

**Прибылова Нина Сергеевна**

магистрант

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный  
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

**Антонова Елена Ивановна**

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных  
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный  
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-112050

## **АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

***Аннотация:** атопический дерматит (АД) – хроническое, рецидивирующее заболевание, патофизиология которого сложна и многофакторна. В статье приводится анализ генетических нарушений, дефектов эпидермального барьера, изменений иммунного ответа организма на аллергены.*

***Ключевые слова:** атопический дерматит, аллергические заболевания, патогенез, генетические нарушения, дефекты эпидермального барьера, иммунологические нарушения, микробиом.*

Аллергические заболевания, такие как аллергический ринит (АР), аллергическая астма (ААС), атопический дерматит (АД), пищевая аллергия (ПА), являются системными заболеваниями, вызванными нарушением иммунной системы. Аллергия – ответ иммунной системы организма острой реакцией на аллергены, которые обычно безвредны для большинства людей. К аллергенам можно отнести некоторые продукты питания, пыль, пыльцу растений, лекарственные препара-

раты. В подобных ситуациях иммунная система вырабатывает антитела *IgE* (иммуноглобулины *E*) к этому аллергену, под влиянием которых в кровотоки поступают химические вещества, одним из которых является гистамин.

АД – многофакторное рецидивирующее, хроническое заболевание с особенно сложной патофизиологией. Открытия, сделанные на сегодняшний день, можно считать верхушкой айсберга, и растущее число исследований в этой области указывает на то, что существует множество вопросов, требующих изучения в патофизиологии АД. АД является иммунозависимым воспалением, которое развивается у лиц с генетической предрасположенностью к атопии и признаками развития вторичного иммунодефицитного состояния, с возрастными особенностями клинических проявлений [2].

Различные названия АД, такие как атопическая экзема, конституциональный нейродермит, эндогенная экзема, экзема. flexurarum, пруриго Бенье, экзема астмы или экзема сенной лихорадки указывают на то, что до сих пор не существует точного клинического определения АД [3].

*Эпидемиология.* По оценкам, почти 500 миллионов и 300 миллионов человек во всем мире страдают АР и ААС [6], причем число случаев увеличивается. По оценкам, в настоящее время ААС и ПА поражает 1–10% общей численности населения. Глобальная распространенность АД составляет 8% [13] а распространенность в течение жизни достигает 20%. В 2019 году во всем мире насчитывалось 171,17 миллиона пациентов с диагнозом АД [40]. Заболеваемость неуклонно растет на протяжении нескольких десятилетий не только в странах с высоким уровнем экономики, но и в развивающихся странах. Такая эпидемиологическая особенность приводит к тому, что АД является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи в детском возрасте. Чаще дебют АД наблюдается в детстве: у 60% на первом году жизни, у 30% – в период от 1 до 5 лет и только у 10% – между 10 и 20 годами [27]. У детей появление АД связано чаще всего с пищевыми аллергенами, но в последующем причинами могут стать пылевые, бытовые, грибковые, эпидермальные, бактериальные и вирусные аллергены [2].

Патогенез аллергических заболеваний сложен и включает в себя множество факторов, таких как генетика, эпигенетика, факторы окружающей среды, микро-экология и иммунная функция организма. Патогенез АД в основном проявляется в сложных взаимодействиях между дисфункцией эпидермального барьера, аномальной микробиотой кожи, нарушением регуляции Т-клеточного иммунитета 2 типа (Th2).

Основными аспектами формирования аллергической реакции при АД являются:

- попадание аллергена в организм из-за нарушения целостности биомембран;
- представление антигенпрезентирующими клетками пептидов посредством ГКГС (главный комплекс гистосовместимости) II класса;
- усиление процесса дифференцировки Th0 в Th2;
- тканевая специфичность ответа Th2, связанная со способностью Т-клеток памяти мигрировать в кожные покровы и их экспрессией на эндотелиоцитах, кератиноцитах и клетках Лангерганса;
- индукция синтеза клетками провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5); повышение уровня общего IgE и специфических антител IgE;
- образовавшиеся IgE-антитела фиксируются на рецепторах мембран тучных клеток и базофилов, имеющих высокое сродство.

