

## Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

статья поступила 26.05.2021 г.



**А.В. Жестков, О.О. Побежимова**

*ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия*

Атопический дерматит (АтД) это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое обычно начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом. Заболевание обусловлено генетически и является хроническим. АтД — одно из самых распространенных кожных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов.

В последние годы наблюдается прирост заболеваемости АтД во всем мире. Заболевание чаще встречается в крупных городах (реже в сельской местности).

АтД существенно снижает качество жизни детей, вызывая психологический дискомфорт и нарушая их социальную адаптацию. АтД у детей является фактором риска «атопического марша» — дальнейшего последовательного развития других аллергических заболеваний: аллергического ринита, поллиноза, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы. У детей с иммунодефицитом АтД может осложняться присоединением вторичной инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой). Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АтД особую актуальность. Главная роль в патогенезе АтД принадлежит клеткам иммунной системы.

Цель данной статьи: систематизировать имеющуюся на сегодняшний день информацию об иммунопатогенезе АтД.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, иммунопатогенез, клетки иммунной системы, цитокины.

**Для цитирования:** Жестков АВ, Побежимова ОО. Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 27–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

## The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

**A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova**

*Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia*

Atopic dermatitis (AtD) is the earliest and most frequent manifestation of the body's hypersensitivity reaction to environmental allergens. Often manifested in severe form, affecting the skin, can occur in early infancy, childhood. The disease is genetically determined and is chronic. AtD is one of the most common skin diseases (from 20 to 40% in the structure of skin diseases), which occurs in all countries in people of both sexes. In recent years, there has been an increase in the incidence of AtD throughout the world. The disease is more common in highly developed countries and cities (less commonly in rural areas).

AtD significantly reduces the quality of life of children, causing psychological discomfort and disrupting their social adaptation. AtD in children is a risk factor for the «atopic march» — the further sequential development of other allergic diseases: allergic rhinitis, pollinosis, allergic conjunctivitis, bronchial asthma. With a reduced immune response of the body, AtD in children can be complicated by the addition of a secondary infection (bacterial, viral, fungal). Such a high incidence rate, a debut in early childhood, a frequently recurring course of the pathological process, and a tendency towards an increase in the forms of the disease resistant to traditional therapy make the details of the pathogenesis of AtD particularly relevant. One of the main roles in the pathogenesis of AtD belongs to the cells of the immune system.

### Для корреспонденции:

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ»

ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

Адрес: Россия, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru

### For correspondence:

Olga O. Pobezhimova, graduate student of Department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology, Samara State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

Address: 18, Gagarina Str., 443079, Samara, Russia

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru



The purpose of this article: to systematize the information available today on the immunopathogenesis of atopic dermatitis.

**Key words:** atopic dermatitis, immunopathogenesis, immunocytes, cytokines.

**For citation:** Zhestkov AV, Pobezhimova OO. The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 27–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия резко возросла заболеваемость кожными болезнями среди детского населения. Первые признаки заболевания могут наблюдаться уже в течение первых нескольких месяцев жизни, и почти у 60% пациентов заболевание проявляется к первому году жизни. Остальная треть детей заболевает в возрасте от года до 5 лет [1]. Возникновение АТД у детей обусловлено комплексным взаимодействием многочисленных различных факторов, одними из которых являются: окружающая среда, генетическая предрасположенность к атопии, дефект эпидермального барьера, продукция цитокинов и многие другие. АТД кожи обычно возникает у детей с наследственной склонностью к развитию аллергических реакций. Доказано, что риск развития АТД у детей составляет 75–80% при наличии гиперчувствительности у обоих родителей и 40–50% при атопии у одного из родителей [2]. С кожными заболеваниями приходится сталкиваться врачам всех клинических специальностей. Необходимо учитывать, что кожные проявления нередко служат отражением нарушения работы внутренних органов, центральной нервной, эндокринной, иммунной систем, нарушений адаптационных механизмов организма [3]. АТД — мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [4]. К более частому развитию АТД у детей приводит гипоксия плода, перенесенная во внутриутробный период или во время родов [5]. В первые месяцы жизни ребенка симптомы АТД могут быть вызваны пищевой аллергией и частыми инфекционно-вирусными заболеваниями. АТД чаще возникает у детей с гастритом, энтероколитом, дисбактериозом, гельминтозами [6].

