

Для корреспонденции

Глухова Евгения Александровна – врач-дерматовенеролог
отделения аллергологии и диетотерапии клиники
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»,
Университетской детской клинической больницы
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 115446, Российская Федерация, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 21
Телефон: (499) 794-36-12
E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>

Глухова Е.А.¹⁻³, Мухортых В.А.^{1, 4}, Тамразова О.Б.^{2, 5}, Таганов А.В.⁵, Ревякина В.А.¹

Предикторы тяжелого течения атопического дерматита

Predictors of severe course
of atopic dermatitis

Glukhova E.A.¹⁻³, Mukhortykh V.A.^{1, 4},
Tamrazova O.B.^{2, 5}, Taganov A.V.⁵,
Revyakina V.A.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», 125373, г. Москва, Российская Федерация

³ Университетская детская клиническая больница, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства», 115409, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health, 125373, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Research Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, 115409, Moscow, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Глухова Е.А., Мухортых В.А., Тамразова О.Б., Таганов А.В., Ревякина В.А. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 1. С. 76–85. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85>

Статья поступила в редакцию 11.11.2021. **Принята в печать** 11.01.2022.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Glukhova E.A., Mukhortykh V.A., Tamrazova O.B., Taganov A.V., Revyakina V.A. Predictors of severe course of atopic dermatitis. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (1): 76–85. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-76-85> (in Russian)

Received 11.11.2021. **Accepted** 11.01.2022.

Атопический дерматит (АтД) – распространенное воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей. Заболевание характеризуется как хроническое, однако только 20% детей страдают тяжелой формой АтД, тогда как другие 80% к 8 годам достигают многолетней ремиссии.

***Цель** – анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, освещающей особенности течения тяжелых форм АтД.*

***Результаты.** Мультифакторная природа патогенеза АтД, основанная на сложном взаимодействии генетических факторов, иммунной системы, микробиома кожи и факторов внешней среды, вызывает определенные трудности для врача как в постановке диагноза и подборе терапии, так и в прогнозировании течения заболевания. У каждого пациента свое индивидуальное сочетание клинических симптомов, анамнестических данных и отягощающих факторов, которые следует рассматривать как предикторы тяжести течения заболевания.*

***Заключение.** Особое внимание стоит уделять пациентам с ранним дебютом АтД, повышенной трансэпидермальной потерей воды, обширным поражением кожных покровов в дебюте заболевания и при динамическом наблюдении, сопутствующими аллергическими заболеваниями (пищевой аллергией и/или бронхиальной астмой).*

***Ключевые слова:** атопический дерматит; предикторы; филаггрин; пищевая аллергия; бронхиальная астма*

Atopic dermatitis (AD) is a common inflammatory skin disease that occurs most frequently in children. The disease is characterized as chronic, but only 20% of children suffer from severe AD, while the other 80% reach a long-term remission by the age of 8.

***The aim** of the research was the analysis of modern sources of domestic and foreign literature, highlighting the features of the course of severe forms of AD.*

***Results.** The multifactorial nature of AD pathogenesis, based on the complex interaction of genetic factors, the immune system, the skin microbiome and environmental factors, causes certain difficulties for the physician, both in the diagnosis and therapy selection, and in predicting the course of the disease. Each patient has his own individual combination of clinical symptoms, medical history and aggravating factors that should be considered as predictors of the severity of the disease.*

***Conclusion.** Particular attention should be paid to patients with an early onset of AD, increased transepidermal water loss, with extensive skin lesions at the onset of the disease and under dynamic observation, with concomitant food allergies and/or bronchial asthma.*

***Keywords:** atopic dermatitis; predictors; filaggrin; food allergy; bronchial asthma*

Атопический дерматит (АтД) – распространенное воспалительное заболевание кожи, наиболее часто встречающееся среди детей, характеризуется поражением кожи, ее сухостью, зудом, а также рецидивирующим течением. АтД средней и тяжелой степени рассматривается как системное заболевание, которое утяжеляет течение сопутствующих патологий, в том числе сердечно-сосудистых, нервно-психических и злокачественных заболеваний [1].

