

УДК 616.5-002

DOI: 10.14427/jipai.2022.3.70

## Современные представления о патогенезе атопического дерматита

В.С. Горский, В.А. Блюмина

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

### Modern concepts of pathogenesis of atopic dermatitis

V.S. Gorskii, V.A. Blyumina

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

#### Аннотация

В статье рассматриваются современные представления о механизмах развития атопического дерматита. Обсуждается роль наиболее значимых патогенетических факторов (генетические факторы, влияние нарушений эпидермального барьера, роль экзогенных факторов, иммунологических нарушений, изменения микробиома кожи и кишечника). Приведены результаты исследований и представлены данные отечественных и зарубежных публикаций.

#### Ключевые слова

Атопический дерматит, патогенез, генетические факторы, иммунологические нарушения, эпидермальный барьер, микробиом кожи.

#### **Введение**

Атопический дерматит является одним из самых распространённых неконтагиозных дерматозов с мультифакторной этиологией и полигенным типом наследования. Заболевание характеризуется зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями морфологии очагов поражения и их локализации, а также прогнозом. Встречается во всех странах, у лиц любого пола и возраста [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Первые проявления заболевания встречаются обычно в детском возрасте [5, 7].

Патогенез атопического дерматита сложен и многообразен. Одним из наиболее значимых компонентов патогенеза заболевания является генетически обусловленная дисфункция иммунной системы и нарушения барьерных свойств кожи. Имеются многочисленные пусковые факторы, к которым можно отнести нарушения

#### Summary

The article discusses modern ideas about the mechanisms of development of atopic dermatitis. The role of the most significant pathogenetic factors (genetic factors, the influence of epidermal barrier disorders, the role of exogenous factors, immunological disorders, changes in the microbiome of the skin and intestines) is discussed. The results of research as well as data from domestic and foreign publications are presented.

#### Keywords

Atopic dermatitis, pathogenesis, genetic factors, immunological disorders, epidermal barrier, skin microbiome.

функции нервной, пищеварительной, эндокринной систем, а также нейрососудистой регуляции. Гены, имеющие полиморфизмы, присущие атопическому дерматиту, отвечают как за иммунные (IgE-зависимые, при стимуляции Th2), так и за неиммунные механизмы патогенеза. Так, мутации гена, отвечающего за выработку белка филлагрина (вырабатывается в кератогиалиновых гранулах, участвует в дифференцировке клеток эпидермиса, отвечает за барьерные свойства кожи), обуславливают нарушения обмена белков и липидов в эпидермисе, что приводит к нарушению процессов кератинизации, снижению барьерных свойств кожи, усилению проницаемости для различных аллергенов, раздражителей, токсинов, инфекционных агентов (бактериальной, грибковой, вирусной природы), а также трансэпидермальной потери воды [1, 2, 3, 4, 5]. В настоящее время отмечается тенденция к росту

распространённости атопических заболеваний, в частности атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии. Часто наблюдается взаимосвязь этих заболеваний, реализуемая в виде атопического марша, в котором атопический дерматит является «точкой входа» [8].

Помимо атопического марша, имеются и другие коморбидные заболевания: инфекции кожи, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические и психические заболевания. К последним можно отнести синдром дефицита внимания, депрессию с суицидальными мыслями, тревогу и аутизм [9].

Изучение патогенеза заболевания, поиск его новых компонентов является актуальной проблемой и позволит повысить эффективность диагностики и лечения атопического дерматита [10]. В последние годы отмечается увеличение роста заболеваемости, увеличение частоты встречаемости дерматоза в детском возрасте, а также рост числа тяжёлых форм и снижение комплаентности, что делает проблему изучения атопического дерматита одной из наиболее актуальных в дерматовенерологии [3, 11, 12, 13].

### Генетические факторы

О значимой роли наследственных факторов в развитии атопического дерматита свидетельствуют также семейные и близнецовые исследования [14]. Молекулярно-генетическим основам развития заболевания посвящено множество исследований [15, 16, 17, 18]. По данным полногеномных исследований (GWAS-каталог, февраль 2020 г.), имеются многочисленные ассоциации полиморфных локусов гена *FLG* (1q21.3) с атопическим дерматитом. Так, однонуклеотидный полиморфизм SNP rs61816761 в позиции 152313385 присутствует с уровнем статистической значимости  $p=8 \times 10^{-46}$  [19].

