

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КОРРЕЛЯЦИИ СТАДИЙНОСТИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМИ ПРОЦЕССАМИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО И НЕДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Дрожжина М.Б.¹, Сусллова Е.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Киров, Россия

² КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», г. Киров, Россия

Резюме. Атопический дерматит — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи, обусловлено как терминальными дефектами дифференцировки кератиноцитов, так и выраженными иммунными реакциями 2-го типа. Атопический дерматит — достаточно гетерогенное заболевание, в зависимости от возрастного подтипа, вызванное активацией Th2-, Th17/IL-23- и Th1-пути цитокинов. Клинические исследования с применением классической и таргетной терапии помогли выяснить вклад различных иммунных осей в фенотип заболевания.

Представлена современная теория опосредованности активации Th2-реакций за счет врожденных лимфоидных клеток 2-й группы. Описаны корреляции иммунного ответа при острых (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, CCL18, IL-22, белки S100A) и хронических (IFN γ , CXCL9 и CXCL10) проявлениях атопического дерматита. Обсуждается теория взаимосвязи клинических проявлений и сверхэкспрессии ряда цитокинов (IL-4, IL-13). Показана корреляция фенотипа периферической крови при атопическом дерматите раннего детского возраста и у взрослых пациентов с выработкой отдельных сывороточных биомаркеров. В дополнение к избыточной выработке Th17, раннее начало атопического дерматита у детей коррелировало с повышенными уровнями антимикробных пептидов, что может служить сигнальным маркером, запускающим заболевание. В статье даны сведения о взаимосвязи атопического дерматита с другими системными неаллергическими процессами и заболеваниями (псориаз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение). Несмотря на разную полярность Т-клеток при атопическом дерматите и псориазе и разные группы вырабатываемых цитокинов при данных заболеваниях (псориаз в значительной степени обусловлен Th17 и связанной с ними активацией IL-17, атопический дерматит — следствие доминирования Th2, и связанной с ними избыточной

Адрес для переписки:

Дрожжина Марианна Борисовна
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.
Тел.: 8 (912) 827-62-52.
E-mail: drozhdina@yandex.ru

Address for correspondence:

Drozhdina Marianna B.
Kirov State Medical University
610998, Russian Federation, Kirov, K. Marx str., 112
Phone: 7 (912) 827-62-52.
E-mail: drozhdina@yandex.ru

Образец цитирования:

М.Б. Дрожжина, Е.В. Сусллова «Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стадийности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 237-244. doi: 10.15789/1563-0625-IRI-2138
© Дрожжина М.Б., Сусллова Е.В., 2021

For citation:

M.B. Drozhdina, E.V. Suslova "Immune response in atopic dermatitis: main pathogenetic mechanisms and stage-dependent correlations with age in regard to dermatological and non-dermatological systemic processes", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 237-244.
doi: 10.15789/1563-0625-IRI-2138
DOI: 10.15789/1563-0625-IRI-2138

продукцией IL-4 и IL-13), оба заболевания демонстрируют активацию Th1 и Th2 с повышением продукции интерферона- γ и IL-22 соответственно. В статье также описана интересная гипотеза влияния белка TWEAK на течение atopического дерматита и псориаза. Кератиноциты и фибробласты кожи в ответ на повышенную активность TWEAK производят ряд хемоаттрактивных и провоспалительных факторов, обычно встречающихся при atopическом дерматите и псориазе, в частности IL-13 и IL-17. Изолированно TWEAK не является этиологическим фактором atopического дерматита или псориаза, но он вызывает продукцию хемокинов, которые способствуют хемотаксису патогенных воспалительных клеток в кожу. При дальнейшем изучении данного патогенетического фактора станет возможным синтезировать новый таргетный препарат для лечения atopического дерматита и псориаза.