АтД влияет как на физическое и психическое здоровье, так и на материальное положение семьи. Важно отметить финансовые расходы здравоохранения в целом: например, в США национальные затраты на лечение детей с АтД оцениваются в 364 млн долларов в год – в эту сумму входит оплата профессиональных услуг, госпитализация, лабораторные исследования, лекарства, коррекция образа жизни и питания [2]. АтД может служить отправной точкой развития «атопического марша» – типичного последовательного прогрессирования аллергических заболеваний от АтД с сопутствующей в большинстве случаев пищевой аллергией до формирования в дальнейшем бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита [3]. Кроме того, заболева-

ние оказывает неоспоримое влияние на социальную жизнь пациентов с АтД: нарушение сна в результате изнурительного зуда приводит к плохой успеваемости, низкой самооценке, хроническому стрессу пациента и всех членов семьи. У пациентов с АтД также повышен риск развития тяжелых инфекционных поражений кожи (*Staphylococcus aureus*, герпесвирусы) [4, 5].

В клинических рекомендациях АтД описывается как хроническое заболевание, что характеризуется длительным течением с периодами обострений и ремиссий. Данные статистики свидетельствуют о том, что во всем мире АтД страдают 20% детей, а среди взрослых этот показатель составляет 2–8% [6]. Результаты многолетних наблюдений показывают, что примерно 20% детей болеют АтД в тяжелой форме, тогда как остальные 80% детей к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии [2, 7]. Возникают вопросы: как определить прогноз заболевания у каждого конкретного пациента; какие клинические проявления, лабораторные показатели и анамнестические данные укажут на тяжелое длительное течение заболевания?

В подавляющем большинстве случаев АтД может быть диагностирован сразу после осмотра пациента.

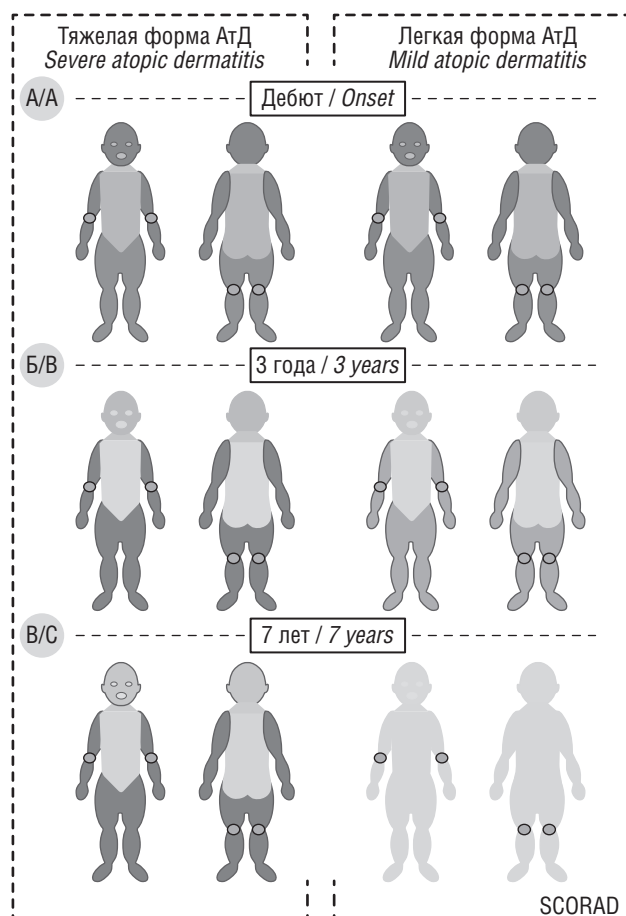


Рис. 1. Поражение кожи разных областей тела у детей с тяжелым и легким течением атопического дерматита: в дебюте заболевания (А), в 3 года (Б) и в 7 лет (В)

Темно-серый цвет – высокий процент пациентов с поражением данной области, светло-серый – низкий процент пациентов с вовлечением указанной области [14].