При повторном поступлении аллергена он связывается на тучных клетках IgE-антителами и приводит к активации тучных клеток. В результате секретируются медиаторы аллергии (гистамин, серотонин, кинины), которые являются основой начальной фазы аллергической реакции. Высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, которые также синтезируют биологически активные вещества (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), которые формируют позднюю фазу аллергического ответа. Усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM, селектины, интегрины) на поверхности лейкоцитарных и эпителиальных клеток способствует привлечению

лейкоцитов, эозинофилов в очаг воспаления и определяет развитие хронической фазы. Повышение количества лимфоцитов, эозинофилов, тучных клеток и усиление накопления в воспалительном очаге нейтрофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов. Отмечается дисбаланс со стороны иммунологических показателей: снижается относительное количество CD3-, CD8-субпопуляции лимфоцитов, повышается абсолютное количество В-лимфоцитов в сыворотке крови, снижается уровень иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG) при резко повышенном уровне общего IgE. Значительно снижаются показатели фагоцитоза (ФАН, ФИ и НСТ-тест) и повышается уровень провоспалительного цитокина (IL-1 $\beta$ ) [2].

*Барьерная дисфункция.* Было предложено несколько моделей для объяснения патогенеза АД. Открытие наследственных факторов, которые влияют на барьерную функцию кожи, выдвинуло гипотезу «снаружи внутри», согласно которой лежащая в основе дисфункция барьера позволяет проникновению антигена вызывает измененные иммунные реакции. Модель «снаружи-внутри-снаружи» – микробиом кожи и аллергены из окружающей среды проникают в организм снаружи через дефекты эпидермального барьера и вызывают иммунную дисрегуляцию, что еще больше усугубляет дефекты кожного покрова. Снижение барьерной функции кожи связано также с колонизацией кожи золотистым стафилококком (*Staphylococcus*, особенно *S. Aureus*) или другими инфекционными агентами, это приводит к развитию воспалительной реакции, отеку эпидермиса («губчатый склероз»), местной иммунной реакции Th2 [1].

*Дисбиоз.* Микробиота играет важную роль в возникновении и развитии аллергических заболеваний. Кожа, располагаясь на границе с внешней окружающей средой обычно колонизируется различными комменсальными микроорганизмами, одновременно предотвращая проникновение патогенных микроорганизмов. На изменчивость микробиоты влияют различные факторы: различная толщина кожи, воздействие УФ, температура, влажность, различный pH кожи [5]. Кожа больного АД характеризуется снижением бактериального разнообразия, ассоциирована с увеличением *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, а также

снижением *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* во время обострения. Исследования показали, что более тяжелые формы АД отличаются высоким преобладанием колонизацией *S. aureus*, *S. Epidermidis* [2].

Дисбиоз кишечника также считается важным фактором патогенеза АД. Клинические когортные исследования показали, что раннее сокращение разнообразия кишечной микробиоты тесно связано с повышенным риском развития АД, а наличие подвидов кишечной микробиоты, таких как *Clostridium Perfringens*, *Clostridium difficile* и *Faecalibacterium prausnitzii*, тесно связано с угнетением синтеза короткоцепочечных жирных кислот, а обилие *L. Paracasei* снижает восприимчивость к АД.

*Иммунная дисрегуляция.* Сильная поляризация Th2 наблюдается уже в пуповинной крови младенцев, у которых развивается АД, и продолжает присутствовать в зрелом возрасте. Эта поляризация в сторону иммунитета Th2 способствует развитию IgE, продуцирующих В-клеток и плазматических клеток, тем самым способствуя развитию других аллергических заболеваний, таких как ПА, АР и АСС [15].

Известно, что IL-31 усиливает продукцию натрийуретического пептида головного мозга и освобождает хемокины, цитокины воспалительные из клеток кожи, индуцируя этим зуд у пациентов с АД. IL-17 способствует снижению экспрессии филагрина и инволюкрина. АД делится на внешний и внутренний типы, продукция IL-17 цитокинов выше во внутреннем типе АД с нормальным уровнем IgE, чем во внешнем типе. Представляет собой интерес ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа) в комбинации с цитокинами Th2, которые изменяют экспрессию ранних продуктов терминальной дифференцировки [2].