Ключевые слова: atopический дерматит, цитокины, IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, CCL18, IL-22, S100A, IFN γ , CXCL9, CXCL10, псориаз, белок TWEAK

IMMUNE RESPONSE IN ATOPIC DERMATITIS: MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS AND STAGE-DEPENDENT CORRELATIONS WITH AGE IN REGARD TO DERMATOLOGICAL AND NON-DERMATOLOGICAL SYSTEMIC PROCESSES

Drozhkina M.B.^a, Suslova E.V.^b

^a Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

^b Pediatric Clinical Consultative and Diagnostic Center of the Kirov Region, Kirov, Russian Federation

Abstract. Atopic dermatitis is one of the most common chronic inflammatory skin diseases caused by both terminal defects in keratinocyte differentiation, and pronounced type 2 immune responses. Atopic dermatitis is a fairly heterogenous disease, depending on the age subtype caused by activation of the Th2, Th17/IL-23 and Th1 cytokine pathway. Clinical studies using classical and targeted therapies have helped to determine contribution of various immune axes to the disease phenotype.

We present the modern activation theory mediated by Th2 reactions, due to congenital lymphoid cells of the 2nd group. Correlations between immune response in acute (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, CCL18, IL-22, S100A proteins) and chronic (IFN γ , CXCL9, and CXCL10) manifestations of atopic dermatitis are described. The theory of relationship between clinical manifestations and overexpression of some cytokines (IL-4, IL-13) is discussed. The correlation was shown between peripheral blood phenotype in atopic dermatitis of early childhood and in adult patients and individual production of serum biomarkers. In addition to excess Th17 production, early onset of atopic dermatitis in children correlated with elevated levels of antimicrobial peptides, which may serve as a signaling marker that triggers the disease. The article provides information about relationship between atopic dermatitis and other systemic non-allergic processes and diseases (psoriasis, atherosclerosis, cardiovascular diseases, obesity). Despite different polarity of T cells in atopic dermatitis and psoriasis, and different groups of cytokines produced in these diseases. Psoriasis is most of all due to Th17 associated with activation of IL-17, whereas atopic dermatitis is a consequence of Th2 dominance and associated excessive production of IL-4 and IL-13. The both diseases show activation of Th1 and Th2 with increased production of interferon- γ and IL-22, respectively. The article also concerns an interesting hypothesis on effects of the TWEAK protein upon clinical course of atopic dermatitis and psoriasis. In response to increased TWEAK activity, keratinocytes and skin fibroblasts produce a number of chemoattractant and pro-inflammatory factors commonly found in atopic dermatitis and psoriasis, in particular IL-13 and IL-17. TWEAK is not a single etiological factor for atopic dermatitis or psoriasis, but it causes the production of chemokines that promote chemotaxis of pathogenic inflammatory cells into the skin. With further studies of this pathogenetic factor, it will be possible to synthesize a new targeted drug for the treatment of atopic dermatitis and psoriasis.

Keywords: atopic dermatitis, cytokines, IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31, CCL18, IL-22, S100A, IFN γ , CXCL9, CXCL10, psoriasis, TWEAK protein

Введение

Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное в человеческой популяции генетически детерминированное хроническое воспалительное заболевание кожи, обусловленное иммунологическими механизмами и триггерными экспосом-факторами. Распространенность заболевания достигает 7% у взрослых и 25% у детей [14, 18, 46], что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенетических корреляций с целью оптимизирования имеющихся терапевтических методик.

Участие системы иммунитета и изученные корреляции развития различных форм атопического дерматита в зависимости от активации различных звеньев иммунной системы.

Известно, что АД является заболеванием с Т-клеточной опосредованностью. Атопический дерматит ассоциируется с активацией различных подклассов Т-клеток [19]. При данном заболевании преимущественно активируется иммунный ответ Т-хелперов 2-го типа. Несмотря на то, что, как в пораженной, так и в интактной коже пациентов с АД, отмечается повышенная экспрессия Th2 [33], иммунный ответ посредством активации Th22, Th17/IL-23 и Th1-цитокинов, вероятно, также играет важную роль в патогенезе заболевания, особенно при некоторых разновидностях АД [47].

