

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

Фенотипы атопического дерматита

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены современные представления о фенотипах (клинических проявлениях) атопического дерматита на основании морфологических и некоторых лабораторно-диагностических инструментов (уровень общего IgE, статус сенсибилизации, мутации филаггрина). Автор приводит хронологию по изучению фенотипов атопического дерматита, в том числе с использованием современных статистических методов (кластеры). По результатам последних исследований описаны уникальные фенотипы атопического дерматита при колонизации *Staphylococcus aureus*, наличии пищевой аллергии или осложнении герпесной инфекцией. В то же время совершенно очевидно, что фенотипы определяются молекулярными механизмами (эндотипом), которые связаны с возрастом больных, степенью тяжести заболевания, персистенцией и т.п. В последнее время появились публикации, которые подтвердили особенности течения заболевания в разных этнических группах (европейско-американский и азиатский фенотипы), включая иммунопатогенетические различия, характерные для разных рас людей.

В совокупности исследования по эндо- и фенотипам атопического дерматита помогут выбрать наиболее оптимальный подход к персонализированному лечению таких пациентов. В конечном счёте, такие исследования важны для разработки классификации фенотипов атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит; фенотип; иммуноглобулин E; IgE; клинические признаки.

Как цитировать:

Мачарадзе Д.Ш. Фенотипы атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 354–365.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

Phenotypes of atopic dermatitis

Dali Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This review summarizes the current understanding of the phenotypes (clinical manifestations) of atopic dermatitis based on morphological and some laboratory diagnostic tools (total IgE level, sensitization status, filaggrin mutations). The author gives a chronology of the study of atopic dermatitis phenotypes, including the use of modern statistical methods (clusters). Recent studies have described unique phenotypes in patients with atopic dermatitis colonized by *Staphylococcus aureus*; in patients with atopic dermatitis and food allergies; in patients with herpes eczema, including a history of herpes infection. At the same time, it is quite obvious that phenotypes are determined by molecular mechanisms (endotype), which are associated with the age of patients, the severity of the disease, persistence, etc. Recently, publications have appeared that confirmed the features of the course of the disease in different ethnic groups (European-American and Asian phenotypes), including immunopathogenetic differences characteristic of different races of people.

Together, studies on the endo- and phenotypes of atopic dermatitis will help to better identify the most optimal approach to personalized treatment of these patients. Ultimately, such studies are important for developing a classification of atopic dermatitis phenotypes.

Keywords: atopic dermatitis; phenotype; IgE; clinical signs.

To cite this article:

Macharadze DSh. Phenotypes of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):354–365. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

ВВЕДЕНИЕ

Фундаментальные исследования последнего десятилетия показали, что атопический дерматит (АтД) — высокогетерогенное воспалительное заболевание кожи как в отношении патофизиологии, так и клинических проявлений, т.е. имеет различные фенотипы [1–5]. Фенотип определяют как совокупность индивидуальных клинических особенностей, которые возникают в результате взаимодействия между генами и факторами окружающей среды [6].

Действительно, выявлены глобальные различия не только в распространённости, но и клинических фенотипах АтД, что объясняют сочетанием генетической предрасположенности и влиянием различных внешних факторов (экспосом) на организм пациента [6, 7]. Идентифицированы также более точные молекулярные механизмы для каждого фенотипа АтД, определяемые как эндотип заболевания [2–5]. Эндотипы при АтД изучают двумя путями: на основе молекулярного профилирования всего спектра заболевания и данных конкретных групп пациентов, объединённых по клиническим, этническим или демографическим параметрам [4, 5].

К каждому фенотипу учёные пытаются найти биомаркеры, которые должны помочь в подборе индивидуальных стратегий лечения заболевания. Из-за гетерогенной природы АтД обнаружение таких биомаркеров является сложной задачей. В недавнем метаанализе [7] одним из таких надёжных биомаркеров был выделен тимусассоциированный регуляторный хемокин сыворотки крови, участвующий в кожном хоуминге Т-клеток, экспрессирующих хемокин CCL17 (thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL17). Вместе с тем клиническая значимость ни одного из известных на сегодняшний день биомаркеров АтД (более 115) не проверена на практике.

T. Bieber и соавт. [3] предлагают использовать более широкое понятие — эндофенотип, которое включает биомаркеры, характеризующие клинический фенотип и генотип пациента, а также данные, касающиеся факторов из его окружающей среды. Тем самым эндофенотип (клинические проявления + биомаркеры + молекулярные механизмы) фактически можно считать фундаментальным инструментом для выделения подгрупп сложных заболеваний [3]. Такой подход позволит разработать биологические препараты, предназначенные специально для лечения каждого фенотипа АтД (таргетная терапия) [5].

В данной статье мы остановимся только на клинических проявлениях (фенотипах) АтД, хотя, несомненно, в основе любого фенотипа лежит сложный спектр эндотипа (молекулярные механизмы) у разных групп пациентов [4].

МЕТОДОЛОГИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ФЕНОТИПОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время нет единого мнения о том, как следует определять фенотипы АтД, поскольку сам термин

«фенотип» — всеобъемлющее понятие и используется в литературе неоднозначно [6]. Впрочем, это может привести к необъективной классификации фенотипов любого заболевания. Точную классификацию фенотипов АтД осложняют также общие патофизиологические механизмы, которые характеризуют сопутствующие аллергические заболевания. Тем самым при длительном наблюдении фенотипы самого АтД будут пересекаться с фенотипами большой группы коморбидных аллергических заболеваний [3]. Кроме того, гетерогенность в фенотипировании АтД связана с отсутствием единого подхода для их описания по аналогии, в частности, со шкалой степени тяжести EASI (Eczema Area and Severity Index) [6, 8].

В литературе больше всего публикаций посвящено анализу симптомов АтД на основе определённых признаков: например, в зависимости от возраста пациента, пола, наличия атопии, степени тяжести течения заболевания и т.п. [6]. Из современных методов изучения фенотипов поперечные исследования хорошо описывают клинические проявления АтД, но менее подходят для отслеживания его исходов (персистенция со стойким и упорным течением или полное разрешение заболевания). В последнее время для идентификации фенотипов АтД чаще всего используют статистические данные на основе таких методов, как анализ латентных (скрытых) классов или кластерный анализ [6, 9–15]. Так, у детей с АтД проспективные данные от рождения до определённого возраста позволяют одновременно учитывать как генетические факторы, так и клиническое течение и прогноз заболевания. Такие исследования подтверждают, что генетические и различные факторы окружающей среды по-разному влияют на течение АтД в зависимости от его фенотипа [9–15]. В табл. 1 представлены последние исследования, в которых разнообразные фенотипы АтД разделены на несколько групп [9–14].

КАК МЕНЯЛИСЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕНОТИПАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Из-за сложного патогенеза точно классифицировать АтД по фенотипам не представляется возможным [15, 16]. Одно из первых деление на подтипы основывалось на клинических фенотипах АтД (морфология и течение заболевания) в зависимости от возраста, а также содержания IgE в сыворотке крови больных.

Фенотип атопического дерматита, определяемый морфологически

Клиницистам хорошо знакомы диагностические критерии АтД, однако они не позволяют правильно идентифицировать его различные фенотипы [16, 17]. Так, АтД диагностируют клинически на основании главных (зуд кожи, экзематозные высыпания) и дополнительных

Таблица 1. Кластеры фенотипов atopического дерматита по данным исследований [9–14]**Table 1.** Clusters of atopical dermatitis phenotypes according to studies [9–14]

Методы	Число групп / больных, n	Показатели	Фенотипы	Главные выводы
Иерархическая кластеризация снизу вверх [9]	3/214	Сенсибилизация, степень тяжести АтД	- АтД при низком уровне сенсибилизации: от низкой до отсутствия сенсибилизации и средней степени тяжести АтД - АтД с полисенсибилизацией: более тяжёлая степень АтД и более высокий уровень сенсибилизации к пищевым или аэроаллергенам - АтД с семейным анамнезом астмы: отягощённый анамнез, средняя степень тяжести и умеренный уровень сенсибилизации к пищевым аллергенам	АтД с полисенсибилизацией и с диагнозом астмы в семье связаны с более высоким риском развития астмы в детском возрасте
Анализ латентных классов [10]	4/242	Дебют заболевания, персистирующее течение АтД	- Ранний дебют с низкой степенью атопии - Ранний дебют с высокой степенью атопии и эозинофилией - Поздний дебют с низкой степенью атопии - Поздний дебют с высокой степенью атопии и нормальным уровнем эозинофилов	Раннее начало АтД с высокой степенью атопии и высоким уровнем эозинофилов связано с аллергическим маршем
Анализ латентных классов [11]	4/1038	Возраст дебюта и течение заболевания	- Ранний переходный период - Раннее упорное течение - Поздний фенотип с началом в возрасте 2 лет и старше - Без АтД	Распространённость астмы и пищевой аллергии к 6 годам сильно возрастает среди детей с ранними фенотипами (в возрасте до 2 лет), особенно с персистирующими симптомами заболеваний
Продольный анализ латентных классов [12]	6/9894	Возраст дебюта и персистирующее течение заболевания	- Ранний дебют, персистирующее течение - Ранний дебют, позднее разрешение - Ранний дебют, быстрое разрешение - Средний дебют, разрешение - Поздний дебют, разрешение - Без АтД	Различные факторы риска и разные прогнозы в зависимости от фенотипов АтД предполагают необходимость стратифицированного медицинского подхода
Иерархический кластерный анализ с использованием методов Уорда [13]	4/572	Возраст дебюта заболевания, возраст на момент постановки диагноза, уровень общего IgE, число лейкоцитов и эозинофилов крови	- Ранний дебют, повышение эозинофилов крови, общего IgE и сенсибилизация к пищевым аллергенам - Ранний дебют, низкие уровни эозинофилов крови, общего IgE и специфических IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам - Ранний дебют, высокие уровни С-реактивного белка и лейкоцитов - Средний дебют, высокий уровень общего IgE и сенсибилизация к ингаляционным аллергенам	АтД гетерогенен даже в раннем детском возрасте
Анализ латентных классов [14]	4/258	Сенсибилизация, степень тяжести АтД	- Нет сенсибилизации - Сенсибилизация к белкам яиц - Сенсибилизация к пищевым и аэроаллергенам - Поздний дебют АтД (возраст >12 мес)	Фенотипы АтД и стратегии лечения могут отличаться в зависимости от кластеров

Примечание. АтД — atopический дерматит.