АТД — одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов. Заболеваемость АТД за послед-

ние 16 лет возросла в 2,1 раза [7]. Распространенность АТД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 1–3%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году в Российской Федерации заболеваемость АТД составила 230,2 случая на 100000 населения, а распространенность — 443,3 случая на 100000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АТД составила 983,5 случая на 100000 соответствующего населения, а распространенность — 1709,7 случая на 100000 всего населения. Заболеваемость АТД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100000 соответствующего населения, распространенность — 1148,3 случая на 100000 соответствующего населения.

АТД развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей, когда болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в 1,5 раза, если больна мать [8]. У 20–43% детей с АТД в последующем развивается бронхиальная астма и вдвое чаще — аллергический ринит [9].

Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АТД особую актуальность. Патогенез АТД не выяснен до конца, предположительно, инициаторами воспалительного каскада являются несколько факторов [10].

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

На фоне нейроэндокринных расстройств, при патологическом состоянии калликреин-кининовой системы, нарушении продукции и механизма катехоламинов, изменении функции и синтеза защитных антител особенно изменяется функция Т-супрессоров. Эти клетки, регулируя функцию В-лимфоцитов, ингибируют гиперпродукцию IgE. Основную часть IgE составляют реакины (IgE-

АТ), которым отводится ведущая роль в развитии АтД. Одновременное изменение активности Т- и В-лимфоцитов у больных АтД трактуется как изменение гомеостатического контроля на нескольких уровнях саморегуляции — молекулярном, клеточном, центральном [11].

По мнению Р.М. Хаитова, патогенез АтД многокомпонентный, хотя главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. В основе лежит хроническое аллергическое воспаление кожи. Пусковой механизм иммунного ответа при АтД — взаимодействие аллергенов с IgE-антителами на поверхности тучных клеток и базофилов. Помимо пищевых и аэроаллергенов, среди которых наибольшее значение имеют клещи домашней пыли, IgE-ответ могут инициировать суперантигены *Staphylococcus aureus*, а также грибы *Malassezia* и *Candida spp.* и аутоантигены. Ведущий иммунопатологический механизм развития атопического дерматита состоит в двухфазном изменении соотношения лимфоцитов Th1/Th2. В острую фазу происходит активация Th2-клеток, приводящая к образованию большого количества IgE-антител. Хроническая фаза заболевания характеризуется преобладанием Th1-ответа. Важную роль в развитии АтД отводят дефекту врожденного иммунного ответа, в частности нарушению функции эпидермального барьера, синтеза противомикробных пептидов, а также миграции нейтрофилов. В развитии хронического воспаления принимает участие IgE-аутореактивность, т.е. IgE-ответ против белков собственных тканей [12].

В соответствии с мнением ученых М. Boguniewicz и D.Y.M. Leung с соавт. (2011) — воспаление кожи при АтД сопровождается локальной экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 (IL-1) из резидентных клеток (кератиноцитов, тучных клеток, дендритных клеток), связывают рецепторы на сосудистом эндотелии и активируют клеточные сигнальные пути, что приводит к индукции молекул адгезии клеток сосудистого эндотелия. Эти явления инициируют процесс связывания, активации, адгезии к сосудистому эндотелию, за которым следует экстравазация воспалительных клеток в кожу. После инфильтрации воспалительных клеток в кожу, они реагируют на

хемотаксические градиенты, которые поступают из участков травмы или инфекции [13].

Дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом: они осуществляют индукцию и регуляцию адаптивного иммунитета против микробных антигенов, обеспечивают активацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток в процессе иммунного ответа. Выделяют три линии дендритных клеток: миелоидные, плазматоцитоподобные клетки и клетки Лангерганса. По своей функциональной направленности миелоидные дендритные клетки сходны с макрофагами. Предшественниками дендритных клеток являются моноциты. Созревание дендритных клеток индуцируется взаимодействием на их поверхности Toll-рецепторов с микробными лигандами. Миелоидные дендритные клетки способны эффективно презентировать антиген и повышать синтез IL-12, вызывающего преобладание Th1-клеточного ответа [14].

Плазматоцитоподобные дендритные клетки продуцируют интерферон- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Эти клетки снижают продукцию IL-1 и способствуют развитию Th2-иммунного ответа.

Клетки Лангерганса составляют 2–4% от всех эпидермальных клеток, они поглощают проникающие через кожу аллергены и инициируют развитие АтД. На их мембранах обнаруживаются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для IgE. После проникновения аллергенов через кожу происходит связывание их со специфическими IgE-рецепторами клеток Лангерганса, что приводит к активации этих клеток, при этом активация их сопровождается последующей эпикутанной сенсибилизацией.