Острые проявления АД характеризуются выраженным повышением ответа Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и CCL18) и Th22 (IL-22 и белки S100A). В ряде исследований было продемонстрировано, что эти медиаторы снижают регуляцию генов терминальной дифференцировки и продуктов плотного соединения, таких как клаудины, способствуя дефекту кожного барьера у пациентов с АД [2, 9, 11, 16, 26, 38]. Врожденные лимфоидные клетки 2-й группы также могут продуцировать Th2-цитокины. Несмотря на то, что данная разновидность иммунных клеток присутствует в очагах поражения на гораздо более низких уровнях, чем Т-клетки, тем не менее повышенный уровень врожденных лимфоидных клеток 2-й группы был выявлен в очагах АД по сравнению со здоровой кожей пациентов контрольной группы [4, 5]. Не исключено, что, возможно, врожденные лимфоидные клетки 2-й группы способствуют Th2-реакциям [5, 17].

Ответы Th2 и Th22 усиливаются и при хронических проявлениях АД, но с параллельной активацией оси Th1 (IFN γ , CXCL9 и CXCL10) [45].

IL-22 также был идентифицирован как ключевой медиатор эпидермальной гиперплазии при хронических проявлениях АД [29]. Повышенный уровень IL-31, цитокина, непосредственно связанного с зудом, коррелирует со степенью тяжести заболевания [40].

Многочисленные исследования показали, что в патогенезе АД среди всех иммунных медиаторов Th2 IL-4 и IL-13 играют ключевую роль, именно с их полиморфизмом связана клиническая картина заболевания [20, 32, 37, 39], что было подтверждено и в исследованиях на животных, когда экземоподобные реакции были индуцированы у трансгенных мышей со сверхэкспрессией этих цитокинов [6, 50]. Кератиноциты, дифференцированные в присутствии IL-4 и IL-13, показали значительно сниженную экспрессию гена филагрина (FLG), даже у пациентов без мутаций FLG [22]. Помимо филагрина в пораженной коже пациентов с АД под воздействием IL-4 и IL-13 подавляется выработка и других белковых субстанций, например лорикрина — главного белкового компонента клеточной оболочки терминальных кератиноцитов, а также инволюкрина — белка, защищающего плазмолемму эпидермальных кератиноцитов от воздействия гидролитических ферментов. Все эти факторы приводят к нарушению кожного барьера [26]. Скомпрометированный кожный барьер способствует проникновению бактерий и аллергенов в кожу, что приводит к вторичным инфекциям кожи и сенсибилизации аллергенами. Помимо вышеперечисленных свойств IL-4 и IL-13 активно ингибируют выработку в коже антимикробных пептидов (AMP), в результате чего формируются предрасполагающие условия для проникновения в кожу пациентов с атопическим дерматитом *Staphylococcus aureus*, усугубляется воспалительная реакция и снижаются барьерные функции кожи [27, 35].

Несмотря на то, что АД обычно начинается в раннем детстве, в большинстве исследований по атопическому дерматиту изучаются только взрослые пациенты. Тем не менее всем известны возрастные корреляции клинических проявлений АД. В младенческом периоде преобладают экссудативные явления, проявления заболевания локализуются чаще на открытых участках кожных покровов, разгибательной поверхности конечностей. В детском возрастном периоде острые воспалительные явления и экссудация менее выражены, процесс носит характер хронического воспаления. Высыпания локализуются большей частью в области сгибательной поверхности

локтевых, коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, на задней поверхности шеи, в заушной области. У подростков и взрослых преобладают явления инфильтрации с лихенификацией, эритема застойного характера. Высыпания носят генерализованный характер, не приуроченный к конкретным зонам конечностей или других участков кожных покровов [30]. Помимо вышеперечисленных клинических различий возрастных форм заболевания, у пациентов с АД различаются сывороточные биомаркеры и микробиом кожи. Большинство исследований периферической крови у детей с АД [1, 13, 25, 28, 48] демонстрируют, что активность заболевания коррелирует с несколькими сывороточными биомаркерами: IL-31, CCL17, CCL22, CCL27, эозинофилами и IgE и ограниченным набором маркеров Th2/Th1 с использованием экспрессии мРНК [7, 36]. Фенотип периферической крови при атопическом дерматите раннего детского возраста характеризовался только экспансией Th2 без других подгрупп Т-клеток [12]. Напротив, кровь взрослых пациентов с АД демонстрирует увеличение уровня Th22, что, возможно, отражает постоянную иммунную стимуляцию на протяжении продолжительного времени [12].