Note: АтД — atopical dermatitis.

диагностических критериев (ранний дебют заболевания; наличие в анамнезе ксероза, атопии). Диагноз АтД подтверждают в том числе ряд сопутствующих признаков (например, экскориации, лихенификация кожи), а также повышенная восприимчивость к бактериальным, микотическим и вирусным инфекциям [18].

Симптомы АтД меняются с возрастом. Как известно, 60% случаев АтД приходится на детей в возрасте до 1 года, а 85% — на детей до 5 лет. Различают не менее 4 различных видов фенотипов АтД в зависимости от возраста: младенческий, детский, подростковый/взрослый и пожилой [3]. Для детей раннего возраста более типичны экзематозные поражения в виде отёчных папул, везикул и больших бляшек, которые покрываются корками. Сыпь локализуется в основном на лице и разгибательной поверхности конечностей; могут поражаться также голова, шея и туловище. У детей старше 2 лет и взрослых чаще отмечаются лихенификация кожи в подколенных и локтевых ямках (флексорная экзема), а на запястьях — нуммулярные бляшки с образованием корок. Типична также локализация высыпаний в периоральной и периорбитальной зонах, на шее, кистях и стопах. Сухость кожи становится более выраженной, преобладают шелушение и интенсивный зуд. В целом, по сравнению со взрослыми, у детей чаще встречаются высыпания в области век, подглазничные складки Денни–Моргана, экссудативная экзема и себорейный дерматит. Иногда появляются узелковые поражения, соответствующие фенотипу пруригиозного дерматита.

У взрослых больных более выражены лихенифицированные поражения, могут появиться покраснение кожи лица (стойкая тёмно-красноватая эритема на лице) и так называемая грязная шея из-за койлодерматозного сетчатого поражения кожи. У людей пожилого возраста (старше 60 лет) встречаются три формы АтД: с дебютом в пожилом возрасте и рецидивирующая/персистирующая при ранее диагностированных случаях заболевания [19].

G. Girolomoni и соавт. [20] выделили несколько сложных клинических фенотипов АтД, которые демонстрируют специфические особенности по морфологическим (нуммулярный дерматит, поражение кожи по типу пруригиозного дерматита, эритродермия, лихенифицированный дерматит, фолликулярный/папулёзный дерматит и дисгидроз) и топографическим (на лице, губах в виде экзематозного хейлита, в периоральной зоне, на веках, голове, шее, сосках или только на сгибательной поверхности конечностей) признакам.

В особых случаях фенотипы АтД могут пересекаться с псориазом, вызывая проблемы с дифференциальной диагностикой с псориазиформным дерматитом.

Наибольшее число публикаций, по данным метаанализа [6], касается фенотипов АтД в зависимости от степени тяжести течения (49%). Как известно, различают лёгкую (сухость кожи с минимальными высыпаниями), среднюю и тяжёлую (с выраженным зудом кожи, нарушающим все

аспекты жизни пациента) степень с вероятностью развития коморбидных аллергических заболеваний в дальнейшем. Стадия обострения АтД характеризуется эритематозными, сильно воспалёнными, экзематозными очагами поражения, тогда как хроническая — сухими, лихенифицированными и гиперпигментированными участками кожи [21]. Лёгкая или локальная форма АтД, при которой вовлекается ограниченный очаг кожи, у некоторых больных может сохраняться стабильно или перейти в среднюю/тяжёлую степень заболевания.

АтД может иметь также волнообразное течение, с обострениями и ремиссиями; в некоторых случаях рецидивы могут появиться через много лет.

Опубликованы исследования по фенотипам АтД на основании таких признаков, как траектория развития заболевания (раннее/позднее начало АтД, персистенция/разрешение заболевания) [6, 22].

По мнению О.Г. Елисютинной [23], для правильной идентификации клинических фенотипов АтД необходимо учитывать в совокупности такие критерии, как степень тяжести заболевания, частота и длительность обострений, возраст дебюта заболевания, резистентность к терапии, наличие вторичной инфекции, наличие коморбидных аллергических заболеваний и сенсibilизации к различным аллергенам.

Фенотип атопического дерматита и сенсibilизация

С 1990-х годов прошлого века была принята концепция атопии АтД и определены два типа заболевания — экзогенный (IgE-зависимый) и эндогенный (не-IgE-зависимый). Классический (аллергический) IgE-зависимый фенотип связан с высоким уровнем общего IgE и/или специфических IgE к ингаляционным (обычно к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) и/или пыльцевым/пищевым аллергенам, с эозинофилией, личным и семейным атопическим фоном [24]. Несмотря на схожий клинический фенотип, для пациентов с не-IgE-зависимым (неаллергическим) АтД характерны нормальные общие уровни IgE, скорректированные по возрасту, без повышения специфических уровней IgE к аллергенам окружающей среды [24], при этом в последнее время были описаны некоторые особенности (табл. 2) [25].