Гены-кандидаты ассоциированы с нарушением функций иммунной системы, эпидермального барьера и нарушением метаболизма, синтеза структурных белков кожи, что создаёт условия для трансдермального поступления аллергенов, развития сенсibilизации и воспаления вследствие нарушения формирования рогового слоя кожи. Клинические проявления атопического дерматита часто встречаются у детей при моногенных наследственных заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ [8].

Помимо мутаций в гене, кодирующем белок филаггрин, известно множество других мутаций, в частности в генах *SPINK5*, *FLG-2*, *SPRR3*,

*CLDN1* [20]. По мнению Матушевской Е.В. и соавт. (2020), при всех тяжёлых формах атопического дерматита имеются мутации в генах, отвечающих за гомеостаз кожи [21].

Генетическая составляющая этиологии атопического дерматита реализуется посредством экологических факторов. При наличии загрязнения окружающей среды, например, тяжёлыми металлами, в совокупности с дефектом эпидермального барьера наблюдается увеличение заболеваемости, рост количества тяжёлых и осложнённых форм заболевания [22].

Частота встречаемости атопического дерматита у детей в возрасте до года в случае, когда оба родителя страдают аллергией, составляет 82%; в случае, когда один из родителей имеет атопический дерматит, а другой – аллергическое заболевание дыхательной системы, атопический дерматит у детей выявляется в 59% случаев; если один из родителей имеет аллергическое заболевание, то такой показатель составляет 52%; в случае наличия атопического дерматита у родственников первой степени родства этот показатель составляет 42% [3].

Генетическая природа заболевания подтверждается тем, что развитие атопического дерматита происходит в 80% случаев, если больны оба родителя и в 50% случаев при наличии заболевания у одного из родителей. При этом риск в 1,5 раза выше, если заболевание имеется у матери [3, 23].

### Нарушения эпидермального барьера

Следствием описанных выше нарушений является повышенная проницаемость рогового слоя эпидермиса, что определяется интенсивностью десквамации клеток, нарушение липидной мантии (из-за снижения уровня керамидов, холестерина, нарушения синтеза липидов) с последующей дегидратацией вследствие трансэпидермальной потери воды и развития сухости кожи [3, 24, 25]. Отмечается гиперколонизация *Staphylococcus aureus* и *Malassezia furfur*. Также происходит дисбаланс вегетативной нервной системы. Результатом этих нарушений является развитие характерных клинических проявлений заболевания – зуда, высыпаний, психосоматических нарушений. Замыкают порочный круг патогенеза эксфолиации в области элементов сыпи, что приводит к усилению воспаления, более упорному его течению и зуду, который в свою очередь приводит к психоэмоциональному дискомфорту [3, 5, 26, 27].

Зуд способствует нарушению эпидермального барьера, что приводит к трансэпидермальной

потере воды, активизации грибковой и бактериальной флоры, выработке провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая воспалительную реакцию [28, 29]. Патогенез зуда при атопическом дерматите изучен недостаточно. Есть данные о раздражении рецепторов кожи протеазами, нейроактивными пептидами, интерлейкином (ИЛ)-31. ИЛ-31, вырабатываемый Т-хелперами и гранулоцитами, способствует росту нервных волокон в коже, что повышает чувствительность к подпороговым раздражителям, вызывая зуд [30, 31].

Увеличение бактериальной обсеменённости кожи *Staphylococcus aureus* наблюдается и при физиологических состояниях, например, при беременности [32, 33]. Подавлять повышенную колонизацию могут физиологические липиды (в частности, омега 3-6-9) в форме полиненасыщенных жирных кислот. Они необходимы для выработки керамидов и обладают антиоксидантным, антибактериальным и антипролиферативным действием [34].