*Наследственные молекулярно-генетические факторы развития АД.* В запуск молекулярных механизмов атопии вовлечено значительное количество генов. К 2010 году были описаны более 20 генов-кандидатов, ответственных за формирование АД. Было показано, что нарушение барьерной функции кожи при

АД обусловлено мутациями в гене, кодирующем филаггрин (FLG) и находящемся в эпидермальном дифференцировочном комплексе [35]. Ген филаггрина локализован в хромосоме 1q2, который кодирует протеин филаггрин – главный структурный протеин в роговом слое [34]. Продукты распада FLG, урокаиновая кислота и пирролидин карбоновая кислота увлажняют роговой слой и формируют кислую рН кожи. Мутации филаггрина являются сильнейшим генетическим фактором риска развития АД.

В настоящее время известно около 30 генов, ответственных за развитие аллергии, установлена их локализация на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 хромосомах. На хромосоме 5q31–33 локализованы гены, кодирующие продукцию IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, КСФ-ГМ, поэтому она является одной из главных хромосом, связанных с развитием атопии. Однако основной ген, ответственный за развитие атопического процесса в целом до сих пор не идентифицирован [2].

*Эпигенетика.* Эпигенетические модификации в основном состоят из метилирования ДНК посредством микроРНК и ацетилирования гистонов. Важно отметить, что изменения в эпигеноме могут стать постоянными в следующих поколениях, а меняющаяся окружающая среда влияет не только на постнатальный, но и на пренатальный период [5]. Дети, чьи родители или братья и сестры страдают аллергией, в 7 раз чаще заболевают этим заболеванием по сравнению с детьми без семейных факторов риска.

Кроме того, метилирование играет важную роль в патогенезе АД. Промотор гена TSLP гипометилирован в поврежденной коже пациентов с АД. Деметилирование остатков гистона H3 в промоторной области гена FOXP3 и гиперметилирование остатков гистона H3 в гене RORC способствуют дифференцировке клеток Th0 в сторону регуляторного T-(Treg) фенотипа. И наоборот, эти события вызывают дефицит Treg, один из признаков патогенеза АД. Кроме того, гиперметилирование IL-4 отрицательно коррелирует с уровнями общего IgE в сыворотке, что объясняет роль Th2-иммунитета при АД. Усиленное гиперметилиро-

вание кальцийсвязывающего белка A5 S100 (S100A5) было обнаружено в эпидермальной части поражений при АД по сравнению со здоровыми людьми. Гипометилирование наблюдалось в рекомбинантном кератине 6A (KRT6A) в кератиноцитах, а метилирование cg07548383 в FLG также повышает риск АД [36].

*Некодирующие РНК при аллергических заболеваниях.* Исследование микроРНК несет новую надежду в лечении и понимании аллергических заболеваний. Liew et al. обнаружили снижение экспрессии miR-335 в очагах АД по сравнению со здоровой кожей. Ядерный фактор каппа-В (NF-κB) (p65) является критическим модулятором воспалительного иммунного ответа, а miR-124 связана с воспалительным ответом и может представлять собой новый эффектор и регулятор NF-κB. В пораженной коже уровень miR-124 снижается. В макрофагах miR-155 нацелена на IL-13Rα1. В дендритных клетках кожи (клетки Лангерганса) нокдаун miR-221 или сверхэкспрессия miR-155 способствуют апоптозу, тогда как сверхэкспрессия miR-155 приводит к усилению клетками Лангерганса продукции IL-12p70 [39].

*Макрофаги.* Микробиом и связанные с ним метаболиты, включая SCFAs (Short-chain fatty acids – короткоцепочечные жирные кислоты), влияют на функцию тканевых макрофагов. В кишечнике бутират SCFA способствует противовоспалительному ответу макрофагов и индуцирует дифференцировку Treg, активируя его рецептор GPR109a (рецептор 2 гидроксикарбоновой кислоты), который необходим для индукции толерантности к пище. Кроме того, бутират оказывает противовоспалительное действие на макрофаги, ингибируя выработку IL-6, IL-12 и NO) [39].

*Тучные клетки.* Тучные клетки представляют собой эффекторные клетки при аллергических заболеваниях. Совместная культура тучных клеток человека с *Lactobacillus rhamnosus* приводит к подавлению высокоаффинных рецепторов IgE и гистамина H<sub>4</sub>, одновременно повышая уровень IL-8, IL-10, CCL2 (цитокин, относится к группе CC-хемокинов) и ФНО-α [39].

*Эозинофилы.* Повышенное количество эозинофилов при АД является типичным симптомом аллергических заболеваний. Эозинофилы действуют как эффекторные клетки, управляющие врожденным иммунитетом при аллергии и других воспалительных заболеваниях, играя важную роль в уничтожении микробов, обитающих в тканях [39].