Между тем, несмотря на отсутствие сенсibilизации, специфические IgE к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* и *Malassezia sympodialis* были обнаружены при обоих типах АтД [26, 27].

Насколько атопичен АтД? По данным за 1990–2000 годы, частота эндогенного (не-IgE-опосредованного) АтД составляла 10–45% [28]. В исследовании С. Flohr и соавт. [29] процент детей с аллергическим типом АтД, находящихся на стационарном лечении, колебался от 47 до 75%, причём повышенный уровень IgE наиболее тесно был связан с тяжёлой степенью заболевания. Позже Н. Ott и соавт. [30] также в немецкой когорте детей с АтД выявили

Таблица 2. Основные характеристики пациентов с неаллергическим атопическим дерматитом [25]

Table 2. Main characteristics of patients with non-allergic atopic dermatitis [25]

Определение:

- имеют нормальные значения общего сывороточного IgE (среднее значение 22,2–134 кЕд/л)
- отсутствуют специфические IgE к аэро- и пищевым аллергенам

Заболеваемость:

- доля среди больных атопическим дерматитом — 10–45%
- преобладают пациенты женского пола (70–80%)

Клинические признаки:

- складки Денни–Моргана
- нет вульгарного ихтиоза или гиперлинейности ладоней
- нет неспецифической экземы рук или ног
- низкая колонизация кожи *Staphylococcus aureus*
- относительно поздний дебют
- более лёгкая степень тяжести
- сохранённая барьерная функция кожи
- контактная гиперчувствительность к металлам
- более низкая экспрессия интерлейкинов 4, 5 и 13 и высокая — интерферона гамма

IgE- и не-IgE-опосредованные типы в 73 и 27% случаев соответственно. В Китае у 62,6% больных АТД был выявлен повышенный уровень общего IgE [31]. Почти аналогичное соотношение внешнего и внутреннего типов АТД было получено в Нидерландах (79–80%) [32] и Корее (20%) [33]. Как правило, первоначально преобладает сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей с АТД, затем сенсibilизация смещается в сторону ингаляционных аллергенов по мере взросления пациентов. У пожилых больных АТД редко выявляют повышенный уровень общего IgE в крови [31], тогда как его наиболее высокое содержание характерно для пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [33].

Однако связь между АТД и аллергенспецифическим IgE остаётся неопределённой и противоречивой. Более того, повышение содержания общего и/или специфических IgE в настоящее время не является обязательным критерием диагностики АТД, поскольку у большинства они остаются в пределах нормы [29]. Кроме того, уровни и тип сенсibilизации меняются с возрастом, а неаллергический тип АТД, предположительно, и есть переходная форма заболевания [33–35]. С другой стороны, IgE-фенотип связывают с тяжёлым течением АТД и начальной стадией атопического марша, поскольку именно тяжёлое персистирующее течение и ранняя сенсibilизация являются основными прогностическими детерминантами атопического марша [31]. Правда, последние исследования не подтверждают такую последовательную взаимосвязь [35–38]. Так, по данным S. Haider и соавт. [38], у 75% детей с АТД уже в подростковом возрасте не удаётся выявить сопутствующие аллергические заболевания. Другими словами, атопия, связанная с сенсibilизацией (аэро- или пищевыми

аллергенами) или её типом (моно-, полисенсibilизация), вряд ли представляет собой истинный эндотип у больных с IgE-опосредованным фенотипом АТД. Вероятно, аллергическая сенсibilизация является вторичным процессом и важным триггером обострения АТД, поскольку значительная часть таких пациентов никогда не становится сенсibilизированной к аллергенам, а элиминационная диета во время беременности или в послеродовом периоде неэффективна как профилактическая мера [39].

Обычно неаллергический АТД протекает менее тяжело, тогда как пациенты с ранним дебютом заболевания в анамнезе, сенсibilизацией к пищевым аллергенам и персистирующим течением показывают, независимо от мутации филаггрина, более высокие баллы SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [40, 41]. Связанные с АТД такие симптомы, как эритема, лихенизация и экскориации кожи в области сгибов конечностей (флексорный дерматит), белый дермографизм и передние складки на шее, чаще наблюдаются у пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE или эозинофилией крови [31, 33]. По другим данным, риск развития астмы и аллергического ринита намного выше при IgE-типе АТД по сравнению с неаллергическим [31, 33, 42]. В связи с этим сенсibilизацию, которую обнаруживают при АТД в младенчестве, следует рассматривать как фактор риска развития коморбидных аллергических заболеваний в дальнейшем.