Нарушение барьерных свойств кожи является ключевым этапом патогенеза атопического дерматита. Значимым нарушением барьерной функции кожи является смещение рН кожи со слабокислых значений 5,4-5,9 до нейтральных показателей или даже щелочных [35]. В регуляции рН участвуют продукты синтеза свободных жирных кислот и обмена натрия. Слабокислый рН кожи требуется для подавления колонизации кожи различными представителями микрофлоры. Повышение рН до нейтральных значений, т.е. при показателях, близких к 7, создаются оптимальные условия для активации калликреина 5 и 7. Сдвиг рН в щелочную сторону способствует нарушению процессов ороговения. Активность сериновых протеаз увеличивается в 2 раза [36, 37]. Учитывая влияние калликреина 5 и 7 в десквамации клеток эпидермиса, увеличение их активности может способствовать нарушению кожного барьера. В роговом слое эпидермиса в биосинтезе липидов принимают участие ферменты  $\beta$ -глюкоцереброзидаза и сфингомиелиназа. Оптимальной для их функционирования является слабокислая среда [21, 38].

С отсутствием структурных и функциональных эпидермальных молекул связаны нарушение эпидермального барьера, активация иммунных и аллергических процессов. Имеется обратная связь между иммунным ответом при атопическом дерматите и нарушением эпидермального барьера [8]. При нарушенной функции кожного барьера увеличивается транскутанная сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам. Такой процесс часто наблюдается на фоне существующей экземы [5].

### Роль внешних воздействий

Среди факторов внешней среды, влияющих на развитие заболевания, можно выделить жёсткость воды, которая определяется концентрацией карбоната кальция. Жёсткость способствует развитию ксероза, что было установлено в исследовании, включавшем 1303 ребёнка в возрасте 3 месяцев, где была показана более высокая частота развития атопического дерматита в группе детей, систематически контактировавших с более жёсткой водой [39].

Роль грудного вскармливания в развитии заболевания остаётся невыясненной. Так, в одном из исследований установлено отсутствие влияния грудного вскармливания на развитие атопического дерматита [40].

Важную роль в развитии атопического дерматита играет климат, питание и уровень индустриализации в сочетании с влиянием генетических и иммунных факторов. От 10 до 40% пациентов имеют IgE-опосредованную сенсibilизацию к пище и аллергенам окружающей среды [8].

### Иммунологические нарушения

Нарушение эпидермального барьера, а также экскориации обеспечивают проникновение микрофлоры, гиперколонизация которой отмечается при атопическом дерматите в более глубокие слои эпидермиса, обуславливая воспалительную реакцию. На первом этапе отмечается активация клеток эпидермиса с последующей выработкой ими медиаторов воспаления, в частности интерлейкинов ИЛ-25, ИЛ-33 и тимического стромального лимфопоэтина [3, 41, 42, 43]. Выработка этих цитокинов приводит к активации иммунных клеток кожи, в частности дендритных клеток, фибробластов и лимфоидных клеток врождённого иммунитета [41, 44]. ИЛ-33 способствует привлечению эозинофилов, усиливая тем самым зуд [45, 46]. Помимо этих цитокинов, на ранних стадиях развития атопического дерматита отмечается продукция таких цитокинов и хемокинов, как ИЛ-1, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18, CXCL8, Flt1 (фактор, стимулирующий ангиогенез), субстанции P, CGRP (кальцитонинподобный белок) [47]. Какого-либо доминирующего компонента врождённой иммунной системы, играющего ключевую роль в развитии атопического дерматита, не установлено. Отмечается синергизм работы цитокинов и хемокинов вследствие повреждения эпидермиса. Активация иммунных клеток при нарушении целостности эпидермиса приводит к привлечению нейтрофилов и эозинофилов, что в свою очередь запускает воспалительную реак-

цию, сопровождаемую отёком и зудом [42, 48]. Из-за постоянного поступления новых патогенов воспалительная реакция хронизируется [21].

Основными факторами активации Th2 выступают ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые стимулируют выработку В-лимфоцитами IgE и привлечение эозинофилов. Эти цитокины синтезируются не только Th2, но и лимфоидными клетками врождённой иммунной системы, что определяет формирование локального адаптивного иммунитета, опосредованного Th2 [3, 49, 50]. Если не происходит восстановления барьерных свойств кожи, то процесс хронизируется. В последние годы установлено участие Th17 и Th22 в патогенезе atopического дерматита [51, 52, 53].