*Базофилы.* TLR2 был идентифицирован как первичный рецептор против *S. aureus*, и внутриклеточные NLR (Nod-like-receptor, класс цитоплазматических клеточных рецепторов) также модулируют распознавание микробных патогенов. Внутриклеточные NLR, включая NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP3, NLRP4 и интерферон-индуцируемый белок AIM2 (absent in melanoma 2) продуцируют ряд воспалительных молекул для сопротивления вторжению микроорганизмов. NOD2 считается основным участником врожденного иммунного ответа на *S. Aureus* в коже [39].

*Врожденные лимфоидные клетки (ILC).* ILC – основная группа клеток врожденного иммунитета, присутствуют во всех частях дыхательных путей. Микробиота и ее метаболиты индуцируют различные типы ILC и регулируют их способность предотвращать аллергические реакции. Treg -клетки являются важными иммунорегуляторными клетками, которые подавляют аллергические заболевания и выполняют важные функции по контролю иммунного ответа. *Bifidobacterium longum*, *Clostridium fragilis* и *Bacteroides fragilis* определяют дифференцировку Treg-клеток в кишечнике. Активация PRRs (Pattern recognition receptors – рецепторы распознавания образов) на DCs (дендритных клетках) является критическим механизмом, с помощью которого кишечные микробные организмы опосредуют дифференцировку Treg-клеток [39].

*Липополисахарид (ЛПС).* ЛПС представляет собой растворимый компонент клеточной стенки распространенных грамотрицательных бактериальных организмов. ЛПС может взаимодействовать со сложными системами хозяина, включая клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы, индуцируя выработку множества иммуномодулирующих цитокинов. Липиды, такие как церамиды, длинноцепочечные жирные кислоты, холестерол составляют липидный



матрикс и организованы в пластинчатые тела, расположенные между корнеоцитами [16; 17]. Измененный липидный состав наблюдается в поврежденной и неповрежденной АД коже. Цитокины Th2 снижают уровень длинноцепочечных жирных кислот и церамидов STAT6-зависимым способом (сигнальный белок и активатор транскрипции 6). Уровни длинноцепочечных церамидов снижены у больных АД с колонизацией *S. aureus* [18].

*Патофизиология зуда.* АД – рецидивирующий хронический неинфекционный воспалительный дерматоз, характеризующийся стойким зудом кожи (основной диагностический критерий Ханифина и Райки), вызванное гипериннервацией, гиперчувствительностью и высвобождением зудящих агентов, включая IL-31 (интерлейкин), гистамин, TSLP (тимусный стромальный лимфопоэтин, который является членом семейства IL-7 –  $\alpha$ -спиральных цитокинов), брадикинин и вещество P. Погодные условия, особенно низкие температуры и низкая влажность, также могут увеличивать проницаемость кожи посредством различных механизмов, включая снижение гидратации кожи, снижение ее растяжимости и усиление ощущения зуда.

В основе кожного/атопического зуда при АД лежат взаимодействия между кератиноцитами, иммунной системой и негистаминергическими сенсорными нейронами. Клетки Th2, эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки выделяют провоспалительные цитокины и пептиды, которые активируют пути зуда. Одним из наиболее известных медиаторов зуда является IL-31, который продуцируется клетками Th2. Роль гистамина в причине зуда при АД неясна. Одновременная блокада H1R и H4R (Histamine receptors) более эффективна в уменьшении зуда и воспаления, чем любой из них по отдельности. Помимо упомянутых факторов, вследствие воспаления вырабатываются многочисленные другие эндогенные и экзогенные факторы, вызывающие зуд, такие как интерлейкины, лейкотриены и эндотелины. У больных с АД наблюдается повышенная чувствительность к зуду, вызываемому раздражителями, незаметными для здоровых людей. Это явление называется нейрональной сенсibilizацией. Основной причиной сенсibilизации является изменение нейронов на периферическом уровне [5]. Множество

сенсорных нейронов экспрессируют гистамин к гистаминовым рецепторам H1 и H4.