Фенотип атопического дерматита и статус филаггрина

С открытием роли белка филаггрина и появлением возможности оценить барьерную функцию кожи (измеряемую с помощью трансэпидермальной потери влаги) были предложены фенотипы на основе оценки статуса филаггрина и кожного барьера (наличие/отсутствие нарушения барьерной функции кожи). Как известно, филаггрин — основной структурный белок, мономеры которого играют важную роль в обеспечении механической прочности и целостности рогового слоя, а его метаболиты способствуют формированию природного увлажняющего фактора. У 10–40% больных АТД отмечаются мутации LoF гена филаггрина, кодирующего филаггринасвязывающий белок в эпидермисе. Такие пациенты имеют отчётливый фенотип заболевания, характеризующийся ранним началом, снижением барьерной функции кожи, более тяжёлым течением, частыми кожными инфекциями, особенно герпес- и стафилококковой этиологии, коморбидными аллергическими заболеваниями (астма, пищевая аллергия), поражением кожи лица, кистей рук и стоп, пальмарной гиперлинейностью [39–41].

Фенотип атопического дерматита, связанный с пищевой аллергией

Воздействие пищевого аллергена через повреждённый кожный барьер предрасполагает к пищевой

сенсibilизации [43]. Особенно высок риск развития пищевой аллергии у детей со средним и тяжёлым течением АтД. Так, по результатам систематического обзора Т. Tsakok и соавт. [44], у таких детей обнаружена сильная корреляция между сенсibilизацией к пищевым/другим аллергенам и пищевой аллергией, а сама пищевая аллергия, предположительно, является важной причиной АтД.

Атопический дерматит в разных этнических группах

Интересным фактом в изучении фенотипов АтД стали недавние исследования, которые позволили выявить существенные различия иммунопатогенеза в разных этнических группах. В связи с этим были предложены европейско-американский и азиатский фенотипы АтД [45, 46]. Однако, как показывает недавний обзор Т. Czarnowicki и соавт. [4], в основном эти особенности касались эндотипов АтД. Известно, что около 19% афроамериканцев страдают АтД, хотя мутации с потерей функции филагрина среди них почти не встречаются. У таких пациентов клинически наблюдается атипичный (чаще резистентный к лечению) лихенифицированный фенотип АтД с эпидермальной гиперплазией и гиперкератозом, который объясняют различными изменениями барьерной функции кожи и активацией IL-22 по сравнению с пациентами европейско-американской расы [46].

Уникальные фенотипы атопического дерматита

Пациенты с атопическим дерматитом, кожа которых колонизирована *Staphylococcus aureus*

Уже давно известно, что у большинства больных АтД кожа колонизирована и/или инфицирована *S. aureus*, чаще штаммами, устойчивыми к метициллину. При этом *S. aureus* обнаруживается как в поражённой, так и здоровой на вид коже [47]. Однако ещё предстоит выяснить, является ли колонизация *S. aureus* следствием патологических изменений кожи, связанных с АтД, или она играет активную роль в развитии АтД. Недавно пациенты, кожа которых была колонизирована *S. aureus*, были описаны как имеющие уникальный фенотип АтД: в частности, для них характерны более тяжёлое течение заболевания, сниженная барьерная функция кожи, сенсibilизация к аллергенам, а также повышенные уровни IgE, эозинофилов, лактатдегидрогеназы и различных биомаркеров Th2 (TARC, периостин и CCL26) в сыворотке крови [48].

Атопический дерматит, осложнённый герпесной инфекцией

Известно, что одним из серьёзных вирусных осложнений кожи у пациентов с АтД является герпетическая экзема, вызванная вирусом простого герпеса (Herpes simplex virus, HSV). Повышенная восприимчивость

больных АтД к HSV может быть обусловлена множественностью факторов, включая преобладание Th2- и относительный дефицит Th1-лимфоцитов. В совокупности это приводит к уменьшению продукции антимикробных пептидов и уменьшению количества белков кожного барьера, наиболее выраженных у больных с тяжёлым IgE-опосредованным типом АтД [49, 50]. По-видимому, HSV взаимодействует также с патогенами, особенно с *S. aureus*, которые усиливают репликацию вируса за счёт факторов вирулентности. Все эти изменения способствуют проникновению, репликации и размножению инфекционных агентов в коже больных АтД. Герпесная инфекция у таких пациентов может осложняться кератоконъюнктивитом и вирусемией, а иногда — полиорганной поражением, менингитом и энцефалитом вплоть до летального исхода. Вот почему крайне важно диагностировать герпесную инфекцию уже при появлении первых симптомов и скорее приступить к её лечению.

Пациенты с АтД, осложнённым герпес-инфекцией, имеют уникальный фенотип, который можно распознать при тщательном сборе анамнеза, физикальном осмотре, а также по биомаркерам в сыворотке крови. Недавно А. Damour и соавт. [49] провели крупнейшее на сегодняшний день исследование, в котором изучили данные пациентов с АтД ($n=901$), имеющих по крайней мере один эпизод осложнения герпесной инфекцией, задокументированный врачом. По заключению авторов, такие пациенты также имеют уникальный фенотип: повышенную восприимчивость к развитию микробной инфекции кожи и глаз; почти у половины из них определяются специфические IgE к одному или нескольким токсинам *S. aureus* (SEA, SEB или TSST-1); более высокие уровни общего и специфических IgE, TARC в крови; чаще страдают пищевой аллергией ($p < 0,001$) или бронхиальной астмой ($p < 0,001$) и контактным моллюском [49].