К продукции дендритными клетками эпидермиса посредством активации Th2-лимфоцитов и выработке ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 приводит стимуляция различными аллергенами. Продукция ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к выработке IgE, подавлению экспрессии структурных белков, в частности филаггрина, лорикрина, инволюкрина и десмоглеина, что приводит к нарушению липидного барьера [54]. Помимо этого, ИЛ-13 способствует формированию фиброза и ремоделированию кожи. ИЛ-5 способствует миграции и выживанию эозинофилов. В недавних исследованиях было показано, что ИЛ-4, ИЛ-13 и KIF3A являются основными цитокинами, ассоциированными с Th2-лимфоцитами, запускающими каскад иммунных реакций при atopическом дерматите. Кроме цитокинов, Th2-лимфоцитами опосредуется активация сигнальных и эффекторных путей. Эти пути способны активироваться посредством Th1-, Th17- и Th22-лимфоцитов [55, 56]. Th2- и Th22-лимфоциты более активны на ранних стадиях заболевания, тогда как Th1-путь играет большую роль при хроническом течении [57]. По данным Свечниковой Е.В. и соавт. (2019), воспаление при atopическом дерматите имеет системный характер, проявляющийся как в очагах поражения, так и в участках видимо не изменённой кожи [58].

Установлены различия в течении заболевания при сенсibilизации к различным группам антигенов в разных возрастных группах (у детей до 3 лет и более старшего возраста). Также выявлены различия в течении atopического дерматита при различных уровнях IgE (повышенных показателях и нормальном значении) [3, 59].

**Роль гистамина.** Стимуляция  $H_1$ -гистаминовых рецепторов приводит к увеличению концентрации  $Ca^{2+}$ , цГМФ, NFκB, киназ и протеаз, усиливающих воспаление при atopическом дерматите. В коже повышается количество тучных

клеток, уровень гистамина в плазме, а также его высвобождение из базофилов [60].

*Возможность трансформации в Т-клеточную лимфому кожи.* Было установлено, что atopический дерматит и Т-клеточная лимфома кожи имеют ряд общих иммунологических механизмов, что подтверждается наличием нарушения эпидермального барьера, скоплением CD4+ Т-клеток в эпидермисе, которые экспрессируют CLA и CCR4 [61].

### Роль дефицита цинка

В эпидермисе концентрация цинка намного выше, чем в дерме и гиподерме, что может быть связано с его участием в пролиферации и дифференцировке клеток эпидермиса. Более 1000 ферментативных реакций происходит при участии цинка. Около 10% белков связывается с этим микроэлементом. Нарушение гомеостаза кожи может быть связано со снижением содержания цинка в эпидермисе вследствие дефицита его поступления в организм или из-за генетических нарушений веществ, ответственных за его транспортировку и ферментативные реакции с его участием [62, 63, 64].

В организме цинк транспортируется белком ZIP10. Потеря этого белка вызывает гипоплазию эпидермиса [65]. У пациентов с atopическим дерматитом в очагах поражения отмечается снижение экспрессии гена ZIP10 по сравнению с участками непоражённой кожи. Кроме того, методом иммуногистохимии установлено снижение содержания белка ZIP10 в очагах поражения, что позволяет сделать вывод о влиянии дефицита цинка на кожный процесс [66]. Семейство белков ZIP насчитывает 14 представителей, среди которых ZIP10 экспрессируется в эпидермисе и транспортирует цинк для поддержания функции ряда белков, в том числе факторы транскрипции. Среди этих факторов р63 – основной регулятор формирования эпидермиса. Белок ZIP10 выполняет значимую роль в работе ферментов, поддерживающих эпигенетические механизмы, таких как гистонацетилазотрансферазы. Снижение концентрации ZIP10 приводит к уменьшению выработки гистонацетилазотрансферазы, что нарушает генную регуляцию формирования эпидермального барьера, что в свою очередь также снижает уровень цинка и нарушает целостность эпидермального барьера, замыкая порочный круг патогенеза [21].

Снижение уровня цинка в крови, эритроцитах и волосах пациентов с atopическим дерматитом в сравнении с таковыми показателями у здоровых лиц было показано в 14 исследованиях [67].