Fig. 1. Skin lesions in different areas of the body in children with severe and mild atopic dermatitis: at the onset of the disease (A), at 3 years old (B) and at 7 years old (C)

Dark gray – a high percentage of patients with lesions in this area, light gray – a low percentage of patients with involvement of the specified area [14].

Несмотря на то что в последнее время предложено много диагностических критериев для верификации диагноза, на практике наиболее часто применяют критерии, предложенные J.M. Hanifin и G. Rajka в 1980 г., которые включают 4 основных и 23 второстепенных признака. Для постановки диагноза «АтД» требуется 3 основных и 3 второстепенных критерия [8]. Однако, по результатам исследования E.E. Brenninkmeijer и соавт., чувствительность критериев J.M. Hanifin и G. Rajka составила 87,9–96,0%, а специфичность – 77,6–93,8%, что оставляет возможность неправильной диагностики [9].

Для диагностики АтД китайские ученые (P. Liu и соавт.) предложили 3 наиболее специфичных критерия:

- 1) длительность кожных высыпаний более 6 мес;

- 2) личный и/или семейный анамнез атопических заболеваний;

- 3) повышенный уровень общего иммуноглобулина E (IgE) и/или аллерген-специфических IgE в сыворотке крови и/или эозинофилия [10].

Преимуществами данного подхода являются высокая специфичность и простота применения, что, несомненно, приведет к снижению гипердиагностики при постановке диагноза АтД.

Предикторы тяжести

Сложность патогенеза заболевания, основанная на взаимодействии генетических факторов, иммунной системы, микробиома кожи и факторов внешней среды, вызывает определенные трудности для врача в постановке диагноза, подборе терапии и прогнозировании течения заболевания [11–13]. Во-первых, сложно выделить какое-то одно проявление АтД, определяющее хроническое рецидивирующее течение АтД, а во-вторых, у каждого пациента будет свое индивидуальное сочетание клинических симптомов, анамнестических данных и отягощающих факторов, которые следует рассматривать как предикторы тяжести течения заболевания. В этой связи на сегодняшний день не существует единого алгоритма определения прогноза заболевания у каждого конкретного пациента, поэтому в оценке неблагоприятного течения АтД следует учитывать те факторы, которые могут служить предикторами тяжелого течения.

Дебют заболевания

F. Lauffer и соавт. провели ретроспективный анализ данных 124 детей с АтД, среди которых исследователи выделили 3 группы пациентов. В 1-й группе отмечалось наиболее тяжелое течение заболевания и отсутствие ремиссии к 7-летнему возрасту; 2-я группа характеризовалась течением средней степени тяжести с ремиссией заболевания к школьному возрасту, а 3-я – легким течением. В ходе анализа определили средний возраст дебюта АтД: в 1-й группе – 3,5 мес, тогда как во 2-й и 3-й группах с более легким течением – 8 и 9,3 мес жизни соответственно [14]. Подобные результаты были продемонстрированы в ретроспективном исследовании в Дании, в котором приняли участие 1343 ребенка с АтД в возрасте 8,9±4,5 года, среди них 304 пациента находились в стойкой ремиссии (1-я группа), 384 имели легкое течение АтД (2-я группа), 483 – АтД средней степени тяжести (3-я группа) и 130 пациентов – тяжелое течение АтД (4-я группа). В последней группе у 62% пациентов заболевание дебютировало в возрасте от 0 до 6 мес жизни. Однако доля пациентов с началом заболевания в первые полгода жизни была достаточно высокая и для других групп: 39,6; 52,9 и 56,9% соответственно для 1, 2 и 3-й групп соответственно [15]. Полученные данные говорят о необходимости внимательного отношения к пациентам с ран-

ним дебютом заболевания, однако изучаемый признак изолированно от других симптомов, анамнестических данных и результатов лабораторных методов исследования не может прогнозировать характер течения АтД в будущем.