Исследуя кожный иммунитет пациентов с АД, были выявлены различия между иммунными профилями кожи младенцев и взрослых [15]. Как у детей с ранним дебютом заболевания, так и у взрослых с АД наблюдается сильная активация Th2, однако при поражениях кожи у младенцев с АД усиливается врожденное и связанное с IL-17 воспаление. Эта двойная активация ответов Th2 и Th17 может быть объяснена выраженным повышением уровня IL-19 — цитокина, который может быть индуцирован как IL-17, так и IL-4/IL-13 и который, как было показано, усиливает влияние IL-17 на кератиноциты [10]. В дополнение к избыточной выработке Th17, раннее начало АД у детей коррелировало с повышенными уровнями антимикробных пептидов (AMP) [10]. Это повышение уровней AMP может служить сигнальным маркером, запускающим заболевание [23, 27]. Тем не менее на коже у здоровых детей контрольной группы также наблюдалось повышение уровня медиаторов, ассоциированных с Th17 и Th22, включая AMP [34, 43], что, возможно, связано с необходимостью кожи новорожденного бороться с инфекциями, когда иммунная система кожи еще недостаточно развита. Таким образом, патогенная роль этих иммунных

осей у детей еще должна быть оценена посредством клинических исследований.

Патогенетическая взаимосвязь атопического дерматита и других системных процессов

В последнее время появилось много сведений, что АД напрямую связан с другими системными неаллергическими процессами и заболеваниями. В первую очередь это касается метаболического синдрома [8, 42, 49] и сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Хроническое воспаление ускоряет атеросклероз, вызванный повторяющимся повреждением сосудов при любом системном воспалительном процессе [24]. Считается, что повышенные уровни TNF α , IL-17 и IL-22 способствуют увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническим бляшечным псориазом и еще с рядом других хронических воспалительных заболеваний кожи [31]. Эти цитокины также активируются в коже пациентов с АД, что в комплексе с усилением активности ряда циркулирующих Т-клеток может опосредованно вызывать повреждение эндотелия у этой популяции пациентов. Данные *in vitro* предполагают, что IL-17 действительно может способствовать провоспалительным изменениям в эндотелиальных клетках и ингибирование IL-17 в мышинной модели атеросклероза значительно уменьшает заболевание [21].

Говоря о взаимосвязи псориаза и атопического дерматита, необходимо отметить, что эти патологические процессы являются распространенными Т-клеточными воспалительными заболеваниями кожи. Эти заболевания сходны в том, что эпидермальные кератиноциты реагируют на цитокины, вырабатываемые Т-клетками, которые способны изменять рост и дифференцировку эпителиоцитов, составляя основную часть общего фенотипа заболевания. При изучении атопического дерматита и псориаза у пациентов в европейско-американской популяции, эти два заболевания демонстрируют разную полярность Т-клеток и разные группы вырабатываемых цитокинов. Псориаз является заболеванием, в значительной степени обусловленным Th17 и связанной с ним активацией IL-17, в то время как атопический дерматит является следствием доминирования Th2 и связанной с ним избыточной продукцией IL-4 и IL-13. В то же время оба заболевания демонстрируют активацию Th1 и Th22 с повышением продукции интерферона- γ и IL-22 соответственно. В 70% случаев атопического дерматита наблюдается гиперпродукция IgE, сопровождающаяся аллергией или бронхиальной астмой, что, по всей

