и релаксации, когнитивно-поведенческая терапия, музыка- и цветотерапия — все это можно попробовать и найти индивидуальный способ помочь пациенту.

### Заключение

Обострение АД при беременности может произойти в любом сроке. Для ухудшения имеются физиологические основания — психоземotionalные, гормональные, иммунологические и метаболические изменения. Клиническая картина нередко меняется. Спектр терапевтических мероприятий довольно узок, для местной терапии используют преимущественно тГКС и ТИК, узкополосное УФВ 311 нм, системно применяют ГКС и циклоспорин. Отсутствие возможности проводить клинические испытания препаратов у беременных ограничивает расширение терапии.

Не следует забывать, что ведение беременных с АД требует междисциплинарного подхода, а он подразумевает прежде всего скоординированное взаимодействие с врачом акушером-гинекологом, а также при наличии

у пациентки соматической патологии для назначения необходимых лекарственных средств — с врачом-терапевтом или другим профильным специалистом. ■

## Литература/References

- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
- Heilskov S, Deleuran MS, Vestergaard C. Immunosuppressive and immunomodulating therapy for atopic dermatitis in pregnancy: an appraisal of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1215–1228. doi: 10.1007/s13555-020-00457-w
- Cho S, Kim HJ, Oh SH, Park CO, Jung JY, Lee KH. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol*. 2010;22(2):180–185. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.180
- Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Штах А.Ф. Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(6):210–215. [Kandrashkina YuA, Orlova EA, Shtakh AF. Clinical characteristics of the course of atopic dermatitis during pregnancy. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):210–215. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-210-215
- Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C, Seed PT, Black MM. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating the clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol*. 1999;141(1):71–81. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02923.x
- Kemmett D, Tidman MJ. The influence of menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1991;125(1):59–61. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06041.x
- Домбровская Д.К., Кравченко Э.В. Атопический дерматит и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(5):112–114. [Dombrovskaya DK, Kravchenko EV. Atopic dermatitis and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(5):112–114. (In Russ.)] doi: 10.17816/JOWD615112-114
- Судуткина Л.Н., Байтяков В.В. Клинико-анамнестические аспекты атопического дерматита у беременных. *Практическая медицина*. 2014;8(84):69–72. [Sudutkina LN, Baytyakov VV. Clinicoanamnesic aspects of atopic dermatitis in pregnancy. *Practical medicine*. 2014;8(84):69–72. (In Russ.)]
- Nussbaum R, Benedetto AV. Cosmetic aspects of pregnancy. *Clin Dermatol*. 2006;24(2):133–141. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.10.007
- Lambert J. Pruritus in female patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:541867. doi: 10.1155/2014/541867
- Mor G, Cardenas J. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
- Hedman AM, Lundholm C, Scheynius A, Alm J, Andolf E, Pershagen G, et al. Allergen-specific IgE over time in women before, during and after pregnancy. *Allergy*. 2019;74(3):625–628. doi: 10.1111/all.13662
- Судуткина Л.Н., Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения содержания цитокинов крови у беременных 1 триместра с явлениями ограниченной формы атопического дерматита. *Фундаментальные исследования*. 2014;2:168–171. [Sudutkina LN, Matveeva LV, Mosina LM. Changes in the content of blood cytokines in pregnant women of the 1st trimester with the phenomena of a limited form of atopic dermatitis. *Fundamental Research*. 2014;2:168–171. (In Russ.)]
- Sandberg M, Frykman A, Jonsson Y, Persson M, Ernerudh J, Berg G, et al. Total and allergen-specific IgE levels during and after pregnancy in relation to maternal allergy. *J Reprod Immunol*. 2009;81(1):82–88. doi: 10.1016/j.jri.2009.04.003
- Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, et al. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:61–73. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.016
- Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *BMJ*. 2007;335(7611):152–154. doi: 10.1136/bmj.39227.671227.AE
- Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):59–65. doi: 10.1159/000459633
- Rimoin LP, Kwatra SG, Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hormonal factors, and treatment considerations. *Dermatol Ther*. 2013;26(2):157–167. doi: 10.1111/dth.12034
- Лоншакова-Медведева А.Ю., Монахов К.Н., Суворов А.Н., Лаврова О.В. Микробиота кожи у беременных, страдающих атопическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):222–229. [Lonshakova-Medvedeva AYU, Monakhov KN, Suvorov AN, Lavrova OV. The skin microbiota in pregnant women suffering from atopic dermatitis. *Kazan Medical Journal*. 2016;97(2):222–229. (In Russ.)] doi: 10.17750/KMJ2016-222
- Альбанова В.И., Петрова С.Ю. Атопический дерматит: учеб. пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 11–117. [Albanova VI, Petrova SYU. Atopic dermatitis: studies. (manual for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 11–117. (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-6852-4-ATD-2022-1-168
- Puri A, Sethi A, Puri KJPS, Sharma A. Correlation of nipple eczema in pregnancy with atopic dermatitis in Northern India: a study of 100 cases. *An Bras Dermatol*. 2019;94(5):549–552. doi: 10.1016/j.abd.2018.10.004
- Судуткина Л.Н., Мосина Л.М., Байтяков В.В., Новикова Л.В., Матвеева Л.В. Изменения врожденного иммунитета при атопическом дерматите на фоне беременности. *Фундаментальные исследования*. 2015;1–2:388–392. [Sudutkina LN, Mosina LM, Baytyakov VV, Novikova LV, Matveeva LV. Changes in innate immunity in atopic dermatitis on the background of pregnancy. *Fundamental research*. 2015;1–2:388–392. (In Russ.)]
- Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1644–1659. doi: 10.1111/jdv.15709
- Атопический дерматит: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. [Atopic dermatitis: klinicheskie rekomendacii. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ)]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (accessed: 05.09.2023).
- Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(2):161–166. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1230939.x
- Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007346. doi: 10.1002/14651858.CD007346.pub3
- Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1274–1280. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5768