Кератиноциты способны синтезировать и секретировать различные соединения, участвующие в реализации иммунного ответа. При воздействии аллергена эти клетки продуцируют IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), нейропептиды, простагландин E2 и D2 (PGE2 и PGD2). Кератиноциты могут осуществлять презентацию антигена Т-лимфоцитам [15].

Дендритные клетки, клетки Лангерганса являются основными антигенпрезентирующими клетками. Макрофаги и тучные клетки также обладают антигенпрезентирующей активностью. На поверхности дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток происходит образование рецепто-

ров и среди них — таких, как Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), лептины типа С, Nod-подобные рецепторы (Nod-like receptor, NLR), пептидогликанраспознающие протеины, а также молекулы адгезии. Взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами вызывает активацию клеток и последующий синтез цитокинов. Под воздействием цитокинов, активированных дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов стромальные клетки приобретают способность вызывать эндоцитоз патогенов, экспрессию системы тканевой совместимости человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) и семейства CD1, осуществлять антигенпрезентирующие функции и продукцию цитокинов и хемокинов [16].

Факторы адаптивного врожденного иммунитета кожи осуществляют иммунный ответ преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс, выявляемый в коже, ниже уровня такового в системном кровотоке, что связано с повышением содержания CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Выявляется и более низкое содержание в коже (менее 50%) регуляторных Т-лимфоцитов. Большинство периваскулярных Т-лимфоцитов выявляется в активированном состоянии, о чем свидетельствует высокая экспрессия HLA-DR и рецепторов к IL-2, что, в свою очередь, косвенно свидетельствует о постоянной готовности иммунных клеток кожи к специфическому ответу на антиген. Т-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), наличие которого обеспечивает быстрое перемещение этих клеток в кожу после экспозиции с чужеродным антигеном [17].

При остром АтД наблюдается выработка цитокинов Т-хелперов типа 2 (Th2), а именно IL-4 и IL-13, которые опосредуют переключение изотипа иммуноглобулина на синтез IgE и стимулируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках. В отличие от этого, IL-5 участвует в развитии и выживании эозинофилов и преобладает при хроническом АтД. Важная роль, которую цитокины Th2 играют в воспалительном ответе кожи, подтверждается тем фактом, что у трансгенных мышей с врожденной избыточной экспрессией IL-4 развиваются воспалительные зудящие кожные очаги, напоминающие АтД, что подтверждает критическую роль при этом заболевании

локальной экспрессии в коже цитокинов Th2. В сенсibilизированной к аллергену коже мышей с дефицитом IL-5 эозинофилы не определяются, а ее толщина уменьшена. В тоже время кожа мышей с дефицитом IL-4 имеет нормальную толщину кожных слоев, но количество эозинофилов в ней снижено [18]. Сообщается, что повышенное производство при АтД колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов тормозит апоптоз моноцитов, способствуя, таким образом, персистенции АтД. Поддержанию хронического АтД способствует также выработка Th1-подобных цитокинов IL-12 и IL-18 и еще нескольких, связанных с ремоделированием цитокинов, в том числе IL-11 и трансформирующего фактора роста В1 [19].

Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (лиганд 27 хемокина CC (CCL27)), максимально активен при АтД и привлекает в кожу преимущественно Т-клетки хоумингового рецептора 10<sup>+</sup> (CCR10<sup>+</sup>) хемокина CC кожного лимфоидного антигена (CLA<sup>+</sup>). CCR4 экспрессирован на хоуминговых Т-клетках кожи CLA<sup>+</sup> и может также связывать CCL17 на сосудистом эндотелии кожных венул. Избирательное привлечение клеток Th2, экспрессирующих CCR4, опосредуется выделяемым макрофагами хемокином и регулируется активацией цитокина тимуса, причем содержание и того и другого при АтД повышено. Тяжесть заболевания связана с объемом ткани тимуса и уровнями активируемого цитокина. Кроме того, цитокины — такие, как фракталкин, индуцируемые интерфероном-гамма, белок-10 и монокин, — интенсивно стимулируются в кератиноцитах, что приводит к миграции клеток Th1 в эпидермис, в частности при хроническом АтД. Усиленная экспрессия хемокинов CC, белка-4-хемоаттрактанта макрофагов и RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации) способствует инфильтрации макрофагов, эозинофилов и Т-клеток, как в острые, так и в хронические кожные очаги АтД [20].