вероятности, вызвано активацией Th2, которых, как правило, не хватает при псориазе. Псориаз и atopический дерматит безусловно рассматриваются как отдельные заболевания с различными клиническими, тканевыми и молекулярными фенотипами, но эта точка зрения не учитывает различные подтипы АД, включая врожденный, азиатский и педиатрический АД, которые имеют выраженный IL-17 компонент, а также некоторые схожие паттерны гистологических особенностей тканей. Следовательно, при рассмотрении диапазона различных фенотипов АД можно сделать вывод, что псориаз и АД у некоторых групп пациентов создают перекрывающиеся иммуно-гистопатологические характеристики этих двух заболеваний. Проведенные в 2017 году исследования Института аллергии и иммунологии в Ла Джолла (La Jolla) выявили общий фактор, ведущий к воспалению в коже как при АД, так и при псориазе. У пациентов, страдавших АД, и у пациентов с псориазом было выявлено единое выраженное повышение белка из семейства фактора некроза опухоли (TNF) – TWEAK, который, как выяснилось, вызывает провоспалительные сигналы, приводящие к накоплению иммунных клеток в коже [3, 41]. Изучая молекулу TWEAK и ее рецептор Fn14, было доказано, что они участвуют в развитии нескольких заболеваний: воспалительных заболеваний кишечника, артрита и волчаночноподобного нефрита. TWEAK и его рецептор Fn14 – молекулярные регуляторы ответной реакции тканей при повреждениях. Кератиноциты и фибробласты кожи в ответ на по-

вышенную активность TWEAK производят ряд хемоаттрактивных и провоспалительных факторов, обычно встречающихся при atopическом дерматите и псориазе, в частности IL-13 и IL-17. Изолированно TWEAK не является этиологическим фактором atopического дерматита или псориаза, но он вызывает продукцию хемокинов, которые способствуют хемотаксису патогенных воспалительных клеток в коже [41]. В настоящее время ведутся исследования по синтезированию таргетного биопрепарата, подавляющего выработку TWEAK, что позволит в достаточной степени контролировать воспаление кожи, чтобы устранить симптомы и улучшить качество жизни пациентов с АД и псориазом.

Заключение

Улучшение понимания патофизиологии АД и его взаимосвязи с другими дерматологическими и недерматологическими системными заболеваниями является актуальнейшим направлением научных исследований и позволяет найти ответы в применении таргетных препаратов, направленных на коррекцию или устранение конкретных составляющих или звеньев патогенеза. Генетическое, молекулярное и клиническое фенотипирование пациентов позволяет понять, какие патологические механизмы наиболее актуальны у конкретного пациента, что даст возможность применить персонализированную медицину для лечения пациентов с atopическим дерматитом и сопутствующими заболеваниями.

Список литературы / References

1. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Atopический дерматит. Киров, 2018. 136 с. [Drozhhdina M.B., Koshkin S.V. Atopic dermatitis]. Kirov, 2018. 136 p.
2. Дрождина М.Б., Суслова Е.В. Новейшие клиничко-эпидемиологические данные, влияние экспозома и патогенетических факторов на развитие atopического дерматита. Доказательные методы терапии atopического дерматита в современных условиях // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2021. Т. 1, № 1. С. 102-112. [Drozhhdina M.B., Suslova E.V. The latest clinical and epidemiological data, the influence of exposome and pathogenetic factors on the development of atopic dermatitis. Evidence-based methods of therapy the atopic dermatitis in modern stage. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2021, Vol. 1, no. 1, pp. 102-112.]
3. Кошкин С.В., Дрождина М.Б. Atopический дерматит: руководство. Москва, 2019. 112 с. [Koshkin S.V., Drozhhdina M.B. Atopic dermatitis: the manual]. Moscow, 2019. 112 p.
4. Bonefeld C.M., Geisler C. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin. *Immunol. Lett.*, 2016, Vol. 179, pp. 25-28.
5. Bruggen M.C., Bauer W.M., Reininger B., Clim E., Captarencu C., Steiner G.E. et al. *In situ* mapping of innate lymphoid cells in human skin: evidence for remarkable differences between normal and inflamed skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, no. 12, pp. 2396-2405.