Другие причины

При диагностике АтД у детей необходимо исключить другие заболевания: себорейный дерматит, чесотку, контактный дерматит и псориаз. Некоторые врождённые ошибки иммунитета (прежнее название — первичный иммунодефицит) могут сопровождаться клиническими признаками АтД и повышенным уровнем IgE в сыворотке крови. Редкие кожные заболевания, связанные с иммунодефицитом (в частности, синдромы гипер-IgE, Нетертона и Оменна), похожи на АтД, однако их можно отличить по наличию сыпи уже вскоре после рождения ребёнка. Генетическое тестирование может помочь отличить эти заболевания от АтД. Гипер-IgE синдром вызывает несколько генетических мутаций. Так, пациенты с мутациями *STAT3* часто имеют кожные абсцессы, а с мутациями *DOCK8* — кожные вирусные инфекции (контагиозный моллюск, папилломатоз). У новорождённых с гипер-IgE синдромом сыпь часто представляет

Таблица 3. Различные точки зрения на классификацию подтипов атопического дерматита [53]

Table 3. Different points of view on the classification of atopic dermatitis subtypes [53]

Тип классификации	Основной подход к классификации
<i>Клиническая</i>	
IgE-зависимый (экзогенный) и не-IgE-зависимый (эндогенный) подтип атопического дерматита	Уровни общего IgE и специфических IgE антител
Европейские, американские и азиатские пациенты	Этническая принадлежность
Пациенты детского возраста и взрослые	Возрастная группа
<i>Методы классификации</i>	
Фенотип	Клинические проявления
Эндотип	Молекулярные механизмы

собой эозинофильный фолликулит, поражающий голову и лицо; в дополнение к сыпи при синдромах Нетертона и Оменна у ребёнка может отмечаться задержка общего развития или хроническая диарея. Недавно с помощью геномного секвенирования был описан новый аутосомно-доминантный вариант *CARD11* у детей и подростков, который включал триаду АтД/астма, высокий уровень сывороточного IgE и рецидивирующие инфекции кожи [51].

Аллергический контактный дерматит следует рассматривать как важный альтернативный или сопутствующий диагноз у детей и взрослых, поскольку может имитировать или проявляться вместе с АтД [52].

В заключение приведём результаты недавнего систематического обзора A.L. Bosma и соавт. [6], который был посвящён анализу публикаций по фенотипам АтД за период 1966–2021 годов. Изучив 186 исследований, авторы установили, что наиболее часто публикации касались изучения следующих пяти фенотипических групп:

- 1) АтД, определяемый степенью тяжести заболевания (например, лёгкая, умеренная, тяжёлая);
- 2) АтД, определяемый траекторией заболевания (например, раннее начало, позднее начало);
- 3) морфологическими признаками (на основании результатов физикального осмотра);
- 4) наличием (в анамнезе) осложнения в виде герпес-инфекции;
- 5) специфическими признаками (например, мутацией филаггрина или наличием атопии) [6].

Большинство исследований были перекрёстными ($n=141$, 76%) и касались преимущественно стационарных больных (59%). Идентифицированные в таких случаях фенотипы АтД, несомненно, будут отличаться от данных популяционных исследований. Отсутствие единого и последовательного использования определения фенотипов АтД во всех публикациях является основной причиной гетерогенности в фенотипировании таких пациентов. Неясно также, что именно определяет эти фенотипы и сколько их существует, являются ли они статистическими или истинными артефактами [6].

Общепринятой классификации АтД, как известно, нет. Недавно Y. Tokura и S. Hayano [53] представили свою точку зрения на классификацию заболевания (табл. 3).

Однозначно, изучение фенотипов АтД в сочетании с его эндотипами поможет улучшить диагностику и более точно прогнозировать эффективность лечения каждого пациента в отдельности (персонализированная медицина). Такие данные могут повлиять в будущем и на подходы к классификации АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день фенотипы АтД точно не идентифицированы из-за сложного патогенеза заболевания и отсутствия единого подхода к самому определению фенотипа.