Проникающие через эпидермис чужеродные антигены захватываются дендритными клетками, в том числе клетками Лангерганса эпидермиса, которые мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, представляют антигены и под влиянием синтезируемого эпидермиоцитами TSLP (тимический

стромальный лимфопоэтин) синтезируют цитокины, направляющие дифференцировку CD4+Т-лимфоцитов в сторону Th2. В острой стадии АтД в коже больных присутствуют главным образом Th2, синтезирующие IL-4, IL-13, IL-31, и Th22, синтезирующие IL-22, и в меньшей степени Th17. IL-4 и IL-13 вызывают переключение синтеза IgM на IgE-классы антител В-лимфоцитами, дополнительно стимулируют активацию Th2. IL-31 индуцирует продукцию хемокинов CCL1, CCL17, CCL22, привлекающих в кожу новые клетки и способствующих дальнейшему развитию аллергического воспаления [21]. При длительно текущем АтД поддержание хронического кожного воспаления связано с цитокинами не только Th2, но и синтезируемыми практически всеми клонами Т-хелперов, а также врожденными лимфоидными источниками IL-5 и IL-13 [22]. В этот период в коже повышены также уровни IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, ИНФ- $\gamma$ , IL-3 и GM-CSF (колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и моноцитов) [23].

Повышение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови является важным диагностическим критерием атопической гиперчувствительности и позволяет установить патогенетический вариант АтД. Выделяют IgE-опосредованный (extrinsic) тип АтД и внутренний (intrinsic) тип АтД, обусловленный Т-клеточными реакциями и не связанный с продукцией IgE, обозначаемый как не-IgE-опосредованный АтД [24].

IgE-опосредованный АтД характеризуется активацией CD3+CD4+ лимфоцитов, увеличением продукции IL-4 и повышением синтеза общего и специфических IgE-антител. У детей старшего возраста развитие IgE-опосредованного АтД происходит при участии NK-клеток (CD16+CD25+ лимфоцитов), принимающих участие в регуляции синтеза IgE, в то время как у детей с не-IgE-опосредованным АтД обнаруживают высокое содержание IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, нормальные уровни общего IgE и отсутствие в ней специфических IgE [25].

Фиксация на поверхности клеток Лангерганса аллерген-специфических IgE и последующее взаимодействие их с причинно-значимыми аллергенами вызывает активацию этих клеток, повышает синтез ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Вызываемая воздействием экзогенных аллергенов активация Т-лимфоцитов приводит к увеличению количества расположенных в дерме Т-клеток, несущих кожный лимфоцитарный антиген и повышающих уровень сывороточных E-селектинов. CLA+ экспрессируется на Th1-клетках в ходе дифференцировки и может быть индуцирован на Th2-лимфоцитах бактериальными суперантигенами и IL-12 [26].

Гиперпродукция IgE и выраженность эозинофилии при АтД ассоциируется с экспрессией Th2 типа цитокинов. Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, активирующие В-лимфоциты, в то время как Th1-лимфоциты продуцируют IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . На формирование Th2-фенотипа стимулирующее влияние оказывает IL-12, синтезируемый клетками Лангерганса, кератиноцитами и эозинофилами. IL-4 и IL-10, синтезируемые Th2-лимфоцитами, а также PGE2 ингибируют продукцию IFN- $\gamma$ , что тормозит развитие Th1-фенотипа. Указанные изменения приводят к превалированию Th2-фенотипа и увеличению продукции IgE В-лимфоцитами [27].

Эозинофилы участвуют в развитии как IgE-опосредованного, так и не-IgE-опосредованного АтД, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и в поддержании аллергического воспаления. У пациентов с АтД часто выявляется эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ECP). Т-лимфоциты посредством продукции IL-3, IL-5 и GM-CSF обладают способностью активировать эозинофилы. Клетки Лангерганса и тучные клетки через IL-1, IL-5 и GM-CSF способствуют проникновению эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим действием, что может быть одной из причин более тяжелого течения АтД [28].

У детей, склонных к атопии, сразу после рождения не наблюдается усиление продукции цитокинов Th2, однако в дальнейшем от момента рождения к 1–2 годам, происходит активация их синтеза, и такое повышение служит ранним прогностическим фактором развития клинических симптомов атопии 2–6 лет. С другой стороны, аллерген-специфическая продукция IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами снижена у детей с атопией, и сниженные уровни IFN- $\gamma$  у детей 3-месячного возраста ассоциированы с более высокой частотой клинических про-

явлений атопии в годовалом возрасте. Дети с генетической предрасположенностью к аллергии имеют более низкие уровни продукции IFN- $\gamma$  по сравнению с детьми из семей, где никто из родственников не болел аллергическими заболеваниями. Обнаружение IFN- $\gamma$  в пуповинной крови во время родов связано с низким уровнем развития атопии при наблюдении за этими детьми вплоть до 6-летнего возраста [29, 30, 31].

