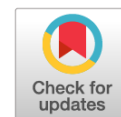


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16905>



Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров в определении эндотипов и фенотипов атопического дерматита и оценке эффективности терапии

О.Г. Елисютина¹, Е.С. Феденко¹, Е.В. Смольников^{1,2}, О.А. Игнатьева², М.Р. Хаитов^{1,2,3}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — гетерогенное заболевание, требующее индивидуализированного подхода к лечению. Исследования последних лет позволили охарактеризовать множество биомаркеров, отражающих патофизиологические механизмы атопического дерматита, и показали их значимость в качестве инструментов для персонифицированной диагностики, оценки степени тяжести и мониторинга эффективности терапии.

Настоящий обзор посвящён анализу результатов современных исследований биомаркеров атопического дерматита, их клинической значимости и возможным перспективам не только в определении эндофенотипа заболевания, но и в разработке новых терапевтических стратегий.

Внедрение в клиническую практику доступных и простых методов определения биомаркеров является перспективной задачей современной аллергологии и дерматологии. Обобщение современных данных позволит определить приоритетные направления для будущих исследований, которые помогут реализовать концепцию персонализированной терапии атопического дерматита, снизить бремя заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: атопический дерматит; биомаркеры; эндотипы; фенотипы.

Как цитировать:

Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Смольников Е.В., Игнатьева О.А., Хаитов М.Р. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров в определении эндотипов и фенотипов атопического дерматита и оценке эффективности терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 521–542. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16905>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16905>

Diagnostic and prognostic value of biomarkers in atopic dermatitis for assessing its endotypes, phenotypes, and treatment efficacy

Olga G. Elisyutina¹, Elena S. Fedenko¹, Evgenii V. Smolnikov^{1,2}, Olga A. Ignatyeva², Musa R. Khaitov^{1,2,3}

¹ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a highly heterogeneous disease that usually requires a tailored approach to therapy. Recent studies have described a variety of biomarkers linked to diverse pathophysiological aspects of atopic dermatitis. Furthermore, they have provided encouraging evidence supporting high clinical importance of these biomarkers as promising tools for personalized diagnosis, assessment of disease severity, and monitoring of treatment efficacy. This review aims to provide a comprehensive summary of research progress on atopic dermatitis biomarkers, their diagnostic and prognostic value, as well as the benefits they might potentially offer not only for determining the disease endotype, but also for developing novel management strategies. The implementation of easily accessible and simple methods to measure atopic dermatitis biomarkers into clinical practice is an ambitious task for allergologists and dermatologists. A detailed overview of currently available data will allow us to identify the most important trajectories for future research in this area that will promote the concept of personalized atopic dermatitis therapy, reduce the disease burden, and improve the quality of life of patients.

Keywords: atopic dermatitis; biomarkers; endotypes; phenotypes.

To cite this article:

Elisyutina OG, Fedenko ES, Smolnikov EV, Ignatyeva OA, Khaitov MR. Diagnostic and prognostic value of biomarkers in atopic dermatitis for assessing its endotypes, phenotypes, and treatment efficacy. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):521–542. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16905>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — широко распространённое системное многофакторное воспалительное заболевание, в основе патогенеза которого лежат генетические и эпигенетические факторы нарушения иммунного ответа [1, 2]. По данным различных эпидемиологических исследований, АтД встречается примерно у 3–10% взрослых и 15–25% детей, из них у 20–40% пациентов отмечается среднетяжёлое или тяжёлое течение, при котором АтД рассматривается как системное заболевание с полиорганной патологией [3–5]. В основе АтД лежат генетическая предрасположенность к аллергии, нарушение функции эпидермального барьера, Т2-иммунный ответ, особенности микробиома кожи, развитие IgE-зависимой специфической сенсибилизации к аллергенам, аутоиммунные механизмы, что в совокупности формирует эндотип и фенотип заболевания [6–8]. В развитии иммунного ответа при АтД принимают участие различные клетки иммунной системы — Т-лимфоциты, дендритные клетки, врождённые лимфоидные клетки, кератиноциты, моноциты, эозинофилы и другие, которые активируются вследствие проникновения аллергенов и микробных факторов через повреждённый кожный барьер и синтезируют провоспалительные цитокины — интерлейкины (interleukin, IL) 4, 5, 13, 31 и др. Исследования последних лет были направлены на изучение роли цитокинов в качестве биомаркеров иммунного воспаления, лежащего в основе развития АтД, и на их практическую значимость в прогнозе эффективности современной системной терапии. Всё большее число исследователей указывает на системную природу АтД, характеризующую одновременное наличие других аллергических заболеваний — пищевой аллергии, бронхиальной астмы, аллергического ринита, а также неаллергических заболеваний, таких как витилиго, алопеция, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, заболевания сердечно-сосудистой системы и др. [9–13].

Дальнейшее изучение иммунологических механизмов АтД в целом, поиск специфических биомаркеров иммунного воспаления продолжает быть особенно актуальным в контексте разработки новых таргетных терапевтических препаратов для лечения этого заболевания. Определение важнейших биомаркеров воспаления, таких как показатели клеточного и гуморального иммунного ответа, уровни различных цитокинов в сыворотке крови и в коже, транскрипции мРНК генов цитокинов и рецепторов позволит дифференцировать различные клиничко-патогенетические варианты и разрабатывать персонализированные подходы к диагностике, лечению и прогнозу АтД.

Современные терапевтические возможности объединяют широкий выбор наружных и системных препаратов для лечения АтД; при их назначении необходимо учитывать возраст больного, степень тяжести заболевания, коморбидную патологию, а также отношение к болезни и приверженность к лечению самого пациента [14, 15]. Согласно

актуальным на сегодняшний день отечественным клиническим рекомендациям, пациентам с АтД тяжёлого течения, у которых неэффективна наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, топическими ингибиторами кальциневрина, рекомендована системная терапия, включающая антигистаминные препараты, пероральные глюкокортикоиды, циклоспорин, рекомбинантное моноклональное антитело, блокирующее эффекты IL-4 и IL-13 (дупилумаб) [2]. Высокая эффективность и безопасность терапии дупилумабом АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения показана в ряде исследований [16–20]. В настоящее время этот препарат широко применяется во многих странах мира, в том числе в России. Для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД зарегистрировано также несколько селективных иммунодепрессантов — препаратов из группы ингибиторов янус-киназ (барицитиниб, упадацитиниб и аброцитиниб), эффективность и безопасность которых продемонстрирована в рандомизированных исследованиях [21–25].

Несмотря на то, что современная таргетная терапия дупилумабом и селективными иммунодепрессантами оказалась эффективным способом лечения АтД, в некоторых случаях наблюдается недостаточный терапевтический ответ. До сих пор не установлено корреляции между клиническими фенотипами и ответом на лечение, а также не определены предикторы неэффективности или недостаточной эффективности терапии и риска развития нежелательных явлений. Вместе с тем выявление таких биомаркеров-предикторов необходимо для персонализированного подхода к терапии и прогноза её эффективности у конкретного пациента. С появлением новых таргетных препаратов для лечения АтД, например анти-IL-13 (лебрикизумаб), ингибиторов янус-киназ различной степени селективности, определение типа иммунного ответа и участия того или иного биомаркера в развитии заболевания может иметь огромное диагностическое, прогностическое и фармакоэкономическое значение. В 2019 году состоялся Международный совет по экземе (International Eczema Council, IEC), в котором приняли участие 100 экспертов в области дерматологии, аллергологии и иммунологии [26]; повесткой дня Совета было обсуждение фенотипов и биомаркеров АтД. Большинство экспертов (97%) были согласны с тем, что АтД является гетерогенным заболеванием, имеющим как минимум три различных фенотипа, для определения которых необходимо дальнейшее изучение биомаркеров, что позволит улучшить тактику ведения пациентов и рационализировать подходы к терапии заболевания.

Настоящий обзор посвящён анализу современных исследований по изучению биомаркеров АтД, их клинической значимости и потенциала не только в определении эндотипа заболевания, но и в области разработки новых терапевтических стратегий. Обобщение современных данных позволит определить приоритетные направления для будущих исследований, которые помогут в реализации концепции персонализированной терапии АтД, снижении бремени заболевания и улучшении качества жизни пациентов.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Сложность определения ключевых биомаркеров различных эндотипов АтД обусловлена его многофакторной природой и гетерогенными механизмами, включая генетическую предрасположенность, влияние эпигенетических факторов, иммунную дисрегуляцию, нарушения микробиома, клинические особенности течения заболевания и ответа на проводимую терапию (рис. 1).

Генетическая предрасположенность

Наследование АтД осуществляется по полигенному типу, при этом передаётся не само заболевание, а совокупность генетических факторов, способствующих формированию атопии. Семейный анамнез аллергических заболеваний — пищевой аллергии, бронхиальной астмы, аллергического ринита и других — является важным фактором риска развития АтД и относится к основным диагностическим критериям J.M. Hanifin и G. Rajka [27] для постановки диагноза. Бронхиальная астма, аллергический ринит и АтД имеют много общих генетических вариантов риска, которые приводят к дисрегуляции экспрессии генов, связанных с иммунной системой. Полногеномное исследование ассоциации (GWAS) фенотипов аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит и АтД) у 360 838 исследуемых лиц позволило идентифицировать 136 независимых генетических вариантов риска, в том числе 73, о которых ранее не сообщалось. В исследовании сравнивали две большие группы жителей европейских стран: 180 129 пациентов с бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом (сенной лихорадкой) и/или АтД (экземой) и 180 709 человек, которые сообщили, что не страдают каким-либо аллергическим заболеванием. Метаанализ результатов 13 исследований позволил определить 99 геномных областей (локусов), расположенных друг от друга на расстоянии >1 Мб и содержащих по крайней мере один генетический вариант, связанный с аллергическим заболеванием, с общегеномным порогом значимости 3×10^{-8} .

С патогенезом аллергических заболеваний связаны 132 близлежащих гена, но специфические признаки обнаружены только для 6 генетических вариантов, которые представляют собой общие факторы риска развития АтД, бронхиальной астмы и аллергического ринита: варианты гена филаггрина (filaggrin — filament aggregating protein, FLG), белка эпидермальной дифференцировки репетина (RPTN- β -HRNR), газдермина В (GSDMB), рецепторов IL-1 (IL1-RL2 β IL18R1), IL-2 (IL2RA) и гена *WDR36- β -CAMK4*. Данные гены могут быть мишенью для терапии аллергических заболеваний. Обнаружено также, что метилирование ДНК в 36 CpG (участках ДНК, где нуклеотиды G и C соединены фосфатом в линейную последовательность) влияет на транскрипцию независимо от генетических эффектов [28].