## Влияние нарушений микробиома кожи и кишечника

Одним из основных компонентов патогенеза атопического дерматита является нарушение микробиома кожи. Гиперколонизацию *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* и *Candida* отмечают у 80% пациентов. Представители микрофлоры оказывают антигенное воздействие, что ведёт к повреждению эпидермального барьера, развитию воспаления, способствует резистентности к проводимой терапии и более частому развитию тяжёлых форм [3, 68, 69].

В последние годы большое внимание в патогенезе атопического дерматита уделяется микробиому кишечника [70]. Микробиота обладает иммуномодулирующим свойством, что наблюдается не только в кишечнике, но и во всём организме. Представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта препятствуют колонизации патогенных микроорганизмов и способствуют функционированию эпителиоцитов кишечника, обеспечивая барьерные свойства слизистой оболочки.

У больных атопическим дерматитом высокая частота встречаемости дисбактериоза кишечника [71].

Одним из наиболее изученных представителей нормальной микробиоты кишечника является *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Его рецепторы располагаются на поверхности эпителиоцитов и макрофагов и являются рецепторами для TLR2, стимулирующие которых через NFκB приводит к экспрессии ряда провоспалительных цитокинов. Даже обработанные термическим путём LGG способствуют продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 и подавляют продукцию ФНО-α. LGG подавляет экспрессию генов, кодирующих рецептор IgE FCER1, и H<sub>4</sub>-рецептор гистамина, расположенный на тучных клетках. Эти механизмы опосредуют противовоспалительную и противоаллергическую активность LGG [72].

## Заключение

Несмотря на накопленные на сегодняшний день данные многочисленных исследований, посвящённых проблеме атопического дерматита, патогенез заболевания остаётся неизученным. Получение новых данных позволит в перспективе разрабатывать новые подходы к терапии этого мультифакторного дерматоза.

## Литература

1. Мухачева Д.А., Корнишева В.Г., Разнаатовский К.И. и др. Дисбиоз кишечника и оценка качества жизни больных атопическим дерматитом. В книге: XII научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов. Материалы XII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. Общественная организация «Человек и его здоровье». Санкт-Петербургские дерматологические чтения. Санкт-Петербург, 25-27 октября 2018 г. СПб. 2018; 88-90: 2.
2. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л. и др. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. Лечащий врач. 2016; 1: 24-27.
3. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2016.
4. Johnson B.B., Franco A.I., Beck L.A. et al. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019; 12: 181-192.
5. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al; Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(5): 657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
6. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. и др. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестн дерматол венерол*. 2017; (6): 22-33. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33.
7. Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf). Дата доступа – 31.05.2019.
8. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15; 29 (2): 020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
9. Feldman S.R., Cox L.S., Strowd L.C. et al. The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2019 Apr; 12 (2): 83-93.
10. Белоусова И.Э., Матушевская Е.В. Трансформация атопического дерматита в Т-клеточную лимфому кожи: миф или реальность? *Клиническая дерматология и венерология*. 2020; 19 (2): 149-153. doi: 10.17116/klinderma202019021149.
11. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Карамова А.Э. и др. Перспективные направления в терапии атопического дерматита. *Вестн дерматол*. 2017; 5: 32-44. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-34-46.
12. Bissonette R., Papp K.A., Poulin Y. et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase Iia randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016; 175 (5): 902-911.
13. Sidbury R., Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018; 36 (5): 648-652. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.008.
14. Al-Afif K.A.M., Buraik M.A., Buddenkotte J. et al. Understanding the Burden of Atopic Dermatitis in Africa and the Middle East. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019; 9 (2): 223-241. doi: 10.1007/s13555-019-0285-2.
15. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации атопического дерматита в республике Башкортостан. *Медицинская генетика*. 2016; 15 (4): 25-28. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28.