28. Боровкова Е.И., Боровков И.М., Королева В.И., Пашченко А.А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):70–76. [Borovkova EI, Borovkov IM, Koroleva VI, Pashchenko AA. Modern approach to the treatment of allergic diseases during pregnancy. *Russkii medicinskii zhurnal. Mat' i ditya*. 2020;3(2):70–76. (In Russ.)] doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76
29. Colla L, Diena D, Rossetti M, Manzione AM, Marozio L, Benedetto C, et al. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *J Nephrol*. 2018;31(3):361–383. doi: 10.1007/s40620-018-0477-3
30. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(4):1–4.
31. Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(7):677–681. doi: 10.1177/0009922814526980
32. Fatani MI, Al Sheikh AA, Alajlan MA, Alharithy RS, Binamer Y, Albarakati RG, et al. National Saudi consensus statement on the management of atopic dermatitis (2021). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(7):1551–1575. doi: 10.1007/s13555-022-00762-6
33. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbat S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–1926. doi: 10.1111/jdv.18429
34. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: a clinically oriented overview from bench to bedside. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(5):633–639.
35. Verzi AE, Musumeci ML, Lacarrubba F, Micali G. History of urea as a dermatological agent in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2020;74(Suppl187):e13621. doi: 10.1111/ijcp.13621
36. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12690. doi: 10.1111/dth.12690
37. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J*. 2013;19(11):20392.
38. Альбанова В.И., Калинина О.В., Петрова С.Ю. Применение мочевины для коррекции кожного барьера. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):67–74. [Albanova VI, Kalinina OV, Petrova SYu. The use of urea for skin barrier correction. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(4):67–74. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1329
39. Benintende C, Boscaglia S, Dinotta F, Lacarrubba F, Micali G. Treatment of ichthyosis vulgaris with a urea-based emulsion: videodermatoscopy and confocal microscopy evaluation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(6):555–559. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05743-1
40. Rawlings A, Harding C, Watkinson A, Banks J, Ackerman C, Sabin R. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(5):457–464. doi: 10.1007/BF00373429
41. Final report of the safety assessment of Urea. *Int J Toxicol*. 2005;24(Suppl3):1–56. doi: 10.1080/10915810500257097
42. Cho YS, Kim HO, Woo SM, Lee DH. Use of dexpanthenol for atopic dermatitis—benefits and recommendations based on current evidence. *J Clin Med*. 2022;11(14):3943. doi: 10.3390/jcm11143943
43. Rütter L, Voss W. Hydrogel or ointment? Comparison of five different galenics regarding tissue breathability and transepidermal water loss. *Heliyon*. 2021;7(1):e06071. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06071
44. Монахов К.Н., Холодилова Н.А. Особенности ведения пациенток с обострением атопического дерматита на фоне беременности. Фарматека. 2018;1:47–51. [Monakhov KN, Kholodilova NA. Features of management of patients with exacerbation of atopic dermatitis during pregnancy. *Pharmateca*. 2018;1:47–51. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s1.47-51
45. Орлова Е.А., Виноградова О.П., Костина Е.М., Кандрашкина Ю.А. Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности. Лечащий врач. 2021;(4):12–15. [Orlova EA, Vinogradova OP, Kostina EM, Kondrashkina YuA. Management of patients with atopic dermatitis during pregnancy. *Lechaschi Vrach*. 2021;4:12–15. (In Russ.)] doi: 10.51793/OS.2021.36.70.002
46. Клеменов А.В. Тактика лечения аллергических заболеваний во время беременности. Лечебное дело. 2021;1:25–30. [Klemenov A.V. Tactics of treatment of allergic diseases during pregnancy. *Medical business*. 2021;1:25–30. (In Russ.)]. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12287
47. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbat S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I — systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345
48. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):137–150. doi: 10.1002/bdra.20513
49. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):610–619. doi: 10.1001/archinte.160.5.610
50. Tendron A, Gouyon JB, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(2):121–130. doi: 10.1007/s00467-001-0776-z
51. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985;92(3):233–239. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01088.x
52. Akhtar NH, Khosravi-Hafshejani T, Akhtar D, Dhadwal G, Kanani A. The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):9. doi: 10.1186/s13223-022-00650-w
53. Mian M, Dunlap R, Simpson E. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report. *JAAD Case Rep*. 2020;6(10):1051–1052. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.08.001
54. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):356–369. doi: 10.1016/j.alit.2020.02.006
55. Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Костина Е.М. Особенности лечения атопического дерматита при беременности. Практическая аллергология. 2022;1:15–19. [Orlova EA, Kondrashkina YuA, Kostina EM. Features of the treatment of atopic dermatitis during pregnancy. *Practical allergology*. 2022;1:15–19. (In Russ.)] doi: 10.46393/27129667\_2022\_1\_15
56. Дворянкова Е.В., Ткаченко О.Ю. Терапия атопического дерматита у беременных. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(6):88–94. [Dvoryankova EV, Tkachenko OYu. Treatment of atopic dermatitis in pregnant women. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(6):88–94. (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma20212006188
57. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395–404. doi: 10.1016/j.jaad.2005.12.012