Как показывает анализ публикаций, АтД имеет разные клинические проявления (фенотип), которые определяются степенью тяжести заболевания, морфологическими характеристиками, траекторией развития, возрастом, этнической принадлежностью и т.д. Очевидно, что более точное фенотипирование АтД будет способствовать лучшей идентификации и стратификации пациентов в соответствии не только с их клиническими, но и молекулярными характеристиками, что имеет важное значение для подбора новых препаратов таргетной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
2. Kim J., Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: Knowledge for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 22, N 3. P. 153–159. doi: 10.1097/ACI.0000000000000820
3. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4S. P. S58–S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
4. Czarnecki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
5. Bakker D.S., Nierkens S., Knol E.F., et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147. P. 189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
6. Bosma A.L., Ascott A., Iskandar R., et al. Classifying atopic dermatitis: A systematic review of phenotypes and associated characteristics // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Vol. 36, N 6. P. 807–819. doi: 10.1111/jdv.18008
7. Thijs J., Krastev T., Weidinger S., et al. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 15, N 5. P. 453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198
8. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R., et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2017. Vol. 177, N 5. P. 1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641
9. Amat F., Saint-Pierre P., Bourrat E., et al. Early-onset atopic dermatitis in children: Which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 6. P. e0131369. doi: 10.1371/journal.pone.0131369
10. Lee E., Lee S.H., Kwon J.W., et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 5. P. 692–700. doi: 10.1111/all.12844
11. Roduit C., Frei R., Depner M., et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, N 7. P. 655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
12. Paternoster L., Savenije O.E., Heron J., et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
13. Seo E., Yoon J., Jung S., et al. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood // *J Dermatol*. 2019. Vol. 46, N 2. P. 117–123. doi: 10.1111/1346-8138.14714
14. Yum H.Y., Lee J.S., Bae J.M., et al. Classification of atopic dermatitis phenotypes according to allergic sensitization by cluster analysis // *World Allergy Organ J*. 2022. Vol. 15, N 8. P. 100671. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100671
15. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine // *Allergy*. 2012. Vol. 67. P. 1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
16. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980. Vol. 92. P. 44–47.
17. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., et al. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation // *Br J Dermatol*. 1994. Vol. 131, N 3. P. 406–416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532
18. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 2. P. 338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Bozek A., Fisher A., Filipowska B., et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. Vol. 157. P. 372–378. doi: 10.1159/000329150
20. Girolomoni G., de Bruin-Weller M., Aoki V., et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis // *Ther Adv Chronic Dis*. 2021. Vol. 12. P. 20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979
21. Chovatiya R., Lei D., Ahmed A., et al. Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: A prospective observational study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 127, N 1. P. 83–90. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.019
22. Mulick A.R., Allen V., Williams H.C., et al. Classifying atopic dermatitis: Protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8, N 9. P. e023097. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023097
23. Елисютина О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов atopического дерматита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 28 с.
24. Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H.U., et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) // *Allergy*. 2001. Vol. 56, N 9. P. 841–849. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00144
25. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // *J Dermatol Sci*. 2010. Vol. 58, N 1. P. 1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008
26. Fania L., Moretta G., Antonelli F., et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: From pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 5. P. 2684. doi: 10.3390/ijms23052684
27. Casagrande B.F., Flückiger S., Linder M.T., et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema // *J Invest Dermatol*. 2006. Vol. 126, N 11. P. 2414–2421. doi: 10.1038/sj.jid.5700431
28. Novembre E., Cianferoni A., Lombardi E., et al. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis // *Allergy*. 2001. Vol. 56, N 5. P. 452–453. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005452
29. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 1. P. 150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027
30. Ott H., Wilke J., Baron J.M., et al. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 4. P. 395–402. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03419
31. Hu Y., Liu S., Liu P., et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical

- features in atopic dermatitis // *J Clin Lab Anal*. 2020. Vol. 34, N 6. P. e23214. doi: 10.1002/jcla.23214
32. Brenninkmeijer E.E., Spuls P.I., Legierse C.M., et al. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 58, N 3. P. 407–414. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.002
33. Chung Y., Kwon J.H., Kim J., et al. Retrospective analysis of the natural history of atopic dermatitis occurring in the first year of life in Korean children // *J Korean Med Sci*. 2012. Vol. 27, N 7. P. 723–728. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.723
34. Nissen S., Kjaer H., Høst A., et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. Vol. 24, N 6. P. 549–555. doi: 10.1111/pai.12108
35. Schoos A., Chawes B., Rasmussen M., et al. Atopic endotype in childhood // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 3. P. 844–851. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.004
36. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies // *PLoS Med*. 2014. Vol. 11. P. e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
37. Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I., et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: A population-based cohort study // *Lancet Respir Med*. 2014. Vol. 2. P. 131–140. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7
38. Haider S., Fontanella S., Ullah A., et al. STELAR/UNICORN investigators. Evolution of eczema, wheeze, and rhinitis from infancy to early adulthood: Four birth cohort studies // *Am J Respir Crit Care Med*. 2022. Vol. 206, N 8. P. 950–960. doi: 10.1164/rccm.202110-24180C
39. Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 1. P. 63–74. doi: 10.1111/all.13946
40. Drislane C., Irvine A. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020. Vol. 124. P. 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
41. Irvine A., McLean W., Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365, N 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
42. Ferreira M., Vonk J., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology // *Nat Genet*. 2017. Vol. 49. P. 1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985
43. Strid J., Hourihane J., Kimber I., et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response // *Eur J Immunol*. 2004. Vol. 34, N 8. P. 2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
44. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
45. Wen H.C., Czarnowicki T., Noda S., et al. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 1. P. 324–328. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.047
46. Sanyal R.D., Pavel A.B., Glickman J., et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122, N 1. P. 99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
47. Meylan P., Lang C., Mermoud S., et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 12. P. 2497–2504. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
48. Simpson E., Villarreal M., Jepson B., et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype // *J Invest Dermatol*. 2018. Vol. 138, N 10. P. 2224–2233. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
49. Damour A., Garcia M., Seneschal J., et al. Eczema herpeticum: Clinical and pathophysiological aspects // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. Vol. 59, N 1. P. 1–18. doi: 10.1007/s12016-019-08768-3
50. Beck L., Boguniewicz M., Hata T., et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 2. P. 260–269. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
51. Ma C., Stinson J., Zhang Y., et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease // *Nat Genet*. 2017. Vol. 49. P. 1192–1201. doi: 10.1038/ng.3898
52. Fishbein A.B., Silverberg J.I., Wilson E.J., Ong P.Y. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 91–101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
53. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