Пациенты с АтД, у которых с детства развивается аллергическая реакция на пищевые продукты, при рождении имеют своеобразный провоспалительный статус, характеризующийся снижением количества Treg-лимфоцитов периферической крови и увеличением числа моноцитов, синтезирующих при стимуляции повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, ФНО (фактор некроза опухоли). Культивирование Treg-лимфоцитов этих детей в присутствии аутологических моноцитов либо комбинаций цитокинов, но в отсутствие IL-2 приводило к уменьшению уровня экспрессии специфического транскрипционного фактора FoxP3 и дифференцировке Treg в направлении Th2, синтезирующих IL-4. Данный эффект не наблюдался у детей, не имевших аллергии [32].

## ВЫВОДЫ:

- 1) АтД — это распространенное и рецидивирующее кожное заболевание, которое характеризуется дисфункцией кожного барьера, воспалением и хроническим зудом.
- 2) Высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АтД особую актуальность.
- 3) Приведенные в статье факты убеждают, что особенности иммунного реагирования, приводящие к состоянию аллергической настроенности, передаются по наследству и служат основой для развития аллергии.
- 4) В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы, гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Zverev V.V., Boychenko M.N. Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologia. T. 1—M.: GEOTAR-Media, 2016. (InRuss).]
2. Клинические рекомендации 2020. Атопический дерматит /Общероссийская общественная организация «РОДVK», «РААКИ», «СПР». [Klinicheskiye rekomendacii 2020. Atopicheskiy dermatit / Obcherossiskaya obchestvennaya organizaciya «RODVK», «RAAKI», «SPR». (InRuss).]
3. Habsik Yang, Jin Kyung Suk, Han Chang Kang, Yeon-Yeon Cho, Hye Suk Lee, Joo Yeon Lee. Skin Barrier Disorders and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis //International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(8): 286 p. DOI: 10.3390 / ijms21082867.
4. Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие. СПб.:СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 64 с. [Mirzoyan V.L., Raznatovskii K.I., Monakhov K.N. Atopicheskiy dermatit. Algoritmi diagnostiki i lechenia: uchebnoe posobie. SPb.: SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2018. 64 s. (InRuss).]
5. Козин В.М., Козина Ю.В. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2020. 182 с. [Kozin V.M., Kozina U.V. Klinicheskaya dermatologiya: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk:VGMU, 2020. 182 s. (InRuss).]
6. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 2-изд., перераб. идоп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. [Khaitov R.M. Immunologia: uchebnik. 2-eizd., pererab. idop. M.: Geotar-Media, 2015. 528 s. (InRuss).]
7. Peter Yip Fung Chun, Heather Lehman. Current and future monoclonal antibodies in the treatment of atopic dermatitis. J Allergy and Immunology Clinical Reviews. 2020; 59(2): 208–219 p. DOI: 10.1007 / s12016-020-08802-9.