В последнее время большой интерес вызывает роль пути гистамин-независимой передачи сигналов зуда, в которых тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и цитокины 2 типа, такие как IL-4, IL-13 и IL-31 стимулируют нейроны, экспрессирующие переходный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства A1 и рецепцию афферентных нейронов и янус-киназ (JAK). IL-31 индуцирует удлинение и разветвление чувствительных нервов, что подтверждает его роль в чувствительности к минимальным раздражителям и устойчивом зуде у пациентов с АД. При хроническом зуде за счет образования липокаина-2 бывает вовлечена активация STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) в астроцитах дорсальных рогов спинного мозга [2].

*Развитие АД у детей.* У детей в возрасте от года до двух лет отмечается самый высокий уровень IgE, далее отмечается тенденция снижения уровня иммуноглобулина, тем не менее оставаясь выше показателей нормы. Уровень IgG не проявляет выраженных изменений, за исключением незначительного повышения в группах детей от 2–5 лет и от 6–8 лет. Учитывая, что у детей уже в возрасте 3 месяцев наблюдается синтез IgG-антител как к аэроаллергенам, так и к пищевым антигенам, наблюдаемые результаты течения АД скорее всего не вызван действием пищевых аллергенов. Выработка IgG к пищевым аллергенам, начинающаяся в неонатальном периоде, постепенно убывает к 1-му году жизни, сменяясь ростом продукции IgE-антител, что отмечается у детей как с нормальным, так и атопическим типом иммунного ответа. Уровень IgM – отмечено увеличение уровня во всех возрастных группах с стойким увеличением с возрастом, максимальное превышение показателя отмечено у детей в возрасте от 12 до 17 лет. Антитела класса IgM, которые первыми секретируются при гуморальном ответе иммунной системы на первичный контакт организма с антигеном и являются показателями острого инфекционного процесса. Очень важными свойствами IgM являются привлечение ими фагоцитирующих клеток в места расположения антигена или в очаг инфекции и активация фагоцитоза [2].

*Клиника АД.* АД предлагает широкий клинический спектр, начиная от легких форм, представленных несколькими сухими экзематозными пятнами, до основных форм с эритематозной сыпью. У пациентов с диагнозом атопическая экзема в начале заболевания обнаруживается повышенная восприимчивость к другим аллергическими заболеваниями.

Существуют разногласия по поводу сезонности обострения симптомов синдрома атопической экземы/дерматита, хотя понимание сезонных закономерностей симптомов АД является важным шагом в предотвращении обострения посредством превентивного лечения. На основании исследований случаи развития синдрома атопической экземы/дерматита (AEDS) увеличиваются весной, осенью и зимой по сравнению с базовым сезоном – лето. Разница в среднем балле симптомов по сравнению с исходным уровнем значительно увеличивается с января по июнь и с октября по декабрь по сравнению с базовым месяцем – август. Кожные симптомы у детей с AEDS были более выражены весной, зимой и осенью. Самые тяжелые кожные симптомы отмечены в апреле [36].

Кардинальными признаками АД являются эритематозные экзематозные поражения кожи, изгибные лихенификации или папулы, которые сопровождаются интенсивным зудом и гиперреактивностью кожи. Клиника проявлений зависит от возраста пациента, чаще всего имеет волнообразное течение с периодами обострения и ремиссии, а также коррелирует с сезонностью в зависимости от влажности воздуха. Обострение заболевания возможны и при воздействии ряда провоцирующих факторов (аллергены, раздражающие вещества, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т. д.). У подростков болезнь проявляется также под воздействием психоэмоциональных факторов.

Лихенификация сгибательных поверхностей, тенденция к рецидивирующему и хроническому дерматиту – основные клинические признаки АД. В возрасте примерно от 5 до 10 лет экссудация менее выражена, зуд становится более интенсивным. Также в возрасте от 7 лет может начаться развитие бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний (атопический марш). Начиная с 14 лет, заболевание постепенно приобретает ограниченное течение. Сохраняется

сезонность, сухость кожи, а также повышенная чувствительность к определенным раздражителям. При АД выделяют 3 степени: легкое, среднетяжелое и тяжелое[4].

*Диагностика АД.* АД диагностируется при клиническом обследовании, главным образом, на основании морфологических особенностей и распределения поражений. Система критериев диагностики с 1960 года претерпела ряд изменений – критерии Райка и Ханифина, критерии ISAAC, комплексная система оценки SCORAD [1], упрощенная шкала «Трехбалльная тяжесть» TIS, SASSAD шестиступенчатая система оценки, EASI Индекс площади и тяжести экземы. В настоящее время широко используется объективная система SCORAD, которая считается наиболее точной системой оценки [31].