16. Martin M.J., Estravís M., García-Sánchez A. et al. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (4): 442. Published 2020 Apr 18. doi: 10.3390/genes11040442.
17. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y. et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *GENE*. 2016; 591 (1): 85-89.
18. Johansson Å., Rask-Andersen M., Karlsson T. et al. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet*. 2019; 28 (23): 4022-4041. doi: 10.1093/hmg/ddz175.
19. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R. et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet*. 2019; 104 (1): 65-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
20. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51 (3): 315-328.
21. Матушевская Е.В., Владимирова Е.В., Свирщевская Е.В. Атопический дерматит и роль цинка в поддержании барьерных свойств кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020; 19 (3): 297-304. doi: 10.17116/klinderma202019031297.
22. Simon D., Wollenberg A., Renz H. et al. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Arch Allergy Immunol*. 2019; 178: 207-218.
23. Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 1 (48): 8-14.
24. Тлиш М.М., Глузмин М.И., Карташевская М.И. и др. Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016; 2: 96-102.
25. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. Whats new in atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2019; 37 (2): 205-213. doi: 10.1016/j.det.2018.12.007.
26. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H. et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (8): 1234. doi: 10.3390/ijms17081234.
27. Rerknimitr P., Otsuka A., Nakashima C. et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017; 37: 14. doi: 10.1186/s41232-017-0044-7.
28. Nattkemper L.A., Tey H.L., Valdes-Rodriguez R. et al. The Genetics of Chronic Itch: Gene Expression in the Skin of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis with Severe Itch. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (6): 1311-1317.
29. Meng J., Steinhoff M. Molecular mechanisms of pruritus. *Curr Res Transl Med*. 2016; 64 (4): 203-206.
30. Song J, Xian D, Yang L et al. Pruritus: Progress toward pathogenesis and treatment. *BioMed Res Int*. 2018; 4 (11): 1-12.
31. Lee C.H. Immune regulation in pathophysiology and targeted therapy for itch in atopic dermatitis. *Dermatol Sin*. 2016; 34 (1): 1-5.
32. Лоншакова-Медведева А.Ю., Монахов К.Н., Суворов А.Н. и др. Микробиота кожи у беременных, страдающих атопическим дерматитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (2): 222-229.
33. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Невозинская З.А. Специфика ухода за кожей при дерматозах во время беременности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017; 49 (2): 42-44.
34. Quist S.R., Wiswedel I., Doering I. et al. Effects of Topical Tacrolimus and Polyunsaturated Fatty Acids on In vivo Release of Eicosanoids in Atopic Dermatitis During Dermal Microdialysis. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (7): 905-909.
35. Danby S.G., Cork M.J. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 54: 95-107. doi: 10.1159/000489523.
36. Guo C.J., Mack M.R., Oetjen L.K. et al. Kallikrein 7 promotes atopic dermatitis-associated itch independently of skin inflammation. *J Invest Dermatol*. 2019. doi: 10.1016/j.jid.2019.10.022.
37. Kishibe M. Physiological and pathological roles of kallikrein-related peptidases in the epidermis. *J Dermatol Sci*. 2019; 95 (2): 50-55. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.06.007
38. A Global Review on the Risk Factors and Management of Early Atopic Dermatitis in Children Ages 0 to 2 Years Old. *J Drugs Dermatol*. 2019; 18 (10): 1020-1027.
39. Perkin M.R. et al. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (2): 509-516.
40. Gungör D., Nadaud P., LaPergola C.C. et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (7): 772-799. doi: 10.1093/ajcn/nqy283
41. Imai Y., Yasuda K., Nagai M. et al. IL-33-Induced Atopic Dermatitis-Like Inflammation in Mice Is Mediated by Group 2 Innate Lymphoid Cells in Concert with Basophils. *J Invest Dermatol*. 2019; 139 (10): 2185-2194.e3.
42. Walsh C.M., Hill R.Z., Schwendinger-Schreck J. et al. Neutrophils promote CXCR3-dependent itch in the development of atopic dermatitis. *Elife*. 2019; 8. pii: e48448. doi: 10.7554/eLife.48448.
43. Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Yasuie R. et al. Stratum corneum interleukin-33 expressions correlate with the degree of lichenification and pruritus in atopic dermatitis lesions. *Clin Immunol*. 2019; 201: 1-3. doi: 10.1016/j.clim.2019.02.006.
44. Iwamoto K., Nümm T.J., Koch S. et al. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy*. 2018; 73 (11): 2205-2213. doi: 10.1111/all.13460.
45. Angulo E.L., McKernan E.M., Fichtinger P.S. et al. Comparison of IL33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. *PLoS One*. 2019; 14 (9): e0217807.
46. Peng G., Mu Z., Cui L. et al. Anti-IL-33 Antibody Has a Therapeutic Effect in an Atopic Dermatitis Murine Model Induced by 2, 4-Dinitrochlorobenzene. *Inflammation*. 2018; 41 (1): 154-163.
47. Aleer M.A., Jakasa I., Hurault G. et al. Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis. *Br J Dermatol*. 2019; 180 (3): 586-596. doi: 10.1111/bjd.17088.
48. Fujii M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43 (1): 12-19. doi: 10.1248/bpb.b19-00088.
49. Peters N., Peters A.T. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40 (6): 433-436. doi: 10.2500/aap.2019.40.4265.
50. Mashiko S., Mehta H., Bissonnette R. et al. Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2017; 88 (2): 167-174. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.07.003.
51. Weiss D., Schaschinger M., Ristl R. et al. Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis: Down-regulation of Thelper 2/22 expression. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (1): 91-97.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.047.
52. Kamijo H., Miyagaki T., Hayashi Y. et al. Increased IL-26 Expression Promotes T Helper Type 17- and T Helper Type 2-Associated Cytokine Production by Keratinocytes in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.713