В настоящее время определены комплексные генетические нарушения при АтД, вместе с тем выявление ассоциаций генетических вариантов с клиническими проявлениями заболевания представляет определённые сложности. Выделяют генетические варианты, которые влияют на функции эпидермального барьера, включая мутации гена филаггрина [29–31], генов других структурных белков и генов, кодирующих ингибиторы протеаз рогового слоя кожи [32, 33], а также варианты в генах, участвующих в регуляции врождённого и адаптивного иммунитета — генов, кодирующих IL-4 и IL-13 [34, 35], вариантов промотора региона C-C хемокина RANTES и IL13-кодирующего региона [36], варианты генов белка STAT6, который относится к JAK-STAT (Janus Kinases — Signal Transducer and Activator Transcription) — сигнальной системе, реализующей цитокиновый ответ при развитии аллергических заболеваний [37], IL-31, варианты генов рецептора к IgE — FcεR1 [38]; полиморфизмы генов toll-подобных рецепторов [39, 40]; генов хемокинов, активирующих регуляцию (CCL17/TARC) иммунного ответа [41] и других генов. Однако генетические факторы далеко не всегда объясняют развитие АтД: влияние экзогенных факторов вносит не менее значимый вклад в патогенез заболевания.

Влияние эпигенетических факторов на развитие атопического дерматита

Хроническое течение АтД может сформироваться под влиянием ряда экзогенных провоцирующих факторов (аллергены, раздражающие вещества, пищевые продукты, эмоциональный стресс, вирусные, бактериальные и грибковые инфекции и т.д.). Климатические особенности, образ жизни также могут влиять на течение заболевания. Наиболее важное значение в патогенезе АтД имеют пищевые аллергены, респираторные аллергены и аллергены бактериального и грибкового происхождения (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia* spp.) [42, 43]. В большинстве случаев у пациентов с АтД имеет место поливалентная сенсибилизация к различным аллергенам; определение причинно-значимых аллергенов, провоцирующих обострения заболевания, нередко бывает затруднительным.

По разным данным, большинство детей с АтД одновременно сенсибилизированы как к пищевым, так и респираторным аллергенам [44, 45], причём наиболее часто встречается пищевая аллергия к белкам коровьего молока, куриного яйца, к пшенице, сое, арахису [46], в то время как у взрослых преобладает аллергия к ингаляционным аллергенам и наиболее часто — к клещам домашней пыли [47]. В исследовании S.A. Broeks и соавт. [48] изучали электронные амбулаторные карты 1743 детей в возрасте 0–17 лет, обратившихся к врачам первичного или вторичного звена с симптомами аллергии. Пациентам определяли наличие специфических иммуноглобулинов E (immunoglobulin E, IgE) к 10 наиболее распространённым ингаляционным и пищевым аллергенам. Полисенсибилизация чаще встречалась у детей с АтД (268/1197; 22,4%), чем у детей с другими



Рис. 1. Гетерогенность патогенетических механизмов атопического дерматита.

Fig. 1. Heterogeneity of atopic dermatitis pathogenetic mechanisms.

проявлениями аллергии без АД (30/546; 5,5%; $p < 0,001$). По данным российских исследователей, наиболее значимыми респираторными и пищевыми аллергенами для пациентов с АД, сенсibilизация к которым определяется более чем у половины больных, являются мажорный аллерген пыльцы берёзы Bet v 1 (70%), утероглобин кошки Fel d 1 (65%) и PR-10 перекрёстно реагирующие белки, сенсibilизация к которым ассоциирована с аллергией к Bet v 1 — аллергену яблока Mal d 1 (52%) и аллергену лесного ореха Cor a 1.04 (50%). Сенсibilизация к одному или более компонентам аллергенов клещей домашней пыли установлена у 33% пациентов с АД, причём она чаще выявлялась при тяжёлом течении (46%) по сравнению со среднетяжёлым (25%) и лёгким (23%) течением заболевания [49, 50].

При хроническом тяжёлом течении АД причинно-значимыми аллергенами могут быть не только внешние пищевые и респираторные аллергены, но и эндогенные бактериальные и грибковые аллергены, например антигены *S. aureus*, *Candida* spp., *Malassezia* spp., а также аутоантигены. Некоторые экзогенные аллергены (профилин растений, антигены *Aspergillus* и др.) имеют

сходные IgE-связывающие эпитопы с белками человека. Сывороточный IgE больных, сенсibilизированных к тиоредоксину *Malassezia symposiumalis* (Mal s 13), *Malassezia furfur* или *Aspergillus fumigatus*, перекрёстно реагирует с человеческим тиоредоксином, что приводит к развитию аллергического ответа по механизму 1-го типа гиперчувствительности [51]. В некоторых случаях сенсibilизация к аллергенам носит латентный характер и не связана с развитием симптомов заболевания, хотя в последующем может стать клинически значимой. Нарушенный эпидермальный барьер при АД можно рассматривать как потенциальный путь развития первичной сенсibilизации к аллергенам, которые проникают чрескожным путём (так называемая транскутанная сенсibilизация) [51–53]. В некоторых работах продемонстрирована возможность формирования сенсibilизации у больных АД в ответ на контакт кожи с пыльцевыми и пищевыми аллергенами [54, 55]. Подобные исследования проводились также на моделях животных [56]. Несмотря на то, что роль IgE-сенсibilизации при АД считается очень важной [57], участие IgE-опосредованных механизмов иммунного ответа

не всегда является необходимым условием для развития клинической манифестации АТД, что привело к появлению понятия IgE-независимого АТД [58].

Помимо аллергенов и развития специфической сенсибилизации, на тяжесть течения АТД могут также влиять и другие факторы окружающей среды. Загрязнение воздуха в результате индустриализации и попадания в атмосферу вредных веществ, включая газы (диоксид углерода, монооксид углерода, диоксид серы, оксиды азота, метан и хлорфторуглероды), органические и неорганические частицы, биологические молекулы, продукты горения вследствие лесных пожаров, могут способствовать обострению АТД [59]. Известно, что изменения температуры окружающей среды, влажности, инсоляция влияют на течение АТД [60–62]. В последние годы показана роль полициклических ароматических углеводородов, образующихся при сжигании любого углеродного топлива, в индукции воспаления лигандами арильного углеводородного рецептора (AhR) и усилении экспрессии артемина — нейротрофического фактора, участвующего в механизме кожного зуда, кодируемого *ARTN* — геном-мишенью AhR [63]. У пациентов с АТД отмечается значительное повышение экспрессии артемина [64]; в культуральных исследованиях на клетках эпидермиса была показана активация мРНК артемина под воздействием частиц дизельных выхлопов [65]. Кроме того, в культивируемых кератиноцитах человека, подвергшихся воздействию озона и полициклических ароматических углеводородов, наблюдается повышенная экспрессия изоформ цитохрома P450 — CYP1A1, CYP1A2 и CYP1B1 — посредством AhR-зависимого механизма [66]. Активация пути AhR также может способствовать большей экспрессии альдоксоторедуктазы, которая влияет на активацию тучных клеток и стимулирует Th2-ответ [67]. Такие вещества, как оксид азота, озон и полициклические ароматические углеводороды, могут вызывать образование активных форм кислорода. При исследовании содержания карбонильных фрагментов, маркеров прямого окислительного повреждения белков, в биоптатах кожи 75 пациентов с АТД было обнаружено, что их уровень значительно увеличен в поражённых участках кожи больных АТД, особенно в роговом слое, по сравнению с образцами кожи здоровых индивидуумов из контрольной группы [68].

Таким образом, можно предположить, что кожа пациентов с АТД более восприимчива к индуцированному внешними факторами повреждению активными формами кислорода, которое может ещё больше нарушить функцию эпидермального барьера. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, посвящённых влиянию загрязнения окружающей среды на течение АТД, противоречивы [69–72], однако большинство авторов свидетельствует о негативном влиянии данных факторов на течение заболевания [73–76].

Иммунная дисрегуляция

В основе АТД, как и других аллергических заболеваний, лежит системный T2-иммунный ответ, характеризующийся

активацией и пролиферацией Th2-лимфоцитов, активацией врождённых лимфоидных клеток (ILCs), участием провоспалительных T2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) в ответ на воздействие аллергенов, проникающих через нарушенный эпидермальный барьер. В иммунном ответе при АТД принимают участие и другие T-лимфоциты, В-лимфоциты, дендритные клетки, тучные клетки, базофилы, кератиноциты, моноциты и эозинофилы, которые взаимодействуют с помощью различных механизмов и принимают непосредственное участие в реализации иммунного ответа [57, 77].

Иммуногистохимические исследования показывают, что воспалительный инфильтрат в коже больных АТД преимущественно состоит из CD4+ и CD8+ клеток, при этом их соотношение сопоставимо с таковым в периферической крови; также показана активация и дифференцировка субпопуляций В-лимфоцитов при АТД, чего не наблюдается при псориазе [78–80]. T-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (cutaneous lymphocyte antigen, CLA), который обеспечивает возможность немедленно перемещаться в кожу при контакте с чужеродными антигенами. Миграция T-клеток в кожу определяется взаимодействием CLA с поверхностными структурами антигенов, экспрессированными на сосудах кожи, E-селектином, α6-интегрином и молекулами клеточной адгезии VCAM1, ICAM1, которые присутствуют в периферической крови больных АТД [81].

Анализ биоптатов кожи больных АТД показывает увеличение экспрессии мРНК IL-4 и IL-13, характерной для T2-ответа. Функции IL-4 и IL-13 пересекаются, но не являются идентичными: IL-4 и в меньшей степени IL-13 регулируют переключение иммунного ответа и синтез IgE плазматическими клетками. IL-4, но не IL-13 промотирует дифференцировку T-хелперов из Th0- в Th2-клетки. Они также рекрутируют воспалительные эффекторские клетки, снижают экспрессию филаггрина и других структурных белков кожи; на мышиных моделях эти цитокины увеличивали колонизацию кожи *S. aureus* [82]. Кроме того, IL-4 и IL-13 непосредственно воздействуют на сенсорные нейроны, повышая их чувствительность к прuritогенам и способствуя хроническому зуду при АТД [83].

В то же время в поражённых участках кожи в стадии обострения не происходит существенного увеличения экспрессии мРНК IL-5, IL-12, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), тогда как при хроническом течении заболевания их уровень повышается, а уровень экспрессии мРНК IL-4, IL-13 уменьшается [84]. Наряду с T2-цитокинами в хроническом течении АТД принимают участие Th17- и Th22-лимфоциты и соответствующие цитокины IL-17 и IL-22 [85, 86]. Кроме того, в иммунный ответ вовлекаются механизмы адаптивного звена с участием провоспалительных цитокинов, таких как ГМ-КСФ, хемокины и простагландины [87].