6. Chen L., Overbergh L., Mathieu C., Chan L.S. The development of atopic dermatitis is independent of immunoglobulin E up-regulation in the K14-IL-4 SKH1 transgenic mouse model. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, Vol. 38, no. 8, pp. 1367-1380.
7. Czarnowicki T., Esaki H., Gonzalez J., Malajian D., Shemer A., Noda S. et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH22/TC22 cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 4, pp. 941-951.e3.
8. Czarnowicki T., Malajian D., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Gonzalez J., Suarez-Farinas M. et al. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 1, pp. 208-211.
9. Danso M.O., van Drongelen V., Mulder, A., van Esch J., Scott H., van Smeden J. et al. TNF-alpha and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, no. 7, pp. 1941-1950.
10. Dorschner R.A., Lin K.H., Murakami M., Gallo R.L. Neonatal skin in mice and humans expresses increased levels of antimicrobial peptides: innate immunity during development of the adaptive response. *Pediatr. Res.*, 2003, Vol. 53, no. 4, pp. 566-572.
11. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, no. 2, pp. 350-358.e1.
12. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y., Czarnowicki T., Huynh T., Tran G. et al. Early onset pediatric atopic dermatitis is Th2, but also Th17 polarized in skin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, no. 6, pp. 1639-1651.
13. Ezzat M.H., Hasan Z.E., Shaheen K.Y. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011, Vol. 25, no. 3, pp. 334-339.
14. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014, Vol. 69, pp. 3-16.
15. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., Facchinetti V. et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 9, pp. 1983-1994.
16. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Selvakumar T.A., McPherson T., Taylor S. et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp. Dermatol.*, 2012, Vol. 21, no. 2, pp. 104-110.
17. Halim T.Y., Steer C.A., Matha L., Gold M.J., Martinez-Gonzalez I., McNagny K.M. et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 3, pp. 425-435.
18. Hanifin J.M., Reed M.L., Eczema prevalence impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*, 2007, Vol. 18, no. 2, pp. 82-91.
19. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.*, 2015, Vol. 64, pp. 66-73.
20. He J.Q., Chan-Yeung M., Becker A.B., Dimich-Ward H., Ferguson A.C., Manfreda J. et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun.*, 2003, Vol. 4, no. 5, pp. 385-389.
21. Heil P.M., Maurer D., Klein B., Hultsch T., Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J. Dtsch Dermatol. Ges.*, 2010, Vol. 8, no. 12, pp. 990-998.
22. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Boguniewicz M., De Benedetto A. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 120, no. 1, pp. 150-155.
23. Iram N., Mildner M., Prior M., Petzelbauer P., Fiala C., Hacker S. et al. Age-related changes in expression and function of Toll-like receptors in human skin. *Development*, 2012, Vol. 139, pp. 4210-4219.
24. Kanda N., Watanabe S. Increased serum human beta-defensin-2 levels in atopic dermatitis: relationship to IL-22 and oncostatin M. *Immunobiology*, 2012, Vol. 217, no. 4, pp. 436-445.
25. Kawamoto N., Kaneko H., Takemura M., Seishima M., Sakurai S., Fukao T. et al. Age-related changes in intracellular cytokine profiles and Th2 dominance in allergic children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2006, Vol. 17, no. 2, pp. 125-133.
26. Kim B.E., Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 126, no. 3, pp. 332-337.