53. Chernyshov P.V., Tomas-Aragones L., Manolache L. et al. Quality of life measurement in atopic dermatitis. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Task Force on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 576-593.
54. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2019 Jun 22. doi: 10.1111/all.13954.
55. Kowalska-Oleđzka E., Czarnecka M., Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess.* 2019; 8(1): 126-128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570.
56. David Boothe W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1027: 21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_3.
57. Brunner P.M., Guttman-Yassky E., Leung D.Y. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4S): S65-S76. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.011.
58. Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Ушакова Д.В. и др. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (6): 768-775. doi: 10.17116/klinderma201918061768.
59. Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д. и др. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии. *Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач».* 2019; 5.
60. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Антигистаминные препараты в дерматологической практике. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018; 17 (2): 62-69.
61. Saulite I., Hoetzenecker W., Weidinger S. et al. Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *Biomed Res Int.* 2016; 9717530: 1-15.
62. Ogawa Y., Kawamura T., Shimada S. Zinc and skin biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2016; 611: 113-119. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.003.
63. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S. et al. Zinc and skin disorders. *Nutrients.* 2018; 10 (2): 199. doi: 10.3390/nu10020199.
64. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S. et al. Zinc in Keratinocytes and Langerhans Cells: Relevance to the Epidermal Homeostasis. *J Immunol Res.* 2018; 5404093. doi: 10.1155/2018/5404093.
65. Bin B.H., Bhin J., Takaishi M. et al. Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermal development: Implication of the ZIP10-p63 axis in epithelial homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (46): 12243-12248. doi: 10.1073/pnas.1710726114.
66. Nakajima K., Lee M.G., Bin B.H. et al. Possible involvement of zinc transporter ZIP10 in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2019. doi: 10.1111/1346-8138.15190.
67. Gray N.A., Dhana A., Stein D.J. et al. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33 (6): 1042-1050. doi: 10.1111/jdv.15524.
68. Simpson E.L., Villarreal M., Jepson B. et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (10): 2224- 2233.
69. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40: 84-92.
70. Точилина А.Г., Белова И.В., Соловьева И.В. и др. Формирование микрофлоры кишечника ребенка в онтогенезе и профилактика развития дисбиозов с помощью авторских пробиотиков группы «LB-комплекс». *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 5: 337.
71. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. *Сов. Мед. Педиатрия (Прил.).* 2016; 4: 24-28.
72. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017; 46 (4): 562-576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.

#### Сведения об авторах

Горский Владимир Сергеевич – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва. Тел. 8-920-272-33-38. E-mail: drgorskiy@mail.ru.

Блюмина Валентина Арнольдовна – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва. Тел. 8-926-136-39-24. E-mail: amphitritae@mail.com.

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по дерматовенерологии, объявленном в 2021 году совместно с Обществом теледерматологии