Среднетяжёлое и тяжёлое течение АТД характеризуется более выраженной иммунной дисрегуляцией, что

проявляется повышением маркеров гиперплазии эпидермиса и инфильтрата Т-лимфоцитов/дендритных клеток как в непоражённой, так и поражённой коже по сравнению со здоровыми индивидуумами. Уровни медиаторов, ассоциированных с Th2-, Th22-, Th1- и Th17-сигнальными путями, возрастают с усугублением тяжести течения АтД [88]. Степень активации Th2/Th22-сигнальных путей в высокой степени коррелирует со степенью тяжести и может напрямую влиять на выраженность клинических проявлений АтД. Активация клеток Лангерганса приводит к синтезу хемокинов и миграции клеток-предшественников дендритных клеток в лимфатические узлы, где происходит активация Th2-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины IL-4, IL-5, IL-13 [82, 89]. Продукция данных молекул необходима для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE-ответ и индукции экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), определяющих миграцию эозинофилов и мононуклеаров непосредственно в очаг воспаления.

Мононуклеары у больных АтД отличаются повышенной активностью циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) фосфодиэстеразы, способствующей продукции IL-4, IL-10, простагландина E2 и IgE. Кроме того, при АтД кератиноциты способны продуцировать IL-7-подобный тимусный стромальный лимфопоэтин, который даёт сигнал дендритным клеткам активировать Т-лимфоциты в направлении Th2-типа иммунного ответа [90–92]. При сопоставлении молекулярного эндотипа и клинических проявлений тяжёлого АтД, как экзогенного, так и эндогенного, были выявлены признаки активации Th17- и Th22-клеток у пациентов только с эндогенным АтД, не ассоциированным с повышенным уровнем общего IgE. В исследованиях, проведённых в азиатской популяции, охарактеризован Th17+-фенотип заболевания, который регистрируется как у пациентов с АтД, так и у пациентов с псориазом [93].

Ключевым цитокинам — IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и интерферону- γ (IFN- γ), вовлечённым в патофизиологические механизмы АтД и ассоциированных с ним аллергических заболеваний, для передачи сигнала требуется участие сигнальной системы JAK/STAT (Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription), которая представляет собой сигнальный путь, состоящий из янус-киназы (JAK) и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (STAT), по которому происходит передача сигналов от внеклеточных полипептидов через трансмембранные рецепторы к промоторам генов-мишеней в ядре клетки [89, 94, 95]. Пути передачи внутриклеточного сигнала от различных цитокинов могут быть сходными, а одни и те же рецепторы цитокинов могут участвовать в различных типах иммунного ответа.

Таким образом, в регуляции иммунного ответа при АтД принимает участие целый ряд клеток и цитокинов разнонаправленного действия, взаимодействие которых поддерживает хроническое системное воспаление и обеспечивает условия, необходимые для развития Т2-типа иммунного ответа.

Нарушения микробиома

Важнейшими аспектами патогенеза АтД являются длительно персистирующее воспаление и нарушение функции эпидермального барьера. Снижение экспрессии структурных белков филаггрина, лорикрина, инволюкрина, корнеодесмосомина, кератина 1–10 приводит к усилению трансэпидермальной потери воды, увеличению уровня pH и нарушениям микробиома кожи [96].

Состояние микробиома кожи зависит от генетических, физических (температура и влажность) факторов, особенностей гигиены, применения различных средств для очищения кожи. У больных АтД особенно значимой является колонизация кожи *S. aureus*, которая может не только вызывать обострение АтД, но и поддерживать патологический иммунный ответ. Феномен колонизации кожи впервые был описан J.J. Leyden и соавт. в 1974 году [97]. С того времени роль *S. aureus* в патогенезе АтД, как и микробиом в целом, подробно изучаются до настоящего времени. В результате исследований было установлено, что *S. aureus* является не только фактором обострения АтД и развития вторичных бактериальных осложнений, но и может исполнять роль классического аллергена, инициируя иммунный ответ по немедленному типу, что доказано присутствием специфических IgE антител к его энтеротоксинам [98–101]. Показано также, что *S. aureus* может усиливать нарушения эпидермального барьера и экспрессию провоспалительных цитокинов [102, 103]. Показано снижение разнообразия микробиоты кожи у пациентов с АтД за счёт преобладания стафилококков [103, 104], при этом степень представленности *S. aureus* на поражённых участках кожи существенно выше, чем на непоражённых [102]. Метаанализ 95 исследований показал, что у пациентов с АтД частота колонизации кожи *S. aureus* выше, чем у здоровых людей (отношение шансов, ОШ, 19,74; 95% доверительный интервал, ДИ, 10,88–35,81), при этом в отношении непоражённых участков кожи различия были менее выраженными (ОШ 7,77; 95% ДИ 3,82–15,82). Общая распространённость колонизации *S. aureus* среди пациентов составила 70% для поражённой кожи, 39% для непоражённой кожи и 62% для слизистой оболочки носа (в сравнении с 3% здоровых индивидуумов) [105].

Механизмы, посредством которых *S. aureus* участвует в развитии воспаления при АтД, изучены недостаточно, хотя показано, что в случае варианта АтД, ассоциированного с мутациями гена филаггрина, наблюдается значительная колонизация *S. aureus* как на поражённых, так и непоражённых участках кожи [105, 106]. При обострении АтД экспрессия филаггрина может нарушаться за счёт действия Т2-цитокинов — IL-4, IL-13, выработку которых способен индуцировать *S. aureus*. В условиях нарушения эпидермального барьера *S. aureus* проникает через эпидермис непосредственно в дерму, где взаимодействует с иммунокомпетентными клетками и индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-22 и тимусный стромальный лимфопоэтин [106].

У пациентов с АтД отмечается также восприимчивость к дерматофитным грибковым инфекциям, в особенности вызванным грибами рода *Malassezia*, при этом важную роль играет толл-подобный рецептор 2 (toll-like receptor 2, TLR2), который обеспечивает взаимодействие между иммуногенными белками и кератиноцитами, вследствие чего происходит усиление продукции антимикробных пептидов — α - и β -дефензинов, хемокина CLX8. Антигены *Malassezia* также способны стимулировать выработку специфических IgE через Т-клеточно-опосредованную стимуляцию В-клеток [107].

Микробиом кожи здоровых людей является важнейшим фактором защиты, включает в себя различные микроорганизмы, которые регулируют местный иммунный ответ, контролируют функцию Т-регуляторных клеток, препятствуют колонизации патогенными микроорганизмами, тем самым обеспечивая нормальное функционирование иммунных реакций в коже. Нарушение взаимодействий между эпидермальным барьером, иммунным ответом и микробиомом кожи приводит к хроническому воспалению и персистирующему течению АтД. Понимание эндотипов и фенотипов АтД, связанных с колонизацией кожи *S. aureus* и другими микроорганизмами, поможет идентифицировать пациентов, находящихся в группе риска, и создать основу для рациональных подходов к модулированию колонизации *S. aureus*, предотвращению инфекции *S. aureus* и снижению тяжести заболевания у больных АтД [108]. Дальнейшее изучение роли микробиома кожи при АтД и поиск биомаркеров является перспективным с точки зрения разработки новых методов терапии этого заболевания.

Клинические особенности течения заболевания и оценка ответа на проводимую терапию

Интеграция данных о генетических, иммунологических, микробиологических и клинических аспектах АтД необходима для разработки дифференцированной классификации этого заболевания. Понимание того, что АтД не является однородным заболеванием, а включает в себя множество фенотипов с различными патогенетическими механизмами, позволит в будущем персонализировать подходы к диагностике, терапии и прогнозу. Некоторые фенотипы могут быть связаны с более тяжёлым хроническим течением АтД и большей частотой развития других аллергических заболеваний.

В рутинной практике диагноз АтД устанавливают клинически, на основании общепринятых диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [27], однако некоторые исследователи предлагают выделять отдельные фенотипы заболевания. Так, D.Y. Leung с соавт. [101] предлагают выделять следующие фенотипы:

- АтД с дебютом в раннем детском возрасте, который спонтанно разрешается в детском возрасте до 5 лет;
- АтД с дебютом в раннем детском возрасте с персистирующим тяжёлым течением в подростковом и взрослом периоде;

- АтД с дебютом в подростковом или взрослом периоде лёгкой и средней степени тяжести;
- АтД с дебютом в подростковом или взрослом периоде с тяжёлым персистирующим течением;
- экзогенный АтД, сопровождающийся повышением уровня специфических IgE антител к пищевым и ингаляционным аллергенам;
- эндогенный, не-IgE-опосредованный АтД;
- АтД, сопровождающийся колонизацией кожи *S. aureus*, с признаками вторичной инфекции;
- АтД, сопровождающийся распространённой вирусной инфекцией, например вирусом простого герпеса, с развитием тяжёлого осложнения — герпетической экземы Капоши.

Систематический анализ 186 исследований по изучению фенотипов АтД и связанных с ним характеристик позволил выявить критерии определения фенотипов АтД. Большинство исследований были стационарными (109/186; 59%) и перекрёстными (141/186; 76%). Число включённых пациентов колебалось от 7 до 526 808. В 91 (49%) исследовании изучался фенотип, основанный на тяжести заболевания. Фенотип, основанный на траектории заболевания, морфологии и наличии сопутствующей герпесвирусной инфекции был проанализирован в 56 (30%), 22 (12%) и 11 (6%) исследованиях соответственно. Исследователи выявили основные критерии для определения фенотипов АтД: тяжесть течения; возраст; раса; коморбидные заболевания; траектории развития заболевания; наличие микробных осложнений; профиль сенсibilизации; семейный анамнез аллергии; генетические факторы; нарушения эпидермального барьера; генетические варианты; морфологические особенности высыпаний [109]. Хотя фенотипы заболевания нередко имеют общие черты и симптомы, в большинстве случаев доминирующая клиническая картина определяет соответствующий клинический фенотип АтД [109, 110].