SCORAD – оценка степени тяжести заболевания

Оценка клинических проявлений (площадь и интенсивность поражения, зуд, нарушение сна) для практикующего врача – наиболее простой способ, позволяющий оценить тяжесть заболевания в момент наблюдения. Для этого во всем мире используют индекс SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Несколько исследований продемонстрировали прямую корреляцию между показателем SCORAD в дебюте заболевания и риском персистенции тяжелой формы АтД в более позднем возрасте [15, 16]. Также есть мнение, что ориентироваться на клинические проявления в прогнозировании течения заболевания у детей необходимо не в младенчестве, а в возрасте 3 лет. Интересно, что в отличие от взрослых пациентов, у которых поражение головы и шеи ассоциировано с тяжелым течением АтД, у детей младшего возраста данная связь наиболее четко прослеживается при вовлечении в патологический процесс кожи сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей (рис. 1) [14].

Особое внимание следует уделять клинико-морфологическим характеристикам кожных высыпаний: наличие плотных пруригинозных папул или лихенификаций в раннем детском возрасте, даже при условии ограниченной локализации, предвещает длительный путь до достижения ремиссии и высокий риск частых обострений в будущем (рис. 2, 3).

Кожный барьер

Дефект кожного барьера способствует проникновению аллергена, что приводит к активации врожденного иммунитета, миграции клеток Лангерганса в региональные лимфатические узлы, выработке Т-хелперов 2-го типа и стимулированию синтеза IgE-антител В-клетками, при этом Т-клетки рециркулируют обратно в кожу, чтобы инициировать развитие АтД. Филаггрин (ФЛГ) является основным структурным белком рогового слоя [17, 18]. Его продукты распада необходимы для гидратации кожи, поддержания оптимального уровня pH кожи и целостности эпидермального барьера [19]. Мутации гена ФЛГ, ведущие к нарушению его функции, обнаруживаются у 10–40% пациентов с АтД [18]. Это говорит о том, что существуют и другие причины дефектов кожного барьера при АтД, которые включают подавление синтеза белков (например, клаудина-1, инволюкрин, лорикрина) и липидов в результате T2-воспаления, а также чрезмерную активность сериновых протеаз (например, при синдроме Нетертона) [20]. Однако, по некоторым данным, до 50% пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой АтД являются гетерозиготными по одной из мутаций гена ФЛГ, что говорит о необходимости выявления таких пациентов еще в младен-

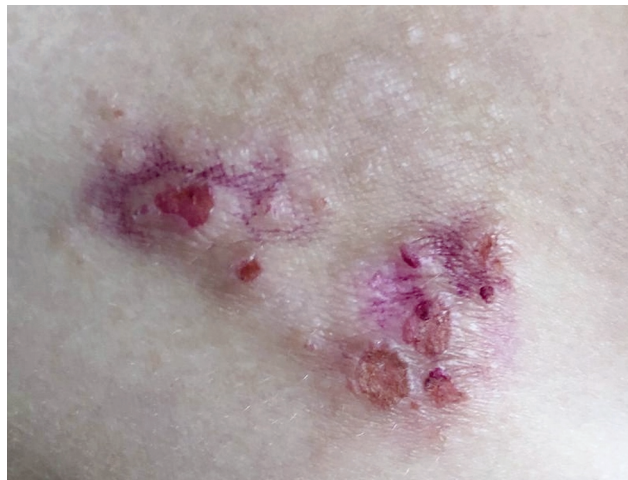


Рис. 2. Пруригинозные элементы у ребенка с атопическим дерматитом в возрасте 3 лет

Fig. 2. Pruriginous elements in a child with atopic dermatitis at the age of 3 years

честве или раннем детстве для определения группы риска [21]. С диагностическими целями пациентам можно проводить корнеометрию и определять трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ). К. Horimukai и соавт. продемонстрировали, что ТЭПВ, измеренная в течение первых дней жизни, может предсказать развитие АтД в младенчестве. В этом исследовании данный показатель был повышенным у детей с нулевыми мутациями ФЛГ даже без клинических проявлений, что позволило предположить, что нарушение кожного барьера может предшествовать манифестации АтД [22]. Поскольку не



