

Первичная профилактика атопического дерматита у детей

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Primary prevention of atopic dermatitis in children

E.E. Varlamov, A.N. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, сопровождающимся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. У 5–10% пациентов отмечается непрерывно рецидивирующее течение болезни, что является причиной значительных материальных затрат на лечение, а также может привести к инвалидизации и резкому снижению качества жизни пациентов. В обзоре представлена информация о перспективных направлениях в профилактике развития атопического дерматита у детей и проанализирована возможность их применения в клинической практике.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, первичная профилактика.

Atopic dermatitis is a chronic recurrent skin disease accompanied by itching, dry skin, and eczematous inflammation. In some of 5–10% of patients, the disease is noted to be continuously recurrent, which causes considerable financial costs of treatment and may give rise to disability and dramatically worse quality of life. The review gives information on promising areas in the prevention of atopic dermatitis in children and analyzes the possibilities of their clinical application.

Key words: children, atopic dermatitis, primary prevention.

Атопический дерматит – хроническое рецидивирующее заболевание кожи, сопровождающееся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. Основными характеристиками атопического дерматита являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. Распространенность заболевания у детей составляет 15–30%, причем у 45% больных заболевание возникает в течение первых 6 мес жизни [1]. Несмотря на то что на сегодня разработаны достаточно подробные рекомендации по ведению больных, у части пациентов (5–10%) отмечается непрерывно рецидивирующее течение болезни, что является причиной значительных материальных затрат на лечение, а также может привести к инвалидизации и резкому снижению качества жизни детей [2]. В этой связи разработка методов профилактики развития атопического дерматита приобретает особую актуальность.

Логично предположить, что первичную профилактику аллергических заболеваний целесообразно проводить только детям из группы высокого риска. На сегодняшний день наиболее употребляемые критерии при формировании группы риска – наличие аллергических заболеваний у родителей и/или сибсов. На ос-

новании данных критериев первичная профилактика аллергических заболеваний должна осуществляться у 14,5% детей [3]. Таким образом, проведение первичной профилактики может потребоваться достаточно большому количеству детей. В этой связи особую актуальность приобретает доказательство эффективности проводимых профилактических мероприятий.

В настоящее время предлагается ряд перспективных направлений в профилактике развития атопического дерматита в течение первых 3 лет жизни: коррекция питания ребенка на первом году жизни, влияние на состояние кишечной микрофлоры, введение в пищевой рацион добавок (например, витамина D, фолиевой кислоты), раннее исключение контакта с ингаляционными аллергенами, предотвращение повреждения эпидермального барьера. Ниже каждый из этих подходов проанализирован более подробно.

Одним из возможных профилактических мероприятий является естественное вскармливание. Считается, что протективный эффект грудного вскармливания может быть обусловлен следующими факторами: снижением экспозиции инородных протеинов; наличием секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в грудном молоке, защитой от чужеродных протеинов и микроорганизмов; наличием растворимых факторов, индуцирующих созревание кишечного барьера и иммунного ответа. Причем резистентность sIgA к протеолизу в пищеварительном тракте и снижение протеолитической активности в кишечнике ребенка первого года жизни позволяет sIgA взаимодействовать в желудочно-кишечном тракте с чужеродными белками.

© Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:21–25

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич – к.м.н., с.н.с. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. тем же отделом
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

На настоящий момент грудное вскармливание позиционируется как средство профилактики развития аллергических заболеваний, в частности, атопического дерматита. Однако мнение исследователей по этому вопросу неоднозначно. Например, показано, что исключительно грудное вскармливание в течение 4 мес жизни значительно снижает риск развития сенсibilизации к белкам коровьего молока [4]. В то же время С. Flohr и соавт. не выявили доказательств, что исключительно грудное вскармливание в течение 4 мес жизни дает существенный протективный эффект в плане атопического дерматита [5].

Метаанализ также не позволяет дать окончательное заключение об эффективности профилактического действия грудного вскармливания. Так, М. Gdanovich и соавт. показали, что грудное вскармливание в течение первых 3 мес жизни показано детям, родившимся у матерей с атопией [6]. В другом метаанализе, напротив, убедительных доказательств превентивного эффекта грудного вскармливания получено не было [7].

Неоднозначность оценки профилактического эффекта естественного вскармливания на развитие аллергии может объясняться методологическими сложностями в проведении подобных исследований. К ним относятся ретроспективный дизайн многих исследований, отсутствие четкого различия между «грудным» и «исключительно грудным» вскармливанием, недостаточная комплаентность выполнения рекомендаций. Кроме того, вероятно, что грудное молоко в зависимости от концентрации различных субстанций в его составе (пищевых белков, олигосахаридов, иммуноглобулинов, цитокинов) может играть как защитную, так и провоцирующую роль в формировании аллергических заболеваний.