Разработаны диагностические шкалы оценки степени тяжести АтД на основании субъективных и объективных показателей; наиболее широкое применение получили индексы SCORAD, EASI и IGA, шкалы для оценки качества жизни и оценки влияния заболевания на пациента DLQI, POEM, которые используют для диагностики АтД у детей и взрослых [111]. В настоящее время диагностические индексы применяются в клинических исследованиях, однако в рутинной практике их использование ограничено недостаточным временем приёма, необходимостью вести дополнительную документацию, повышением нагрузки, недостаточной осведомлённостью специалиста о рекомендациях по применению диагностических шкал и опросников, несогласием с методами оценки, низкой мотивацией к изменению привычных методов работы и другими причинами. Недавно проведённое глобальное исследование 87 пациентов с АтД из 15 стран с применением специального интервью, на котором обсуждали вопросы влияния АтД на повседневную жизнь, наиболее тревожащие

симптомы АТД, принятие решения о терапии, ожидания и опыт, связанный с лечением, контроль заболевания, показало, что многие врачи недооценивают влияние АТД на жизнь пациентов. При этом пациенты сообщили, что мало осведомлены о системах оценки тяжести АТД, и почти никто из них не знал, что такие оценки используются их врачами во время визитов. Пациенты высказывались за использование методов объективной оценки степени тяжести заболевания с позиций врача и пациента. С точки зрения больных АТД, оптимальная система оценки должна включать разнообразные симптомы, учитывать особенности течения заболевания и быть доступной, независимо от уровня образования, помогать в объяснении врачу бремени АТД и обосновывать назначение того или иного способа лечения [112].

В настоящее время эксперты предлагают внедрение в клиническую практику концепций «лечение до достижения цели» (Treat-to-target) и достижение «минимальной активности заболевания», которые могут использоваться как в качестве общей цели лечения, так и для определения показаний к системной терапии. Предлагается использовать существующие валидированные инструменты, которые позволяют пациентам определять признаки и симптомы, имеющие для них наибольшее значение, и соответствующим образом подбирать терапию. Выделение клинических фенотипов, а также установление роли провоцирующих факторов, определение генетических и биологических маркеров играет важнейшую роль в создании персонализированных подходов к терапии АТД.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Биомаркер — это определённая характеристика, которую можно объективно измерить, и которая может служить индикатором физиологических и патологических биологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство. В современном медицинском сообществе термин «биомаркер» используется в широком смысле для определения любого показателя, отражающего взаимодействие между биологической системой и факторами окружающей среды, которые могут быть химическими, физическими или биологическими.

Выделяют две категории биомаркеров с несколькими подтипами [113]. Первая категория представляет собой биомаркеры, которые могут быть использованы для разделения пациентов на различные группы. Биомаркеры этой категории используют не только с целью скрининга и диагностики, но и для определения прогноза заболевания. Такие биомаркеры помогают оценить вероятный ход болезни и будущие риски пациента: например, оценить степень тяжести, исход заболевания, вероятность госпитализации и т.д. Прогностические биомаркеры позволяют идентифицировать группы пациентов, которые, скорее всего, будут адекватно реагировать на терапию,

или, напротив, окажутся неответчиками. Ко второй категории относят биомаркеры для мониторинга клинического ответа на конкретную терапию или вмешательство, в том числе показатели, позволяющие измерять тяжесть течения заболевания, которые могут применяться в клинических исследованиях в качестве критерия оценки эффективности терапии. Биомаркеры могут быть определены не только с помощью различных молекулярно-генетических, иммунологических методов, но и на основании оценки клинических симптомов заболевания, а также могут быть исследованы различные биологические образцы, включая кровь, слюну, биоптаты кожи или «отпечатки кожи», полученные с применением специальных лент-полосок [113–115].

Классификации биомаркеров при атопическом дерматите

Не существует общепринятой классификации биомаркеров при АТД. Биомаркеры АТД классифицируют на основе их роли в иммунном ответе и прогностического значения в отношении эффективности терапии. По результатам Международного совета по экземе (IEC), на котором обсуждали биомаркеры АТД, 70% экспертов считают, что необходимо определение биомаркеров в крови, 50% — в коже (включая определение генов и транскриптов), 28% — протеомных биомаркеров, 28% — молекулярно-генетических маркеров с применением специальных тестов-полосок (tape-strips), 25% — «физиологических» биомаркеров (определение трансэпидермальной потери воды, спектроскопия и др.) [26]. В качестве диагностических биомаркеров АТД 100% экспертов предлагают определение уровня общего IgE, 92,3% — относительного и общего числа эозинофилов, и только 30,8% экспертов предлагают использовать другие биомаркеры (филаггрин, лактатдегидрогеназа, CCL17/TARC). В табл. 1 [116] представлены основные кандидатные биомаркеры, определению роли которых при АТД посвящён ряд исследований. К наиболее изученным биомаркерам для скрининга АТД можно отнести определение вариантов гена филаггрина, SPINK, общего IgE в пуповинной крови, TSLP, IgE общий, для мониторинга заболевания — определение в крови хемокинов TARC39, STACK40, sE-селектина, хемокинов макрофагального происхождения, лактатдегидрогеназы, IL-18, а также транскриптов биоптатов кожи.

Биомаркеры, ассоциированные с тяжестью течения атопического дерматита

Использование биомаркеров для оценки тяжести АТД может предоставить более точную картину активности заболевания, основанную не только на определении клинических признаков воспаления. К таким биомаркерам можно отнести определение уровней общего и специфических IgE [110, 117–119]; определение числа эозинофилов [119, 120]. Так как ведущим механизмом иммунного

Таблица 1. Кандидатные биомаркеры эффективности терапии atopического дерматита по их роли в иммунном ответе и прогностическому значению (адаптировано по [116])

Table 1. Candidate biomarkers for therapy efficiency and response to atopical dermatitis therapy based on their role in the immune response and their prognostic value [116])

Биомаркер	Скрининг	Диагностика	Тяжесть	Сенсибилизация	Прогнозирование	
					ответа на терапию	АтД и развития коморбидных заболеваний
Общий/специфический IgE	-	-	-	+++	Возможно	Вероятен
Тимус и активированный активацией хемокин TARC/CCL17	+	-	+++	-	-	-
Макрофагальный хемокин MDC/CCL22	-	-	+	-	-	-
Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки CTACK/CCL27	-	-	+	-	-	-
Филаггрин	++	-	-	-	Возможно	?
Ген, кодирующий ингибиторы сериновых протеаз, SPINK5/LEKTI	+	-	-	-	-	?
Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)	+	-	-	?	-	Прогноз вирусных осложнений
IL-31	-	-	+	-	-	-
IL-33	-	-	+	-	-	Прогноз вирусных осложнений
IL-22	-	-	+	-	-	-
FcεRI/FcγRII	-	+	-	-	-	-
Индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO)	-	-	-	-	-	Прогноз вирусных осложнений
LL-37	-	+	-	-	-	-
IL-18	-	+	-	-	-	-
IL-16	-	+	-	-	-	-
Растворимый рецептор IL-2	-	+	-	-	-	-
Периостин 1	-	+	-	-	-	-
Лёгочный и активацией регулируемый хемокин PARC/CCL18	-	+	-	-	-	-
Трансэпидермальная потеря влаги (TEWL)	++	-	-	?	-	Прогноз вирусных осложнений
Нейротрофический фактор мозга (BDNF)	-	+	-	-	-	-
IgE специфический к <i>Malassezia</i> spp.	-	+	-	-	-	+

Примечание. «-» — отсутствие значимости; «+» — низкая (возможная) значимость; «++» — средняя значимость; «+++» — высокая значимость; «?» — неопределённая значимость.

Note. "-" — no significance; "+" — low (possible) significance; "++" — medium significance; "+++ — high significance; "?" — uncertain significance.

ответа при АтД считают Т2-воспаление, повышение уровня ассоциированных цитокинов и хемокинов может коррелировать со степенью тяжести заболевания, а также изменяться на фоне лечения. Повышение уровня основных биомаркеров Т2-воспаления — IL-4 и IL-13 — показано во многих исследованиях [94, 120–124]. Кроме того, такими биомаркерами могут быть Т2-связанные цитокины, такие как IL-22 (Th22-цитокин), и различные хемокины:

тимус и регулируемый активацией хемокин (TARC/CCL17), CCL26/хемокин, привлекающий эозинофилы (эотаксин-3), CCL27/CTACK, а также CCL18/лёгочный и регулируемый активацией хемокин, макрофагальный хемокин MDC/CCL22 CCL22/хемокин, происходящий из макрофагов (MDC) [119, 124–131].

Степень тяжести заболевания может быть ассоциирована также с повышением уровня воспалительных

маркеров, таких как сывороточная лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок [132–136]. Следует отметить, что уровень циркулирующих цитокинов и хемокинов в периферической крови в большинстве случаев повышается при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания, в то время как при лёгком течении уровень биомаркеров может не превышать референсных значений. В исследовании Н. Не с соавт. [84] были изучены образцы кожи и крови 61 пациента с АтД различной степени тяжести. Биомаркеры иммунного ответа и эпидермального барьера исследовали на поражённых и непоражённых участках кожи с применением методов полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуногистохимии, а также в крови с использованием протеомного анализа OLINK. Результаты исследования показали, что клеточные маркеры эпидермальной гиперплазии и инфильтрации Т-клеток/дендритных клеток были увеличены в тканях у всех пациентов с АтД независимо от степени тяжести по сравнению с контрольной группой, тогда как уровень биомаркеров, ассоциированных с Th2, Th22, Th1 и Th17, увеличивался в зависимости от тяжести АтД как в поражённой, так и непоражённой коже. Уровни Th2 (IL13, CCL17 и CCL26) и Th22 (IL-22) были значительно повышены у всех пациентов с АтД независимо от тяжести заболевания. При лёгком течении и при ограниченной форме АтД наблюдалось увеличение уровня Th1-маркеров (IFNG, CXCL9 и CXCL10) и Th17клеток (IL-17A, CCL20 и CXCL1) в участках поражённой кожи, тогда как в непоражённой коже такого увеличения не отмечено. Интересно, что при среднетяжёлом и тяжёлом течении АтД обнаружено повышение уровня маркеров, связанных с атеросклерозом и/или сердечно-сосудистым риском (CCL7, FGF21 и IGFBP1), в отличие от пациентов с лёгким течением АтД [84].

Таким образом, даже при лёгком течении заболевания отмечается повышение активации клеток Th2/Th22, которые преимущественно локализируются в очагах поражения; при увеличении степени тяжести заболевания отмечается активация целого ряда воспалительных биомаркеров. Кроме того, тяжесть течения заболевания коррелировала с уровнем биомаркеров, связанных с нарушениями эпидермального барьера (филаггрин, лорикрин и естественный увлажняющий фактор) [137].