Рис. 3. Лихенификации кожи локтевых сгибов у девочки 5 лет

Fig. 3. Lichenification of the skin of the elbow bends in a 5-year-old girl



Рис. 4. Фотография кисти девочки 3 лет в период ремиссии: ладонная (А) и тыльная (Б) поверхность

Fig. 4. Photo of the hand of the 3-year-old girl in remission: palmar surface (A) and back (B) surface

всегда у врача есть возможность использовать данную диагностическую процедуру, при осмотре имеет смысл ориентироваться на косвенный признак: «старческий» вид ладоней и подошв за счет подчеркнутого рисунка кожи и повышенной складчатости (рис. 4) [23].

Лабораторные маркеры атопического дерматита

В диагностике АтД используют общеклинические (общий анализ крови) и иммунологические методы диагностики (уровни общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови). Данные анализы не являются патогномичными для АтД, поскольку отклонения от референсных значений могут наблюдаться и при других аллергических заболеваниях. Повышение уровня общего IgE часто сопровождает течение АтД, однако данный показатель не всегда коррелирует со степенью тяжести заболевания. В исследовании таргетной терапии дупилумабом, единственным зарегистрированным в Российской Федерации генно-инженерным биологическим препаратом для лечения АтД, продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между ответом на лечение и исходным уровнем данного показателя [24–26]. Трудности, связанные с выделением биомаркеров, универсальных для диагностики степени тяжести АтД всех пациентов, обусловлены мультифакторным характером заболевания.

Выдвинуто предположение, что, наряду с измерением ТЭПВ в первые дни жизни, повышение концентрации IgE и хемокина, регулируемого тимусом и активацией CCL17/TARC, в пуповинной крови новорожденного является прогностическим фактором развития АтД в будущем [27, 28]. Несколько исследований также подтвердили высокую корреляцию между тяжестью АтД и уровнем CCL17/TARC в сыворотке крови у детей [29].

Кроме того, данный показатель надежен для оценки субклинического воспаления, обусловленного АтД. Его значительное повышение в период ремиссии может указывать на риск развития частых рецидивов и тяжелого течения. Однако высокий уровень CCL17/TARC в сыворотке крови не является специфическим для АтД, он также может быть обнаружен при буллезном пемфигоиде, чесотке, кожной Т-клеточной лимфоме, пустулезном дерматозе и других кожных заболеваниях [30–32]. Кроме того, у некоторых пациентов с тяжелой формой АтД (пруригинозной или лихенифицированной) иногда отмечаются нормальные или даже низкие уровни CCL17/TARC. Такие случаи можно объяснить гетерогенным патогенезом заболевания. Интересно, что, несмотря на то что повышение CCL17/TARC может наблюдаться и при других атопических заболеваниях (БА и аллергический ринит), корреляция с клинической тяжестью была установлена только у пациентов с АтД [26].

В уже упомянутой публикации F. Lauffer и соавт. исследователи измеряли 33 цитокина, хемокина и факторов роста в сыворотке крови. У группы пациентов с наиболее тяжелым течением было зарегистрировано стойкое повышение концентрации общего и специфических IgE, интерлейкина-17 (ИЛ-17) и макрофагального белка воспаления 1 β (MIP-1 β). Повышенный уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови коррелировал с высоким шансом ремиссии заболевания к 7-летнему возрасту, и, наоборот, низкие значения прогнозировали длительную персистенцию АтД [14].