В России для отслеживания течения заболевания и эффективности лечения как правило используется индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), который рекомендован Российскими клиническими рекомендациями по АД (2021 г.) для дополнительной количественной оценки степени тяжести АД, при необходимости. При оценке площади поражения кожного покрова следует использовать правило «девятки», в котором за единицу измерения принята площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи [3; 4].

*Заключение.* Природа возникновения и течение заболевания АД у детей и взрослых являются схожими. Несмотря на вероятность выделения генетических подтипов, имеющих различные варианты экспрессии, в большинстве случаев АД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, а также с рецидивирующими кожными инфекциями.

### ***Список литературы***

1. Березина А.С. Атопический дерматит. Особенности патогенеза, клиники, диагностики / А.С. Березина, Ю.В. Карачева, Ю.Ю. Винник [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16. №2. – С. 8–13. – DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-8-13. – EDN ZLLJEY

2. Зимнуров А.Р. Уровень иммуноглобулинов в периферической крови у детей различной возрастной группы с клиническим диагнозом атопический дерматит / А.Р. Зимнуров, С.Д. Рашитова, Л.Н. Цвилик [и др.] // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии. – 2023. – С. 183–190. – DOI 10.31483/r-107056. – EDN KDDZFR

3. Карамова А.Е. Оценка тяжести атопического дерматита – SCORAD и EASI / А.Е. Карамова, В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – №98 (3). – С. 53–60. – DOI 10.25208/vdv1335. – EDN MLAJRU

4. Клинические рекомендации. Атопический дерматит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2) (дата обращения: 17.07.2023).

5. Мирзоян В.Л. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие / В.Л. Мирзоян, К.И. Разнатовский, К.Н. Монахов. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 64 с.

6. Bousquet J., Van Cauwenberg P., Khaltaev N. Ariya Seminar G and World Health O. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clinic. Immunol. 108, S147-S334 (2001). EDN LSGMGL

7. Chen H., Common J.E., Haynes R.L., Balakrishnan A., Brown S.J., Guo K.S., Cordell H.J., Sandilands A., Campbell L.E., Krobot K. [et al.] Wide range of filaggrin null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. Br. J. Dermatol. 2011.

8. Dharmaj S.S., Martin P.E., Osborne N.J., Coplin J.J., Gurrin L.K., Ponsonby A., Tan M.L., Matheson M.K., Low A.J.J., Dang T. [et al.] Epidemiology of food sensitization-associated eczema in infants in the population-based HealthNuts study. J. Allergy Clinic. Immunol. 2011.

9. Chintraja R.S., Hernandez J.D., Boyd S.D., Galli S.J. and Nado K.K. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J. Allergy Clinic. Immunol.* 137, 984–997 (2016).
10. Chintraja R.S. [et al.] Diagnosis of food allergies. *Pediatrician. Wedge. North Am.* 62, 1393–1408 (2015).
11. Coplin J.J., Peters R.L., Ponsonby A.L., Gurrin L.S., Hill D., Tan M.L.K., Dharmaj S.S., Allen K.J., HealthNuts Research Group. Increased risk of peanut allergy in infants of Asian parents compared with children of Australian parents. *Allergy.* 2014
12. Dechildre A. and Lejeune S. How to cope with food allergy symptoms? *Well. Opinion. Allergy clinic. Immunol.* 18, 234–242 (2018).
13. Dong W.L. [et al.] Prevalence and years lived with disability due to atopic dermatitis in China: results from the 2019 Global Burden of Disease Study.
14. Feld M. [et al.] The itch- and TH2-related cytokine IL-31 promotes sensory nerve growth. *J. Allergy Clinic. Immunol.* 138, 500–508 e524 (2016).
15. Patrick G.J., Archer N.K., Miller L.S. Which Way Are We Going? Complex interactions in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Jay Invest Dermatol.* 2021 February; 141 (2): 274–284. DOI 10.1016/j.jid.2020.07.006. EDN KOVNQA
16. Higaki S., Morohashi M., Yamagishi T., Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Int. J Dermatol* 1999;
17. Hong K.L., Tsang Y.K., Lee W.V.I., Pong N.H., Ha G., Lee S.T. [et al.] Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths in reducing *Staphylococcus aureus* colonization in moderate to severe childhood eczema: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *J. Dermatol. Treat* 2016;
18. Hönzke S., Wallmeyer L., Ostrowski A., Radbruch M., Mundchenk L., Schäfer-Korting M. [et al.] Effect of Th2 cytokines on keratinized membrane, tight junction proteins and  $\beta$ -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. *J. Invest. Dermatol* 2016;