Биомаркеры для оценки эффективности и мониторинга терапии атопического дерматита

Для лечения АтД применяются препараты разных групп, включая наружную терапию топическими глюкокортикостероидами, топическими ингибиторами кальциневрина, эмолентами, а также системную терапию циклоспорином, глюкокортикостероидами, в последнее время — генно-инженерными препаратами и ингибиторами янус-киназ. С появлением новых таргетных препаратов, например анти-IL-4R и 13

(дупилумаб), анти-IL-13 (лебрикизумаб), селективных иммуносупрессоров — JAK-ингибиторов, определение биомаркеров иммунного ответа и прогноза эффективности лечения будет иметь огромное диагностическое, прогностическое и фармакоэкономическое значение в персонализированном подходе к выбору терапии АтД. В современных клинических исследованиях с целью определения эффективности и безопасности лекарственных препаратов для лечения АтД используют биомаркеры как в коже, так и в крови: CCL17/TARC, MDC/CCL22, IL-13, S100A7/8/12, IL-22, CCL13/MCP-4, Eotaxin-3/CCL26, CCL18/PARC [94, 127, 138].

Как известно, на протяжении жизни тяжесть симптомов АтД изменяется либо вследствие естественных причин, либо на фоне лечения; в этой ситуации определённые биомаркеры могут играть прогностическое значение и давать информацию о механизмах действия того или иного препарата и ответа на терапию. Например, при исследовании эффективности препарата фезакинумаба — моноклонального антитела, ингибирующего IL-22, оказалось, у пациентов с АтД с исходно высоким уровнем IL-22 в биоптатах кожи отмечались значительное уменьшение симптомов и быстрый ответ на терапию по сравнению с пациентами с более низким уровнем данного биомаркера в коже [138]. В исследовании J.W. Glickman с соавт. [139] показано, что исходная экспрессия хемокина CCL22/MDC коррелирует с будущими клиническими показателями ответа на терапию различными системными препаратами. При лечении дупилумабом прогностическим биомаркером ответа на терапию может быть CXCL2 (связанный с Th17) [139].

Проблемы и перспективы использования биомаркеров при атопическом дерматите

Возможности использования биомаркеров продолжают расширяться с развитием технологий и прогрессом наших знаний об АтД. Новые исследования и разработки могут изменить представления об использовании биомаркеров для лечения АтД в будущем. Наиболее информативными биомаркерами в настоящее время считают цитокины и хемокины, определяемые в биоптатах поражённой и непоражённой кожи. Данная методика применяется чаще в исследованиях, является инвазивной, требует высокой квалификации специалиста, так как при нарушении техники проведения может вызывать инфекционные осложнения, особенно в педиатрической популяции. Исследования периферической крови более доступны, но не всегда позволяют получить необходимую информацию, уровни цитокинов в крови могут широко варьировать и не всегда отражают объективную картину воспаления при АтД.

Внедрение определения биомаркеров кожи и крови в рутинную клиническую практику требует разработки простых и доступных методов тестирования. Следовательно, существует большая неудовлетворённая потребность в разработке минимально инвазивных и простых методов определения биомаркеров АтД. В последнее время в некоторых исследованиях применяли специальные

клеякие ленты (strip-tape), которые помещали на различные участки кожи на непродолжительное время для получения белков рогового слоя. С помощью таких тест-систем возможно исследовать заранее определённые белки и гены, а также мРНК. Проведён ряд исследований, в которых сравнивали показатели, полученные при полноценной биопсии кожи и при использовании клейких полосок. Аналогично данным, полученным при биопсии кожи, биомаркеры, определённые с помощью клейких полосок, показывают значимые корреляции с тяжестью АтД [140]. В исследовании E. Guttman-Yassky с соавт. [141] с участием 51 ребёнка с АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения в возрасте до 5 лет были изучены биологические образцы, полученные с поверхности кожи с применением клейких лент. Всем детям наносили на кожу 16 клейких лент на поражённые и непоражённые участки кожи, в полученных образцах оценивали экспрессию генов и белков с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуногистохимических методов. В исследуемых образцах были обнаружены 77 из 79 исследуемых белков и генов, при этом на основании результатов уровней 53 из 79 биомаркеров были показаны различия между детьми с АтД и без АтД. Уровни клеточных маркеров Т-клеток (CD3), дендритных клеток (FcεRI и рецепторы-лиганды OX40), основных воспалительных маркеров (матриксная металлопептидаза 12), врождённых маркеров (IL-8 и IL-6), Th2-клеток (Th2; IL-4, IL-13), хемокинов CCL17 и CCL26, генов Th17/Th22 (белки IL-19, IL-36G и S100A) были значительно увеличены в биоптатах как поражённой, так и непоражённой кожи пациентов с АтД по сравнению с детьми без АтД (биоптаты нормальной кожи). Выявлена корреляция между степенью тяжести заболевания, значениями трансэпидермальной потери воды, маркерами Th2-клеток (IL-33 и IL-4R) и Th17/Th22 (IL-36G и S100As) в поражённой и непоражённой коже при АтД.

Внедрение в клиническую практику малоинвазивных,

доступных и простых методов определения биомаркеров является перспективной задачей современной аллергологии и дерматологии, особенно у детей с АтД. Возможность быстрого и надёжного определения биомаркеров может улучшить не только качество клинических исследований, но и оптимизировать подходы к терапии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — заболевание с высокой степенью гетерогенности, требующее индивидуализованного подхода к лечению. Исследования последних лет позволили охарактеризовать множество биомаркеров, отражающих разнообразные патофизиологические аспекты АтД, и предоставили обнадеживающие данные о потенциале данных биомаркеров в качестве инструментов для персонализированной диагностики, оценки тяжести и мониторинга эффективности терапии.

Большой интерес представляют инновационные методы, такие как клейкие ленты, и возможность их использования в педиатрической популяции, где неинвазивность и безопасность методов диагностики особенно важны. Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс в идентификации и применении биомаркеров, сохраняются вопросы, требующие дальнейшего изучения. Необходимо проведение большего числа проспективных исследований для оценки клинической релевантности биомаркеров при различных фенотипах АтД. Только такие исследования могут лечь в основу стратегий персонализированной терапии, обеспечивая каждому пациенту максимально эффективное и безопасное лечение.

Интеграция данных о биомаркерах в клиническую практику позволит достичь нового уровня в ведении пациентов с АтД, снизить бремя заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00432 (<https://rscf.ru/project/23-15-00432>).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Г. Елисюткина, Е.С. Феденко, Е.В. Смольников — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; О.А. Игнатьева — сбор и анализ литературных источников, М.Р. Хаитов — написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work and publication were supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00432 (<https://rscf.ru/project/23-15-00432>).

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko, E.V. Smolnikov — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; O.A. Ignatyeva — collection and analysis of literary sources, M.R. Khaitov — writing the text and editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10023. P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Атопический дерматит // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 3. С. 44–92. doi: 10.36691/RJA1474
- Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 6. P. 1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
- Megna M., Patrino C., Balato A., et al. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: Persistent versus adult-onset disease // *Arch Dermatol Res*. 2017. Vol. 309, N 6. P. 443–452. doi: 10.1007/s00403-017-1739-y
- Oliveira C., Torres T. More than skin deep: The systemic nature of atopic dermatitis // *Eur J Dermatol*. 2019. Vol. 29, N 3. P. 250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
- Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. What's new in atopic dermatitis // *Dermatol Clin*. 2019. Vol. 37, N 2. P. 205–213. doi: 10.1016/j.det.2018.12.007
- Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity // *Immunity*. 2015. Vol. 43, N 1. P. 29–40. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007
- Gittler J.K., Shemer A., Suárez-Fariñas M., et al. Progressive activation of T(h)2/T(h)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 6. P. 1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat Rev Drug Discov*. 2016. Vol. 15, N 1. P. 35–50. doi: 10.1038/nrd4624
- Sims J.T., Chang C.Y., Higgs R.E., et al. Insights into adult atopic dermatitis heterogeneity derived from circulating biomarker profiling in patients with moderate-to-severe disease // *Exp Dermatol*. 2021. Vol. 30, N 11. P. 1650–1661. doi: 10.1111/exd.14389
- Gewiss C., Augustin M. Recent insights into comorbidities in atopic dermatitis // *Expert Rev Clin Immunol*. 2023. Vol. 19, N 4. P. 393–404. doi: 10.1080/1744666X.2023.2181790
- Beck L.A., Cork M.J., Amagai M., et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis // *JID Innov*. 2022. Vol. 2, N 5. P. 100131. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100131
- Itamura M.Y. Involvement of atopic dermatitis in the development of systemic inflammatory diseases // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 21. P. 13445. doi: 10.3390/ijms232113445
- Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema, part I. Systemic therapy // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Vol. 36, N 9. P. 1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345
- Wollenberg A., Kinberger M., Arents B., et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema, part II: Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Vol. 36, N 11. P. 1904–1926. doi: 10.1111/jdv.18429
- Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *New Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
- Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10086. P. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
- De Bruin-Weller M., Thaçi D., Smith C.H., et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) // *Brit J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 5. P. 1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156
- Thaçi D., Simpson E.L., Deleuran M., et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) // *J Dermatol Sci*. 2019. Vol. 94, N 2. P. 266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
- Cork M.J., Eckert L., Simpson E.L., et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2 // *J Dermatol Treat*. 2020. Vol. 31, N 6. P. 606–614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836
- Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10290. P. 2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
- Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 977–987. e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
- Simpson E.L., Sinclair R., Forman S., et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10246. P. 255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
- Silverberg J.L., Simpson E.L., Thyssen J.P., et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2020. Vol. 156, N 8. P. 863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
- Bieber T., Simpson E.L., Silverberg J.L., et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis // *New Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 12. P. 1101–1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380
- Eczemacouncil.org [интернет]. Chicago: International Eczema Council, Inc. Режим доступа: <https://www.eczemacouncil.org/>. Дата обращения: 15.11.2023.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol*. 1980. Vol. 60, Suppl. 92. P. 44–47. doi: 10.2340/00015555924447
- Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology // *Nat Genet*. 2017. Vol. 49, N 12. P. 1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, N 4. P. 441–446. doi: 10.1038/ng1767