Один из актуальных аспектов первичной профилактики атопического дерматита – вопрос о необходимости ограничения диеты матери во время лактации. Антигены коровьего молока (β -лактоглобулин, казеин и γ -глобулин) [8], овальбумин куриного яйца, глиадин, белки арахиса [9] обнаруживаются в большинстве образцов грудного молока в течение 1–6 ч после потребления женщинами соответствующих пищевых продуктов, независимо от наличия у них аллергических заболеваний. Есть исследования, подтверждающие взаимосвязь диеты матери во время беременности и развития сенсibilизации у ребенка. Например, показано, что у детей, матери которых во время беременности ели арахис, отмечался высокий (>5 кЕ/л) уровень специфических IgE к данному продукту [10]. Поэтому в ряде стран рекомендовалось в период лактации исключать из рациона матерей детей группы высокого риска арахис, коровье молоко, орехи, куриные яйца, рыбу [11]. Однако протективный эффект этой рекомендации на частоту и тяжесть дерматита подтвержден не всеми авторами.

В кохрейновских обзорах показано, что исключение молока, куриного яйца и других потенциальных

аллергенов в течение беременности не снижает риска развития атопического дерматита у детей [12, 13]. Также не была доказана эффективность назначения элиминационной диеты матери во время грудного вскармливания. Вместе с тем риск развития нутритивных осложнений для ребенка вследствие ограничения материнской диеты во время беременности и лактации превышает риск атопического дерматита.

При невозможности естественного вскармливания в качестве метода профилактики атопического дерматита предлагается использование гидролизованных смесей. По результатам ряда проведенных в последние годы работ было сделано предположение, что длительное вскармливание гидролизными смесями существенно снижает риск атопического дерматита в раннем возрасте [14–17]. Однако нет единого мнения, какие смеси – частично или высокогидролизные – наиболее целесообразно использовать для первичной профилактики. Например, в исследовании с большой выборкой ($n=2252$) продемонстрировано наиболее существенное снижение риска атопического дерматита (включая его тяжелые формы) в течение первых 10 лет жизни у детей, получавших на первом году жизни высокогидролизную смесь. Превентивный эффект обычных, частично и высокогидролизных смесей на основе белков сыворотки был менее выраженным [14]. Вместе с тем метаанализ, проведенный М. Iskedian и соавт., показал, что превентивный эффект частично гидролизных смесей сопоставим с таким же эффектом от высокогидролизных смесей (на основе как казеина, так и белков сыворотки) [18]. Полученные данные относятся к детям, получающим искусственное вскармливание. Рандомизированных исследований, включающих пациентов, находящихся на смешанном вскармливании, не проводилось.

Одним из объектов исследований как фактора, влияющего на развитие атопического дерматита, является микрофлора (микробиота) кишечника. Есть свидетельства, что у детей с атопическим дерматитом отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры [19], что обосновывает применение в терапии пре- и пробиотиков – препаратов, способствующих нормализации состава микробиоты кишечника [20]. В ряде работ показан положительный эффект от применения пробиотиков. Так, Т. Enomoto и соавт. продемонстрировали, что применение *Bifidobacterium breve* M-16V и *Bifidobacterium longum* BB536 в течение 6 мес существенно снижает риск атопического дерматита [21]. В метаанализе 13 исследований, связанных с использованием пробиотиков в течение беременности и у детей раннего возраста, показано снижение риска развития атопического дерматита на 21% [22].

Похожие данные получены и относительно пребиотиков. С. Grubeg и соавт. выявили снижение риска атопического дерматита у детей, получавших смесь

с пребиотиками [23]. Анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил эффективность пребиотиков в качестве средства первичной профилактики атопического дерматита [24]. В другом метаанализе 4 исследований применения пребиотиков в постнатальном периоде было отмечено снижение на 30% риска развития атопического дерматита в первые 2 года жизни [25]. Превентивный эффект может зависеть от комбинации применяемых пребиотиков. Так, комбинация полидекстрозы, галактоолигосахаридов и лактулозы снизила риск атопического дерматита на 78% [12].

Однако полученные положительные результаты не позволяют внедрить про- и пребиотики в широкую практику. В приведенных исследованиях применялись препараты различного состава. Кроме того, практически не исследовался эффект сочетанного применения про- и пребиотиков. Следовательно, для окончательного решения вопроса о целесообразности применения пробиотиков как средства первичной профилактики атопического дерматита необходим анализ влияния на данный процесс отдельных пробиотических штаммов, в том числе в сочетании с разными пребиотиками.