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — В.И. Альбанова; сбор и обработка материала — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; написание текста — В.И. Альбанова, С.Ю. Петрова; редактирование — С.Ю. Петрова, В.И. Альбанова.

---

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Vera I. Albanova; collection and processing of material — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; text writing — Vera I. Albanova, Stanislava Yu. Petrova; editing — Stanislava Yu. Petrova, Vera I. Albanova.

---

---

---

### Информация об авторах

---

**\*Петрова Станислава Юрьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: [petrovastanislava@yandex.ru](mailto:petrovastanislava@yandex.ru)

**Вера Игоревна Альбанова** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: [albanova@rambler.ru](mailto:albanova@rambler.ru)

---

### Information about the authors

---

**\*Stanislava Yu. Petrova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: bldg 5 2/46 Plekhanova street, 111123, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3034-0148>; eLibrary SPIN: 7268-6944; e-mail: [petrovastanislava@yandex.ru](mailto:petrovastanislava@yandex.ru)

**Vera I. Albanova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-7578>; eLibrary SPIN: 5548-5359; e-mail: [albanova@rambler.ru](mailto:albanova@rambler.ru)

---

Статья поступила в редакцию: XX.XX.2023

Принята к публикации: XX.XX.2023

Опубликована онлайн: XX.XX.2023

Submitted: XX.XX.2023

Accepted: XX.XX.2023

Published online: XX.XX.2023