REFERENCES

1. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
2. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: Knowledge for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(3):153–159. doi: 10.1097/ACI.0000000000000820
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4S):S58–S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
4. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
5. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
6. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, et al. Classifying atopic dermatitis: A systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):807–819. doi: 10.1111/jdv.18008
7. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198
8. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis

- (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641
9. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, et al. Early-onset atopic dermatitis in children: Which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131369. doi: 10.1371/journal.pone.0131369
10. Lee E, Lee SH, Kwon JW, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy*. 2016;71(5):692–700. doi: 10.1111/all.12844
11. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
12. Paternoster L, Savenije OE, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
13. Seo E, Yoon J, Jung S, et al. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood. *J Dermatol*. 2019;46(2):117–123. doi: 10.1111/1346-8138.14714
14. Yum HY, Lee JS, Bae JM, et al. Classification of atopic dermatitis phenotypes according to allergic sensitization by cluster analysis. *World Allergy Organ J*. 2022;15(8):100671. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100671
15. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67:1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
16. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44–47.
17. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, et al. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406–416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532
18. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Bozek A, Fisher A, Filipowska B, et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:372–378. doi: 10.1159/000329150
20. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979
21. Chovatiya R, Lei D, Ahmed A, et al. Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: A prospective observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(1):83–90. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.019
22. Mulick AR, Allen V, Williams HC, et al. Classifying atopic dermatitis: Protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023097. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023097
23. Elisyutina OG. Clinical phenotypes and molecular genetic characteristics of endotypes of atopic dermatitis [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 28 p. (In Russ).
24. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56(9):841–849. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00144
25. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010;58(1):1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008
26. Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: From pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2684. doi: 10.3390/ijms23052684
27. Casagrande BF, Flückiger S, Linder MT, et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2414–2421. doi: 10.1038/sj.jid.5700431
28. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, et al. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis. *Allergy*. 2001;56(5):452–453. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005452
29. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027
30. Ott H, Wilke J, Baron JM, et al. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):395–402. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03419
31. Hu Y, Liu S, Liu P, et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(6):e23214. doi: 10.1002/jcla.23214
32. Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, et al. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):407–414. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.002
33. Chung Y, Kwon JH, Kim J, et al. Retrospective analysis of the natural history of atopic dermatitis occurring in the first year of life in Korean children. *J Korean Med Sci*. 2012;27(7):723–728. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.723
34. Nissen S, Kjaer H, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549–555. doi: 10.1111/pai.12108
35. Schoos A, Chawes B, Rasmussen M, et al. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):844–851. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.004
36. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: Two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11:e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
37. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: A population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:131–140. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7
38. Haider S, Fontanella S, Ullah A, et al. STELAR/UNICORN investigators. Evolution of eczema, wheeze, and rhinitis from infancy to early adulthood: Four birth cohort studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(8):950–960. doi: 10.1164/rccm.202110-2418OC
39. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. doi: 10.1111/all.13946
40. Drislane C, Irvine A. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
41. Irvine A, McLean W, Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
42. Ferreira M, Vonk J, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49:1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985

43. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol.* 2004;34(8):2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
44. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
45. Wen HC, Czarnowicki T, Noda S, et al. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):324–328. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.047
46. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
47. Meylan P, Lang C, Mermoud S, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2497–2504. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
48. Simpson E, 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. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
49. Damour A, Garcia M, Seneschal J, et al. Eczema herpeticum: Clinical and pathophysiological aspects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):1–18. doi: 10.1007/s12016-019-08768-3
50. Beck L, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):260–269. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
51. Ma C, Stinson J, Zhang Y, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet.* 2017;49:1192–1201. doi: 10.1038/ng.3898
52. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on atopic dermatitis: Diagnosis, severity assessment, and treatment selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91–101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
53. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

ОБ АВТОРЕ

Мачарадзе Дали Шотаевна, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ORCID: 0000-0001-5999-7085;
eLibrary SPIN: 2399-5783;
e-mail: dalim_a@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Dali Sh. Macharadze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 6 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5999-7085;
eLibrary SPIN: 2399-5783;
e-mail: dalim_a@mail.ru