С недавнего времени отмечается значительный интерес к иммуномодулирующему эффекту витамина D при атопическом дерматите. У детей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови установлено увеличение риска развития атопического дерматита и тяжести его течения [26–28]. Вместе с тем существует немало работ, противоречащих указанным выше данным. Так, О. Васк и соавт. продемонстрировали, что увеличение потребления витамина D в детстве усиливает риск появления атопического дерматита в возрасте 6 лет [29]. В других работах также показано, что добавление витамина D в рацион ребенка на первом году жизни увеличивает риск возникновения аллергических заболеваний [30–32]. Следует отметить, что при интерпретации данных о взаимосвязи употребления витамина D в раннем возрасте и развития атопического дерматита необходимо учитывать другие факторы (семейный анамнез, проницаемость стенки кишечника, интенсивность инсоляции, состояние эпидермального барьера и т.д.). В целом на сегодняшний день эффективность витамина D в качестве средства первичной профилактики атопического дерматита не подтверждена.

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера [33, 34]. Эпидермальный барьер выполняет ряд функций, но основными из них являются предотвращение чрезмерной потери влаги, защита от проникновения в кожу антигенов и поддержание pH кожи. Дефект эпидермального барьера увеличивает трансэпидермальную потерю воды, что приводит к сухости кожи и способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными

антигенпрезентирующими клетками и последующее развитие сенсibilизации [35, 36]. В ряде работ показано, что нарушение эпидермального барьера, прежде всего, вследствие мутаций в гене *FLG*, является существенным фактором риска атопического дерматита [37, 38] и приводит к ранней сенсibilизации как к ингаляционным (бытовым, эпидермальным) [39–41], так и к пищевым аллергенам [42]. Следовательно, можно выделить два возможных подхода снижения риска возникновения атопического дерматита: проведение мероприятий по снижению экспозиции ингаляционных аллергенов и применение средств, восстанавливающих целостность кожного барьера (эмолянтов).

Хотя у значительного количества пациентов с атопическим дерматитом выявляется сенсibilизация к домашней пыли, эпидермису кошки и собаки, однозначных данных о профилактическом эффекте элиминации данных аллергенов нет. Так, недавно проведенный метаанализ показал, что проведение элиминации домашней пыли для первичной профилактики дерматита нецелесообразно [43]. Аналогичный вывод относительно эпидермальных аллергенов был сделан в системном обзоре S. Langan и соавт. [44]. Более того, имеются данные, что экспозиция домашней пыли с раннего возраста уменьшает риск развития атопического дерматита [19, 45].

Бесспорных доказательств эффективности эмолянтов в качестве средства первичной профилактики также не получено. В ряде статей показано, что эмолянты являются безопасным и эффективным средством профилактики атопического дерматита [46], но есть и противоположная точка зрения. Так, К. Ногимukai и соавт. статистически достоверный профилактический эффект от применения эмолянтов не выявили [47].

Возможно, что элиминация ингаляционных аллергенов и применение эмолянтов снижают риск развития атопического дерматита только у детей с дефектом эпидермального барьера. На сегодняшний день установлены признаки (усиленная ладонная исчерченность, ихтиоз, pilarный кератоз, выраженная сухость кожи), указывающие на возможный дефект эпидермального барьера, и, вероятно, только пациентам с наличием указанных симптомов целесообразно раннее назначение эмолянтов и элиминация аллергенов домашней пыли и эпидермиса животных.

Заключение

Таким образом, сведения об эффективности всех предлагаемых возможных направлений первичной профилактики атопического дерматита противоречивы, и данная проблема еще далека от решения. Этому есть ряд причин. Прежде всего критерии включения в группу риска по развитию атопического дерматита не до конца разработаны и не позволяют проводить дифференцированную целенаправленную профилактику.

Следующей причиной неоднозначности результатов приведенных выше работ является различный дизайн исследований с включением различного количества пациентов, повторным наблюдением через разные сроки, применением неодинаковых критериев эффективности проводимых профилактических мероприятий. Другими словами, исследования влияния какого-либо фактора на развитие atopического дерматита не стандартизированы. Самое главное — в данных работах исследуется, как правило, только один фактор. Кроме того, модели, создаваемые в том или ином ис-

следовании, не соответствуют общей популяции, и, следовательно, полученные результаты трудно внедрить в практическую деятельность.