8. Simon D., Wollenberg A., Renz H., Simon H.-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *J International Archives of Allergology and Immunology*. 2019; 178(3): 207–218 p. DOI: 10.1159 / 000497383.
9. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология: практикум. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 176 с. [Kovalchuk L.V., Ignateva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunologia: praktikum*. М.: GEOTAR-Media, 2015. 176 s. (In Russ).]
10. Saini S., Pansare M. New ideas and treatments for atopic dermatitis. *J North American Pediatric Clinical Cases*. 2019; 66(5): 1021–1033 p. DOI: 10.1016 / j.pcl.2019.06.008.
11. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинопрофилактика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Zverev V.V., Khaitov R.M. *Vakcini i vakcinoprofilaktika: nacionalnoe rukovodstvo*. М.: Geotar-Media, 2014. 640 s. (In Russ).]
12. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: ООО «АТМО», 2016. [Kostinov M.P., Chuchalin A.G. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy medicine*. М.: ООО «АТМО», 2016. (In Russ).]
13. Mancuso J.B., Lee S.S., Paller A.S., Yukihiro Ohya, Eichenfield L.F. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Allergy and Clinical Immunology. Onpractice*. 2021; 9(4): 1462–1472 p. DOI: 10.1016 / j.jaip.2021.02.017.
14. Bavani F., Northcott C., Beck L., Wilfred R. Sleep Disorders and Atopic Dermatitis: Relationship, Assessment and Treatment. *J Allergy and Clinical Immunology. Onpractice*. 2021; 9(4): 1488–1500 p. DOI: 10.1016 / j.jaip.2020.12.007.
15. Мигачева Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 3 (58): с. 38–44. [Migacheva N.B. *Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkolnogo vozrasta g. Samara*. *Allergologia i immunologia v pediatrii*. 2019; 3(58): 38–44p. (In Russ).]
16. Колтуков В.К., Казюкова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Атопический дерматит в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2015; 1(2): с. 60–65. [Koltukov V.K., Kazukova T.V., Ayrapetyan A.S., Antipova N.V. *Atopicheskii dermatit v detskom vozraste*. *Medizinskii sovet*. 2015; 1(2): 60–65 s. (In Russ).]
17. Williams H.K., Chalmers J. Prevention of atopic dermatitis. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 213p. DOI: 10.2340 / 00015555-3516.
18. Celest M., Walczak K., Plech T. A new look at the potential role of AhR tryptophan ligands in physiological and pathological skin processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(3): 1104p. DOI: 10.3390/ijms22031104.
19. Faraz Ali, JuyVyas, Andrew and Finley. Calculating the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 300 p. DOI: 10.2340 / 00015555-3511.
20. Погорелова Е.И., Почивалова А.В., Панина О.А., Шульга М.А., Гудкова А.Н., Хомутова Л.Н. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(1): с. 157–163. [Pogorelova E.I., Pochivalov A.V., Panina O.A., Shulga M.A., Gudkova A.N., Homutova L.N. *Sovremennii vzglyad na immunopatogenez atopicheskogo dermatita*. *Medicina: teoria i praktika*. 2019; 4(1): 157–163 s. (In Russ).]
21. Silverberg J. Revolution of atopic dermatitis. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2019; 140(3): 2001 p.
22. Brown S.J., Elias M., Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 119 p.
23. Loset M., Brown S.J., Saunes M., Hvim Ch. *J Dermatology*. 2019; 235 (5): 355–364 p. DOI: 10.1159 / 000500402.
24. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in atopic dermatitis. *J Allergy*. 2018; 73(1): 29–36p. DOI: 10.1111/all.13239.
25. Sroka-Tomaszewska J., Trzeczak M. Molecular mechanisms of the pathogenesis of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(8): 4130p. DOI: 10.3390 / ijms22084130.

26. Malik K., Heitmiller K., Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol. Clin.* 2017; 35(3): 317–326p. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
27. Dinulos J.J., Trickett A., Crudel C. New science and approaches to the treatment of atopic dermatitis. *J Modern opinion in pediatrics.* 2018; 30(1): 161–168 p. DOI: 10.1097 / MOP.0000000000000560.
28. Fabbrocini G., Napolitano M., Megna M., Balato N., Patrino C. Treatment of atopic dermatitis with biological drugs. *J Dermatology and therapy.* 2018; 8(4): 527–538p. DOI: 10.1007 / s13555-018-0258-x.
29. Moyle M., Chevikbus F., Harden J.L., Gutman-Jasski E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and new therapeutic approaches. *J Experimental Dermatology.* 2019; 28(7): 756–768p. DOI: 10.1111 / exd.13911.
30. Kazuhisa Furu, Takamichi Ito, Gaku Tsuji, Dugarmaa Ulziy, Yen Hai Wu, Makiko Kido-Nakahara, Takeshi Nakahara, Masutaka Furu. Axis IL-13-OVOL1-FLG in atopic dermatitis. *J Immunology.* 2019; 158(4): 281–286p. DOI: 10.1111 / imm.13120.
31. Masutaka Furu, Dugarmaa Ulziy, Yen Hai Wu, Gaku Tsuji, Makiko Kido-Nakahara, Takeshi Nakahara. Pathogenesis of atopic dermatitis: a modern paradigm. *J Iranian Journal of Immunology.* 2019; 16(2): 97–107p. DOI: 10.22034 / IJI.2019.80253.
32. Jian-Xin Lin, Warren J. Leonard. Fine tuning of cytokine signals. *J Annual Review of Immunology.* 2019; 37: 295–324p. DOI: 10.1146 / annurev-immunal-042718-041447.