27. Kim J., Kim B.E., Lee J., Han Y., Jun H.Y., Kim H. et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 137, no. 4, pp. 1282-1285. e1-4.
28. La Grutta S., Richiusa P., Pizzolanti G., Mattina A., Pajno G.B., Citarrella R. et al. CD4(+) IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy*, 2005, Vol. 60, no. 3, pp. 391-395.
29. Lee C.H., Yu H.S. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.*, 2011, Vol. 41, pp. 136-148.
30. Lehmann H.S., Heaton T., Mallon D., Holt P.G. Staphylococcal enterotoxin-B-mediated stimulation of interleukin-13 production as a potential aetiologic factor in eczema in infants. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2004, Vol. 135, no. 4, pp. 306-312.
31. Leonardi S., Cuppari C., Manti S., Filippelli M., Parisi G.F., Borgia F. et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS): association with clinical severity and phenotype. *Allergy Asthma Proc.*, 2015, Vol. 36, no. 1, pp. 74-81.
32. Lesiak A., Kuna P., Zakrzewski M., van Geel M., Bladergroen R.S., Przybylowska K. et al. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.*, 2011, Vol. 20, no. 6, pp. 491-495.
33. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 4, pp. 769-779.
34. Margolis J.S., Abuabara K., Bilker W., Hoffstad O., Margolis D.J. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.*, 2014, Vol. 150, no. 6, pp. 593-600.
35. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., Chan S.M., Munoz-Planillo R., Hasegawa M. et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 2013, Vol. 503, no. 7476, pp. 397-401.
36. Nakazato J., Kishida M., Kuroiwa R., Fujiwara J., Shimoda M., Shinomiya N. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 19, no. 7, pp. 605-613.
37. Namkung J.H., Lee J.E., Kim E., Kim H.J., Seo E.Y., Jang H.Y. et al. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population. *Exp. Dermatol.*, 2011, Vol. 20, no. 11, pp. 915-919.
38. Nomura T., Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, Iss. 6, pp. 1548-1555.
39. Novak N., Kruse S., Kraft S., Geiger E., Kluken H., Fimmers R. et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, Vol. 119, no. 4, pp. 870-875.
40. Oliva M., Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. The 'omics' revolution: redefining the understanding and treatment of allergic skin diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 469-476.
41. Sidler D., Wu P., Herro R., Claus M., Wolf D., Kawakami Y. et al. TWEAK mediates inflammation in experimental atopic dermatitis and psoriasis. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, 15395. doi: 10.1038/NCOMMS15395.
42. Silverberg J.I., Simpson, E.L. Association between obesity and eczema prevalence, severity and poorer health in US adolescents. *Dermatitis*, 2014, Vol. 25, pp. 172-181.
43. Silverberg J.I. Persistence of childhood eczema into adulthood. *JAMA Dermatol.*, 2014, Vol. 150, no. 6, pp. 591-592.
44. Silverberg J.I., Becker L., Kwasny M., Menter A., Cordoro K.M., Paller A.S. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.*, 2015, Vol. 151, no. 2, pp. 144-152.
45. Szegedi K., Kremer A.E., Kezic S., Teunissen M.B., Bos J.D., Luiten R.M. et al. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp. Dermatol.*, 2012, Vol. 21, no. 6, pp. 431-436.
46. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016, Vol. 387, no. 10023, pp. 1109-1122.
47. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 138, no. 2, pp. 336-349.
48. Wu K.G., Li T.H., Chen C.J., Cheng H.I., Wang T.Y. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2011, Vol. 24, no. 1, pp. 15-23.

49. Zhang A., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2015, Vol. 72, no. 4, pp. 606-616.
50. Zheng T., Oh M.H., Oh S.Y., Schroeder J.T., Glick A.B., Zhu, Z. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J. Invest. Dermatol.*, 2009, Vol. 129, no. 3, pp. 742-751.

Авторы:

Дрождина М.Б. — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Киров, Россия

Сулова Е.В. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр», г. Киров, Россия

Authors:

Drozhkina M.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Suslova E.V., PhD (Medicine), Doctor for Ultrasound Diagnostics, Pediatric Clinical Consultative and Diagnostic Center of the Kirov Region, Kirov, Russian Federation

Поступила 07.10.2020
Принята к печати 09.01.2021

Received 07.10.2020
Accepted 09.01.2021