Таким образом, для решения такой актуальной проблемы, как первичная профилактика atopического дерматита, необходимо проведение ряда исследований как эпидемиологических, нацеленных на обоснованное формирование группы риска, так и клинических, направленных на изучение возможного совместного влияния различных факторов на развитие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopical dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 209–213.
2. Novak N., Leung D.Y. Advances in atopical dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 6: 778–783.
3. Тренева М.С., Пампура А.Н. Новорожденные Москвы: востребованность первичной диетопрофилактики аллергии. *Рос аллергол журн* 2013; 3: 25–29. (Treneva M.S., Pampura A.N. Newborns Moscow: relevance of primary prevention of allergy. *Ros allergol zhurn* 2013; 3: 25–29.)
4. Liao S.L., Lai S.H., Yeh K.W. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. The PATCH (The Prediction of Allergy in Taiwanese Children) Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 5: 456–461.
5. Flohr C., Nagel G., Weinmayr G. et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1280–1289.
6. Gdalevich M., Mimouni D., David M. Breast-feeding and the onset of atopical dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520–527.
7. Yang Y.W., Tsai C.L., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopical dermatitis in childhood: a systematic review and metaanalysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol* 2009; 161: 373–383.
8. Clyne P.S., Kulezycki A.Jr. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? *Pediatrics* 1991; 87: 439–444.
9. Vadas P., Wai Y., Burks W., Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA* 2001; 285: 1746–1748.
10. Sicherer S., Wood R., Stablein D. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopical infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1191–1197.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106: 346–349.
12. Foisy M., Boyle R.J., Chalmers J.R. et al. Overview of reviews the prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health* 2011; 6: 1322–1339.
13. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopical disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD000133.
14. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Kramer U. et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1442–1447.
15. von Berg A., Koletzko S., Filipiak-Pittroff B. et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopical dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 718–725.
16. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopical dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 422–430.
17. Osborn D.A., Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003664.
18. Iskedian M., Szajewska H., Spieldenner J. et al. Meta-analysis of a partially hydrolyzed 100%-whey infant formula vs. extensively hydrolyzed infant formulas in the prevention of atopical dermatitis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 11: 2599–2606.
19. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopical dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 3–16.
20. Pfeifferle P.I., Prescott S.L., Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1453–1463.
21. Enomoto T., Sowa M., Nishimori K. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. *Allergology International* 2014; 63: 575–585.
22. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopical dermatitis: a metaanalysis. *Epidemiology* 2012; 23: 402–414.
23. Gruber C., van Stuijvenberg M., Mosca F. et al. Reduced occurrence of early atopical dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791–797.
24. van der Aa L.B., Heymans H.S., van Aalderen W.M. et al. Probiotics and prebiotics in atopical dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e355–367.
25. Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD006474.
26. Oren E., Banerji A., Camargo C.A. Jr. Vitamin D and atopical disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 533–534.
27. Solvoll K., Soyland E., Sandstad B. et al. Dietary habits among patients with atopical dermatitis. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 93–97.
28. Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E. et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopical dermatitis in children. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1078–1082.

29. Back O., Blomquist H.K., Hernell O. et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 28–32.
30. Milner J.D., Stein D.M., McCarter R. et al. Early infant multi-vitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics* 2004; 114: 27–32.
31. Hypponen E., Sovio U., Wjst M. et al. Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1037: 84–95.
32. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68–77.
33. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 214–219.
34. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 2: 434–440.
35. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 3: 682–689.
36. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Рос аллергол журн* 2013; 1: 52–57. (Kindeeva E.T., Varlamov E.E., Pampura A.N. The functional state of the skin barrier in children with atopic dermatitis. *Ros allergol zhurn* 2013; 1: 52–57.)
37. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 4: 441–446.
38. Irvine A.D. Fleshing Out Filaggrin Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 504–507.
39. Bisgaard H., Simpson A., Colin N.A. et al. Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure. *PLoS Medicine* 2008; 5: 131.
40. Henderson J., Northstone K., Lee S. et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 872–877.
41. Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г. и др. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом. *Рос вестн перинатол и педиат* 2015; 60: 2: 87–91. (Varlamov E.E., Tagirova M.K., Komova E.G. et al. The clinical significance of FLG mutations in children with atopic dermatitis. *Ros vestn perinatol i pediat* 2015; 60: 2: 87–91.)
42. Van Ginkel C.D., Flokstra-de Blok B.M., Kollen B.J. et al. Loss-of-function variants of the filaggrin gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy* 2015; 70: 4: 461–464.
43. Arroyave W.D., Rabito F.A., Carlson J.C. et al. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 12: 1570–1577.
44. Langan S.M., Flohr C., Williams H.C. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 3: 237–248.
45. Harris J.M., Williams H.C., White C. et al. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 698–704.
46. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 818–823.
47. Horimukai K., Morita K., Narita M. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69: 56–61.

Поступила 14.04.15