19. Howell M.D., Bohuniewicz M., Pastore S., Novak N., Bieber T., Girolomoni G. [et al.] Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. Wedge. Immunol. Orlando, Florida, 2006.
20. Howell M.D., Fairchild H.R., Kim B.E., Bin L., Boguniewicz M., Redzic J.S. [et al.] Th2 cytokines act on S100/A11 to suppress keratinocyte differentiation. *J. Invest. Dermatol* 2008.
21. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Bohuniewicz M., DeBenedetto A. [et al.] Cytokine modulation of filaggrin expression in atopic dermatitis skin. *J. Allergy Clin. Immunol* 2009.
22. Huang J.T., Abrams M., Tlugan B., Rademaker A., Paller A.S. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis reduces the severity of the disease. *Pediatrics*. 2009.
23. Hung S.H., Lin Y.T., Chu S.I. [et al.] Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Allergy Asthma Immunol* 2007.
24. Hussain M., Borcard L., Walsh K.P. [et al.] IL-4, derived from basophils, contributes to the sensitization of epicutaneous antigen, which accompanies the development of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol* 2018.
25. Hvid M., Johansen S., Deleran B. [et al.] Regulation of caspase 14 expression in keratinocytes by inflammatory cytokines – a possible link between decreased skin barrier function and inflammation. *Exp. Dermatol* 2011.
26. Kattan J.D., Wang J. Allergen testing for food allergies: ready for prime time? *Well. Allergy Asthma Report* 13, 58–63 (2013).
27. Kaufman B.P., Guttman-Yassky E., Alexis A. F. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups – Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018; 27 (4): 340–357. DOI 10.1111/exd.13514. EDN QDYHYC
28. Kim M., Kim Y.M., Lee J.Y. [et al.] Seasonal variations and monthly patterns of skin symptoms in Korean children with atopic syndrome eczema/dermatitis. *Allergy Asthma Textbook*. 2017; 38 (4).

29. Lloyd-Lavery A. [et al.] What's new in atopic eczema? Analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: epidemiology, etiology and risk factors. *Wedge. Exp. Dermatol* 44, 370–375 (2019).
30. Lo W., Tan M.L.K. Epidemiology of food allergy in a global context. *Int J Environ Res Publ Health*. 2018.
31. Lowe A.J., Leung D.Y. M., Tang M.L.K. [et al.] The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (2) : 145–151.
32. Meghji, J., Mortimer C., Jayasuriya S. and Marks G.B. Lung health in low- and middle-income countries: meeting the challenges ahead-the authors' response. *Lancet* 398, 490 (2021).
33. Newman K.L., Chater A., Knibb R.K. Beliefs about food allergies in adolescents aged 11–19 years: a systematic review. *Klin Transl Allergy*. 2022, April 6; 12 (4).
34. Novak N., Bieber T. The pathogenesis of atopic dermatitis [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.mitchmedical.us/atopic-dermatitis/the-pathogenesis-of-atopic-dermatitis.html> (access date 04.05.2024).
35. Salikova T.I., Maksimov V.N., Maksimova Yu.V. [et al.] Mutations in the filaggrin gene as a predisposing factor in the development of atopic dermatitis. *Clin dermat vener*. 2010; 8 (3): 4-7.
36. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of the pathogenesis of atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22.
37. Tsoi L.S. [et al.] The progression of acute atopic dermatitis to chronic is associated with quantitative, rather than qualitative changes in the cytokine response. *J. Allergy Clin. Immunol*. 145, 1406–1415 (2020).
38. Walsh J., O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergies in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guidelines // *General Practice Br J*. 2011; 61(588): 473–5.
39. Wang J., Zhou Y., Zhang X. [et al.] Pathogenesis of allergic diseases and the significance of therapeutic measures. *Sig Transduct Target Ther* 8, 138 (2023). DOI 10.1038/s41392-023-01344-4. EDN VSMTGI



40. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T. [et al.] Atopic dermatitis. Nat. Rev. Dis. Note 4, 1 (2018).