30. Ruether A., Stoll M., Schwarz T., et al. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany // *Brit J Dermatol*. 2006. Vol. 155, N 5. P. 1093–1094. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07500.x
31. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y., et al. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *New Engl J Med*. 2011. Vol. 365, N 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
32. Stefansson K., Brattsand M., Roosterman D., et al. Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases // *J Invest Dermatol*. 2008. Vol. 128, N 1. P. 18–25. doi: 10.1038/sj.jid.5700965
33. Vasilopoulos Y., Cork M.J., Teare D., et al. A nonsynonymous substitution of cystatin A, a cysteine protease inhibitor of house dust mite protease, leads to decreased mRNA stability and shows a significant association with atopic dermatitis // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 5. P. 514–519. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01350.x
34. Elias P.M., Eichenfield L.F., Fowler J.F., et al. Update on the structure and function of the skin barrier: Atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications // *Semin Cutan Med Surg*. 2013. Vol. 32, N 2, Suppl. 2. P. S21–24. doi: 10.12788/j.sder.0022
35. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor // *New Engl J Med*. 1997. Vol. 337, N 24. P. 1720–1725. doi: 10.1056/NEJM199712113372403
36. Novak N., Kruse S., Potreck J., et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL-18 gene are associated with atopic eczema // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 115, N 4. P. 828–833. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.030
37. Stephan W., Christian G., Elke R., et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus // *PLoS Genet*. 2008. Vol. 4, N 8. P. e1000166. doi: 10.1371/journal.pgen.1000166
38. Zhou J., Zhou Y., Lin L.H., et al. Association of polymorphisms in the promoter region of FCER1A gene with atopic dermatitis, chronic urticaria, asthma, and serum immunoglobulin E levels in a Han Chinese population // *Hum Immunol*. 2012. Vol. 73, N 3. P. 301–305. doi: 10.1016/j.humimm.2011.12.001
39. Ahmad-Nejad P., Mrabet-Dahbi S., Breuer K., et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 113, N 3. P. 565–567. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.583
40. Novak N., Yu C.F., Bussmann C., et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 7. P. 766–772. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01358.x
41. He H., Bissonnette R., Wu J., et al. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 1. P. 199–212. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.048
42. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T., et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 3. P. 357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
43. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T., et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases // *Clin Microbiol Rev*. 2012. Vol. 25, N 1. P. 106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-11
44. Benet M., Albang R., Pinart M., et al. Integrating clinical and epidemiologic data on allergic diseases across birth cohorts: A harmonization study in the mechanisms of the development of allergy project // *Am J Epidemiol*. 2019. Vol. 188, N 2. P. 408–417. doi: 10.1093/aje/kwy242
45. Kjaer H.F., Eller E., Andersen K.E., et al. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study // *Pediatr Allergy Immunol*. 2009. Vol. 20, N 8. P. 726–734. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00862.x
46. Eller E., Kjaer H.F., Høst A., et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: Results from the DARC cohort // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 7. P. 1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
47. González-Pérez R., Poza-Guedes P., Pineda F., et al. House dust mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD) in the Th2-prone atopic dermatitis endotype // *Life*. 2021. Vol. 11, N 12. P. 1418. doi: 10.3390/life11121418
48. Broeks S.A., Brand P.L. Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children // *Acta Paediatr*. 2017. Vol. 106, N 3. P. 485–488. doi: 10.1111/apa.13729
49. Штырбул О.В. Значимость молекулярной аллергодиагностики в персонифицированном ведении больных atopическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09: 14.01.10; место защиты: Государственный научный центр «Институт иммунологии». Москва, 2020. 24 с.
50. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Смольников Е.В., и др. Значимость компонентной аллергодиагностики в определении показаний к аллергенспецифической иммунотерапии у больных atopическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 519–533. doi: 10.36691/RJA1588
51. Roesner L.M., Werfel T. Autoimmunity (or Not) in atopic dermatitis // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
52. Futamura K., Matsumoto K. Epicutaneous sensitization in patients with atopic dermatitis // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2016. Vol. 29, N 4. P. 170–173. doi: 10.1089/ped.2016.0716
53. Kubo A., Nagao K., Amagai M., et al. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J Clin Invest*. 2012. Vol. 122, N 2. P. 440–447. doi: 10.1172/JCI57416
54. Wassmann-Otto A., Heratizadeh A., Wichmann K., et al. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 10. P. 2046–2054. doi: 10.1111/all.13454
55. Fölster-Holst R., Galecka J., Weißmantel S., et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema: Prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015. Vol. 29, N 8. P. 539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
56. Shershakova N., Bashkatova E., Babakhin A., et al. Allergen-specific immunotherapy with monomeric allergoid in a mouse model of atopic dermatitis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 8. P. e0135070. doi: 10.1371/journal.pone.0135070
57. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 2. P. 336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
58. Heratizadeh A. Atopic dermatitis: New evidence on the role of allergic inflammation // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 16, N 5. P. 458–464. doi: 10.1097/ACI.0000000000000308
59. Fadadu R.P., Abuabara K., Balmes J.R., et al. Air pollution and atopic dermatitis, from molecular mechanisms to population-level evidence: A review // *Int J Environ Res Public Health*. 2023. Vol. 20, N 3. P. 2526. doi: 10.3390/ijerph20032526
60. Kim Y.M., Kim J., Han Y., et al. Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: A panel study in Korea // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 4. P. e0175229. doi: 10.1371/journal.pone.0175229

61. Sargen M.R., Hoffstad O., Margolis D.J. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012 // *J Invest Dermatol*. 2014. Vol. 134, N 1. P. 51–57. doi: 10.1038/jid.2013.274
62. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States // *J Invest Dermatol*. 2013. Vol. 133, N 7. P. 1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19
63. Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex // *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1995. Vol. 35. P. 307–340. doi: 10.1146/annurev.pa.35.040195.001515
64. Murota H., Izumi M., Abd El-Latif M.I., et al. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 3. P. 671–682. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.027
65. Hidaka T., Ogawa E., Kobayashi E.H., et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin // *Nat Immunol*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 64–73. doi: 10.1038/ni.3614
66. Afaq F., Zaid M.A., Pelle E., et al. Aryl hydrocarbon receptor is an ozone sensor in human skin // *J Invest Dermatol*. 2009. Vol. 129, N 10. P. 2396–2403. doi: 10.1038/jid.2009.85
67. Vogetley C., Kress S., Lang D., et al. A gene variant of AKR1C3 contributes to interindividual susceptibilities to atopic dermatitis triggered by particulate air pollution // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 5. P. 1372–1375. doi: 10.1111/all.15622
68. Niwa Y., Sumi H., Kawahira K., et al. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan // *Brit J Dermatol*. 2003. Vol. 149, N 2. P. 248–254. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05417.x
69. Schnass W., Hüls A., Vierkötter A., et al. Traffic-related air pollution and eczema in the elderly: Findings from the SALIA cohort // *Int J Hygiene Environ Health*. 2018. Vol. 221, N 6. P. 861–867. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.06.002
70. Krämer U., Sugiri D., Ranft U., et al. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas // *J Dermatol Sci*. 2009. Vol. 56, N 2. P. 99–105. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.07.014
71. Aguilera I., Pedersen M., Garcia-Esteban R., et al. Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study // *Environ Health Perspect*. 2013. Vol. 121, N 3. P. 387–392. doi: 10.1289/ehp.1205281
72. Asher M.I., Stewart A.W., Mallol J., et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One // *Respirat Res*. 2010. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/1465-9921-11-8
73. Lehmann I., Rehwagen M., Diez U., et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: Results of the LARS study // *Int J Hyg Environ Health*. 2001. Vol. 204, N 4. P. 211–221. doi: 10.1078/1438-4639-00100
74. Lehmann I., Thoelke A., Rehwagen M., et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells // *Environ Toxicol*. 2002. Vol. 17, N 3. P. 203–210. doi: 10.1002/tox.10055
75. Aslam I., Roefsaers M.B. Carbonaceous nanoparticle air pollution: Toxicity and detection in biological samples // *Nanomaterials*. 2022. Vol. 12, N 22. P. 3948. doi: 10.3390/nano12223948
76. Busch W., Kühnel D., Schirmer K., et al. Tungsten carbide cobalt nanoparticles exert hypoxia-like effects on the gene expression level in human keratinocytes // *BMC Genom*. 2010. Vol. 11, N 65. doi: 10.1186/1471-2164-11-65
77. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
78. Hijnen D., Knol E.F., Gent Y.Y., et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22 // *J Invest Dermatol*. 2013. Vol. 133, N 4. P. 973–979. doi: 10.1038/jid.2012.456
79. Czarnowicki T., Gonzalez J., Bonifacio K.M., et al. Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 1. P. 118–129.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.027
80. Hwang S.T. Mechanisms of T-cell homing to skin // *Adv Dermatol*. 2001. N 17. P. 211–241.
81. Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) // *Immunobiol*. 2007. Vol. 212, N 6. P. 499–503. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.001
82. Leyva-Castillo J.M., McGurk A., Geha M.D. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing // *Clin Immunol*. 2020. N 218. P. 108511. doi: 10.1016/j.clim.2020.108511
83. Oetjen L.K., Mack M.R., Feng J., et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch // *Cell*. 2017. Vol. 171, N 1. P. 217–228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006
84. He H., Del Duca E., Diaz A., et al. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities // *J Allergy Clin Immunology*. 2021. Vol. 147, N 4. P. 1369–1380. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.041
85. Simon D., Aeberhard C., Erdemoglu Y., et al. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 1. P. 125–131. doi: 10.1111/all.12351
86. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B., et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 5. P. 1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
87. Bratton D.L., Hamid Q., Boguniewicz M., et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis // *J Clin Invest*. 1995. Vol. 95, N 1. P. 211–218. doi: 10.1172/JCI117642
88. Purwar R., Werfel T., Wittmann M., et al. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: Possible role in atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2006. Vol. 126, N 5. P. 1043–1051. doi: 10.1038/sj.jid.5700085
89. Simon D., von Gunten S., Borelli S., et al. The interleukin-13 production by peripheral blood T cells from atopic dermatitis patients does not require CD2 costimulation // *Int Arch Allergy Immunol*. 2003. Vol. 132, N 2. P. 148–155. doi: 10.1159/000073716
90. He R., Oyoshi M.K., Garibyan L., et al. TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. Vol. 105, N 33. P. 11875–11880. doi: 10.1073/pnas.0801532105
91. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP // *Nat Immunol*. 2002. Vol. 3, N 7. P. 673–680. doi: 10.1038/ni805

92. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M.L., et al. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease // *Curr Opin Immunol.* 2010. Vol. 22, N 6. P. 821–826. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.013
93. Janssen E.M., Dy S.M., Meara A.S., et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132, N 2. P. 361–370. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.046
94. Ungar B., Garcet S., Gonzalez J., et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 3. P. 603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037
95. Bao L., Zhang H., Chan L.S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis // *JAKSTAT.* 2013. Vol. 2, N 3. P. e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
96. Yoshida T., Beck L.A., de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity // *Allergol Int.* 2022. Vol. 71, N 1. P. 3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
97. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis // *Brit J Dermatol.* 1974. Vol. 90, N 5. P. 525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
98. Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L., et al. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007. Vol. 33, N 3. P. 167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
99. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature.* 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
100. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K., et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis // *Sci Transl Med.* 2017. Vol. 9, N 397. P. 4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
101. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J Clin Invest.* 1993. Vol. 92, N 3. P. 1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
102. Mijalovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., et al. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
103. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
104. Chng K.R., Tay A.S., Li C., et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare // *Nat Microbiol.* 2016. Vol. 1, N 9. P. 16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
105. Totté J.E., van der Feltz W.T., Hennekam M., et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *Brit J Dermatol.* 2016. Vol. 175, N 4. P. 687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
106. Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin // *Curr Opin Immunol.* 2016. Vol. 42. P. 1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
107. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., et al. The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis // *J Clin Med.* 2015. Vol. 4, N 6. P. 1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
108. Simpson E.L., Villarreal M., Jepson B., et al. Patients with atopic dermatitis colonized with Staphylococcus aureus have a distinct phenotype and endotype // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 10. P. 2224–2233. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
109. 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
110. Елисютина О.Г., Литовкина А.О., Смольников Е.В., и др. Клинические особенности различных фенотипов atopического дерматита // *Российский аллергологический журнал.* 2019. Т. 16, № 4. С. 30–41. doi: 10.36691/RAJ.2020.16.4.004
111. 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
112. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Allergy.* 2023. Vol. 78, N 8. P. 2232–2254. doi: 10.1111/all.15807
113. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Therapeut.* 2001. Vol. 69, N 3. P. 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
114. Hughes A.J., Tawfik S.S., Baruah K.P., et al. Tape strips in dermatology research // *Brit J Dermatol.* 2021. Vol. 185, N 1. P. 26–35. doi: 10.1111/bjd.19760
115. Renert-Yuval Y., Thyssen J.P., Bissonnette R., et al. Biomarkers in atopic dermatitis: A review on behalf of the International Eczema Council // *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 4. P. 1174–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013
116. 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
117. Rosińska-Więckowicz A., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis // *Postepy Dermatol Alergol.* 2016. Vol. 33, N 3. P. 211–218. doi: 10.5114/ada.2016.60614
118. Yoshizawa Y., Nomaguchi H., Izaki S., et al. Serum cytokine levels in atopic dermatitis // *Clin Exp Dermatol.* 2002. Vol. 27, N 3. P. 225–229. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.00987.x
119. 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
120. Kägi M.K., Joller-Jemelka H., Wüthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis // *Dermatology.* 1992. Vol. 185, N 2. P. 88–92. doi: 10.1159/000247419
121. Ariens L.F., van der Schaft J., Bakker D.S., et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 1. P. 116–126. doi: 10.1111/all.14080
122. Koning H., Neijens H.J., Baert M.R., et al. T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-4, IFN-gamma and IL-13 mRNA expression and protein production // *Cytokine.* 1997. Vol. 9, N 6. P. 416–426. doi: 10.1006/cyto.1996.0184
123. Szegedi K., Lutter R., Res P.C., et al. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin // *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2015. Vol. 29, N 11. P. 2136–2144. doi: 10.1111/jdv.13160

124. 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. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024

125. Leung T.F., Ma K.C., Hon K.L., et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2003. Vol. 14, N 4. P. 296–301. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00052.x

126. Hijnen D., de Bruin-Weller M., Oosting B., et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, N 2. P. 334–340. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.007

127. Furukawa H., Takahashi M., Nakamura K., et al. Effect of an antiallergic drug (Olopatadine hydrochloride) on TARC/CCL17 and MDC/CCL22 production by PBMCs from patients with atopic dermatitis // *J Dermatol Sci.* 2004. Vol. 36, N 3. P. 165–172. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.09.001

128. Yasukochi Y., Nakahara T., Abe T., et al. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments // *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 240–245. doi: 10.12932/AP0419.32.3.2014

129. Kyoya M., Kawakami T., Soma Y. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis // *J Dermatol Sci.* 2014. Vol. 75, N 3. P. 204–207. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.06.001

130. Gohar M.K., Atta A.H., Nasr M.M., Hussein D.N. Serum Thymus and Activation Regulated Chemokine (TARC), IL-18 and IL-18 gene polymorphism as associative factors with atopic dermatitis // *Egypt J Immunol.* 2017. Vol. 24, N 2. P. 9–22.

131. Bogaczewicz J., Malinowska K., Sysa-Jedrzejowska A., Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis // *Int J Dermatol.* 2016. Vol. 55, N 8. P. 856–863. doi: 10.1111/ijd.12992

132. Vekaria A.S., Brunner P.M., Aleisa A.I., et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein

levels, correlating with skin disease activity // *F1000Research.* 2017. Vol. 6. P. 1712. doi: 10.12688/f1000research.12422.2

133. Morishima Y., Kawashima H., Takekuma K., Hoshika A. Changes in serum lactate dehydrogenase activity in children with atopic dermatitis // *Pediatr Int.* 2010. Vol. 52, N 2. P. 171–174. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02908.x

134. Kou K., Aihara M., Matsunaga T., et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis // *Arch Dermatol Res.* 2012. Vol. 304, N 4. P. 305–312. doi: 10.1007/s00403-011-1198-9

135. Mizawa M., Yamaguchi M., Ueda C., et al. Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using salivary cortisol // *BioMed Res Int.* 2013. Vol. 2013. P. 138027. doi: 10.1155/2013/138027

136. Kezic S., O'Regan G.M., Lutter R., et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 129, N 4. P. 1031–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.989

137. Khattri S., Shemer A., Rozenblit M., et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 133, N 6. P. 1626–1634. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.003

138. Brunner P.M., Pavel A.B., Khattri S., et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143, N 1. P. 142–154. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.028

139. Glickman J.W., Han J., Garcet S., et al. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 10. P. 3622–3625.e19. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.015

140. Dyjack N., Goleva E., Rios C., et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 4. P. 1298–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.046

141. Guttman-Yassky E., Diaz A., Pavel A.B., et al. Use of tape strips to detect immune and barrier abnormalities in the skin of children with early-onset atopic dermatitis // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, N 12. P. 1358–1370. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2983

REFERENCES

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Kubanov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Atopic dermatitis. *Russ Allergol J.* 2021;18(3):44–92. doi: 10.36691/RJA1474
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
- Megna M, Patruno C, Balato A, et al. An Italian multicentre study on adult atopic dermatitis: Persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(6):443–452. doi: 10.1007/s00403-017-1739-y
- Oliveira C, Torres T. More than skin deep: The systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2019;29(3):250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
- Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's new in atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):205–213. doi: 10.1016/j.det.2018.12.007
- Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity.* 2015;43(1):29–40. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007
- Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(h)2/T(h)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012
- Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
- Sims JT, Chang CY, Higgs RE, et al. Insights into adult atopic dermatitis heterogeneity derived from circulating biomarker profiling in patients with moderate-to-severe disease. *Exp Dermatol.* 2021;30(11):1650–1661. doi: 10.1111/exd.14389
- Gewiss C, Augustin M. Recent insights into comorbidities in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(4):393–404. doi: 10.1080/1744666X.2023.2181790

12. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innov.* 2022;2(5):100131. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100131
13. Itamura MY. Involvement of atopic dermatitis in the development of systemic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13445. doi: 10.3390/ijms232113445
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema, part I. Systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409–1431. doi: 10.1111/jdv.18345
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema, part II: Non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904–1926. doi: 10.1111/jdv.18429
16. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
17. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
18. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Brit J Dermatol.* 2018;178(5):1083–1101. doi: 10.1111/bjd.16156
19. Thaçi D, Simpson LE, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* 2019;94(2):266–275. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002
20. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatol Treat.* 2020;31(6):606–614. doi: 10.1080/09546634.2019.1612836
21. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
22. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):977–987.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
23. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255–266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7
24. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863–873. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406
25. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *New Engl J Med.* 2021;384(12):1101–1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380
26. Eczemacouncil.org [Internet]. Chicago: International Eczema Council, Inc. Available from: <https://www.eczemacouncil.org/>. Accessed: 15.11.2023.
27. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(Suppl 92):44–47. doi: 10.2340/00015555924447
28. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985
29. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767
30. Ruether A, Stoll M, Schwarz T, et al. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *Brit J Dermatol.* 2006;155(5):1093–1094. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07500.x
31. Irvine AD, McLean WH, Leung DY, et al. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New Engl J Med.* 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
32. Stefansson K, Brattsand M, Roosterman D, et al. Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):18–25. doi: 10.1038/sj.jid.5700965
33. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Teare D, et al. A nonsynonymous substitution of cystatin A, a cysteine protease inhibitor of house dust mite protease, leads to decreased mRNA stability and shows a significant association with atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(5):514–519. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01350.x
34. Elias PM, Eichenfield LF, Fowler JF, et al. Update on the structure and function of the skin barrier: Atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(Suppl 2):S21–24. doi: 10.12788/j.sder.0022
35. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *New Engl J Med.* 1997;337(24):1720–1725. doi: 10.1056/NEJM199712113372403
36. Novak N, Kruse S, Potreck J, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL-18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4):828–833. doi: 10.1016/j.jaci.2005.01.030
37. Stephan W, Christian G, Elke R, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet.* 2008;4(8):e1000166. doi: 10.1371/journal.pgen.1000166
38. Zhou J, Zhou Y, Lin LH, et al. Association of polymorphisms in the promoter region of FCER1A gene with atopic dermatitis, chronic urticaria, asthma, and serum immunoglobulin E levels in a Han Chinese population. *Hum Immunol.* 2012;73(3):301–305. doi: 10.1016/j.humimm.2011.12.001
39. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):565–567. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.583
40. Novak N, Yu CF, Bussmann C, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy.* 2007;62(7):766–772. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01358.x

41. He H, Bissonnette R, Wu J, et al. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):199–212. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.048
42. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(3):357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
43. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, et al. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):106–141. doi: 10.1128/CMR.00021-11
44. Benet M, Albang R, Pinart M, et al. Integrating clinical and epidemiologic data on allergic diseases across birth cohorts: A harmonization study in the mechanisms of the development of allergy project. *Am J Epidemiol.* 2019;188(2):408–417. doi: 10.1093/aje/kwy242
45. Kjaer HF, Eller E, Andersen KE, et al. The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(8):726–734. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00862.x
46. Eller E, Kjaer HF, Høst A, et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: Results from the DARC cohort. *Allergy.* 2009;64(7):1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
47. González-Pérez R, Poza-Guedes P, Pineda F, et al. House dust mite Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD) in the Th2-prone atopic dermatitis endotype. *Life (Basel, Switzerland).* 2021;11(12):1418. doi: 10.3390/life11121418
48. Broeks SA, Brand PL. Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatr.* 2017;106(3):485–488. doi: 10.1111/apa.13729
49. Shtyrbul OV. Significance of molecular allergodiagnosics in personalised management of patients with atopic dermatitis: 14.03.09: 14.01.10; place of defence: State Scientific Centre "Institute of Immunology" [dissertation abstract]. Moscow; 2020. 24 p. (In Russ).
50. Elisyutina OG, Fedenko ES, Smolnikov EV, et al. Significance of component allergodiagnosics in determining indications for allergen-specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis. *Russ J Allergol.* 2022;19(4):519–533. doi: 10.36691/RJA1588
51. Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or Not) in Atopic Dermatitis. *Fron Immunol.* 2019;10:2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
52. Futamura K, Matsumoto K. Epicutaneous sensitization in patients with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2016;29(4):170–173. doi: 10.1089/ped.2016.0716
53. Kubo A, Nagao K, Amagai M, et al. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416
54. Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, et al. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(10):2046–2054. doi: 10.1111/all.13454
55. Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema: Prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;29(8):539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
56. Shershakova N, Bashkatova E, Babakhin A, et al. Allergen-specific immunotherapy with monomeric allergoid in a mouse model of atopic dermatitis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135070. doi: 10.1371/journal.pone.0135070
57. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):336–349. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.010
58. Heratizadeh A. Atopic dermatitis: New evidence on the role of allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(5):458–464. doi: 10.1097/ACI.0000000000000308
59. Fadadu RP, Abuabara K, Balmes JR, et al. Air pollution and atopic dermatitis, from molecular mechanisms to population-level evidence: A review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2526. doi: 10.3390/ijerph20032526
60. Kim YM, Kim J, Han Y, et al. Short-term effects of weather and air pollution on atopic dermatitis symptoms in children: A panel study in Korea. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175229. doi: 10.1371/journal.pone.0175229
61. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):51–57. doi: 10.1038/jid.2013.274
62. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19
63. Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35(3):307–340. doi: 10.1146/annurev.pa.35.040195.001515
64. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, et al. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):671–682. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.027
65. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol.* 2017;18(1):64–73. doi: 10.1038/ni.3614
66. Afaq F, Zaid MA, Pelle E, et al. Aryl hydrocarbon receptor is an ozone sensor in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2396–2403. doi: 10.1038/jid.2009.85
67. Vogeley C, Kress S, Lang D, et al. A gene variant of AKR1C3 contributes to interindividual susceptibilities to atopic dermatitis triggered by particulate air pollution. *Allergy.* 2023;78(5):1372–1375. doi: 10.1111/all.15622
68. Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, et al. Protein oxidative damage in the stratum corneum: Evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. *Brit J Dermatol.* 2003;149(2):248–254. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05417.x
69. Schnass W, Hüls A, Vierkötter A, et al. Traffic-related air pollution and eczema in the elderly: Findings from the SALIA cohort. *Int J Hygiene Environ Health.* 2018;221(6):861–867. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.06.002
70. Krämer U, Sugiri D, Ranft U, et al. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci.* 2009;56(2):99–105. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.07.014
71. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, et al. Early-life exposure to outdoor air pollution and respiratory health, ear infections, and eczema in infants from the INMA study. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):387–392. doi: 10.1289/ehp.1205281
72. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respirat Res.* 2010;11(1):8. doi: 10.1186/1465-9921-11-8
73. Lehmann I, Rehwagen M, Diez U, et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: Results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health.* 2001;204(4):211–221. doi: 10.1078/1438-4639-00100

74. Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M, et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol.* 2002;17(3):203–210. doi: 10.1002/tox.10055
75. Aslam I, Roeffaers MB. Carbonaceous nanoparticle air pollution: Toxicity and detection in biological samples. *Nanomaterials.* 2022;12(22):3948. doi: 10.3390/nano12223948
76. Busch W, Kühnel D, Schirmer K, et al. Tungsten carbide cobalt nanoparticles exert hypoxia-like effects on the gene expression level in human keratinocytes. *BMC Genom.* 2010;11:65. doi: 10.1186/1471-2164-11-65
77. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
78. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):973–979. doi: 10.1038/jid.2012.456
79. Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, et al. Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):118–129.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.027
80. Hwang ST. Mechanisms of T-cell homing to skin. *Adv Dermatol.* 2001;17(2):211–241.
81. Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology.* 2007;212(6):499–503. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.001
82. Leyva-Castillo JM, McGurk A, Geha MD. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing. *Clin Immunol.* 2020;218:108511. doi: 10.1016/j.clim.2020.108511
83. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228.e13. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006
84. He H, Del Duca E, Diaz A, et al. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1369–1380. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.041
85. Simon D, Aeberhard C, Erdemoglu Y, et al. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):125–131. doi: 10.1111/all.12351
86. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1254–1264. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
87. Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1995;95(1):211–218. doi: 10.1172/JCI117642
88. Purwar R, Werfel T, Wittmann M, et al. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: Possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1043–1051. doi: 10.1038/sj.jid.5700085
89. Simon D, Von Gunten S, Borelli S, et al. The interleukin-13 production by peripheral blood T cells from atopic dermatitis patients does not require CD2 costimulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003;132(2):148–155. doi: 10.1159/000073716
90. He R, Oyoshi MK, Garibyan L, et al. TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(33):11875–11880. doi: 10.1073/pnas.0801532105
91. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673–680. doi: 10.1038/ni805
92. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, et al. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(6):821–826. doi: 10.1016/j.coi.2010.10.013
93. Janssen EM, Dy SM, Meara AS, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):361–370. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.046
94. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):603–613. doi: 10.1016/j.jid.2016.09.037
95. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013;2(3):e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
96. Yoshida T, Beck LA, de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022;71(1):3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
97. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Brit J Dermatol.* 1974;90(5):525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
98. Lin YT, Wang CT, Chiang BL, et al. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33(3):167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
99. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
100. Byrd AL, Deming C, Cassidy SK, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
101. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
102. Mijalovic H, Fallon PG, Irvine AD, et al. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
103. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
104. Chng KR, Tay AS, Li C, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol.* 2016;1(9):16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
105. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Brit J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
106. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:1–8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002
107. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, et al. The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217

108. Simpson EL, 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
109. 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
110. Elisyutina OG, Litovkina AO, Smolnikov EV, et al. Clinical features of different phenotypes of atopic dermatitis. *Russ J Allergol*. 2019;16(4):30–41. doi: 10.36691/RAJ.2020.16.4.004
111. 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
112. Shin YH, Hwang J, Kwon R, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023;78(8):2232–2254. doi: 10.1111/all.15807
113. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therapeut*. 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989
114. Hughes AJ, Tawfik SS, Baruah KP, et al. Tape strips in dermatology research. *Brit J Dermatol*. 2021;185(1):26–35. doi: 10.1111/bjd.19760
115. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, et al. Biomarkers in atopic dermatitis: A review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1174–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.013
116. 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
117. Rosińska-Więckowicz A, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(3):211–218. doi: 10.5114/ada.2016.60614
118. Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, et al. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(3):225–229. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.00987.x
119. 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
120. Kagi MK, Joller-Jemelka H, Wüthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology*. 1992;185(2):88–92. doi: 10.1159/000247419
121. Ariens LF, van der Schaft J, Bakker DS, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020;75(1):116–126. doi: 10.1111/all.14080
122. Koning H, Neijens HJ, Baert MR, et al. T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. I. Analysis of IL-4, IFN-gamma and IL-13 mRNA expression and protein production. *Cytokine*. 1997;9(6):416–426. doi: 10.1006/cyto.1996.0184
123. Szegedi K, Lutter R, Res PC, et al. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2136–2144. doi: 10.1111/jdv.13160
124. 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. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
125. Leung TF, Ma KC, Hon KL, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(4):296–301. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00052.x
126. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):334–340. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.007
127. Furukawa H, Takahashi M, Nakamura K, et al. Effect of an antiallergic drug (Olopatadine hydrochloride) on TARC/CCL17 and MDC/CCL22 production by PBMCs from patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2004;36(3):165–172. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.09.001
128. Yasukochi Y, Nakahara T, Abe T, et al. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(3):240–245. doi: 10.12932/AP0419.32.3.2014
129. Kyoya M, Kawakami T, Soma Y. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2014;75(3):204–207. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.06.001
130. Gohar MK, Atta AH, Nasr MM, Hussein DN. Serum Thymus and Activation Regulated Chemokine (TARC), IL-18 and IL-18 gene polymorphism as associative factors with atopic dermatitis. *Egypt J Immunol*. 2017;24(2):9–22.
131. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55(8):856–863. doi: 10.1111/ijd.12992
132. Vekaria AS, Brunner PM, Aleisa AI, et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity. *F1000Research*. 2017;(6):1712. doi: 10.12688/f1000research.12422.2
133. Morishima Y, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A. Changes in serum lactate dehydrogenase activity in children with atopic dermatitis. *Pediatr Int*. 2010;52(2):171–174. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02908.x
134. Kou K, Aihara M, Matsunaga T, et al. Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(4):305–312. doi: 10.1007/s00403-011-1198-9
135. Mizawa M, Yamaguchi M, Ueda C, et al. Stress evaluation in adult patients with atopic dermatitis using salivary cortisol. *BioMed Res Int*. 2013;2013:138027. doi: 10.1155/2013/138027
136. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1031–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.989
137. Khattry S, Shemer A, Rozenblit M, et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1626–1634. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.003

- 138.** Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):142–154. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.028
- 139.** Glickman JW, Han J, Garcet S, et al. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3622–3625.e19. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.015

- 140.** Dyjack N, Goleva E, Rios C, et al. Minimally invasive skin tape strip RNA sequencing identifies novel characteristics of the type 2-high atopic dermatitis disease endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1298–1309. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.046
- 141.** Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel AB, et al. Use of tape strips to detect immune and barrier abnormalities in the skin of children with early-onset atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1358–1370. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2983

ОБ АВТОРАХ

*** Елисютина Ольга Гурьевна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Смольников Евгений Валентинович;
ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Игнатьева Ольга Андреевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2020-4206;
eLibrary SPIN: 1817-9028;
e-mail: ignatyevaolga@rambler.ru

Хайтов Муса Рахимович, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0003-4961-9640;
eLibrary SPIN: 3199-9803;
e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

AUTHORS' INFO

*** Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci.(Med.);
address: 24 Kashirskoye shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci.(Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Evgeniy V. Smolnikov;
ORCID: 0000-0003-1302-4178;
eLibrary SPIN: 4874-8100;
e-mail: qweril2010@yandex.ru

Olga A. Ignatyeva, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: 0000-0003-2020-4206;
eLibrary SPIN: 1817-9028;
e-mail: ignatyevaolga@rambler.ru

Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-4961-9640;
eLibrary SPIN: 3199-9803;
e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author