Биомаркеры АтД требуют дальнейшего детального изучения, что расширит возможности более точного прогнозирования течения АтД и поможет в оценке эффективности проводимой терапии. Потенциально имеет смысл обратить внимание на легочный хемокин, регулируемый активацией (CCL18), макрофагальный хемокин

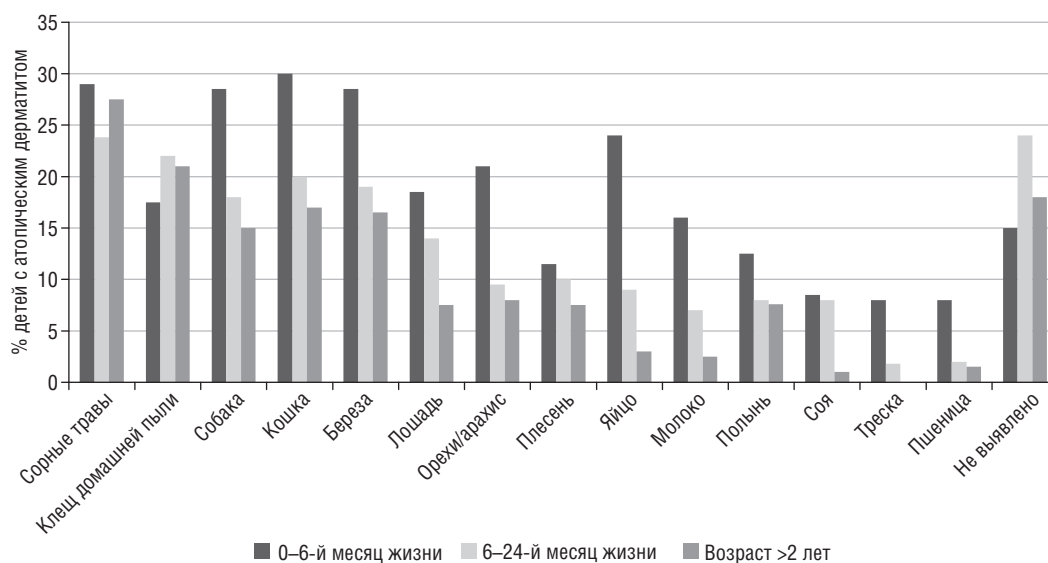


Рис. 5. Относительное количество детей с сенсibilизацией к аллергену в разные возрастные периоды [15]

Fig. 5. The relative number of children with sensitization to the allergen at different age periods [15]

CCL22/MDC, хемокин эозинофилов (CCL26/эотаксин-3), хемокин CCL27/STACK и ключевые цитокины Т-хелперов 2-го и 22-го типа, т.е. ИЛ-13 и ИЛ-22 [26].

Сопутствующие аллергические заболевания

Пищевая аллергия, обусловленная транскутанной сенсibilизацией в результате нарушения барьерной функции кожи, является одним из наиболее ранних этапов формирования аллергических заболеваний у детей с АтД. Длительная сенсibilизация к пищевым аллергенам с высокими показателями IgE, во-первых, закладывает направленность иммунной системы на последующую множественную сенсibilизацию к аллергенам окружающей среды, а во-вторых, повышает риск развития «атопического марша» – возникновения сопутствующих аллергических заболеваний дыхательных путей (аллергического ринита и БА). Эти данные особенно важно оценить при наличии отягощенного наследственного анамнеза по atopическим заболеваниям [33–36].

В исследовании, посвященном изучению аллергии на арахис (Learning Early About Peanut Allergy, LEAP), у детей со среднетяжелым и тяжелым АтД уже к 4-месячному возрасту были выявлены специфические IgE к яичному белку в 50% случаев, к белку коровьего молока – в 28% и к арахису – в 21% [37]. Частота сенсibilизации к аллергенам у детей с разной тяжестью АтД была продемонстрирована в исследовании Т. Gerner и соавт. (рис. 5 и 6). Несмотря на то что по представленным данным частота встречаемости сенсibilизации у детей с тяжелой формой АтД оказалась ниже, чем в исследовании LEAP, данная работа продемонстрировала разницу между риском развития поливалентной сенсibilизации при различных вариантах течения заболевания и в разные возрастные промежутки [15].

Исходя из вышесказанного пациентов с ранней стойкой поливалентной сенсibilизацией необходимо рассматривать как больных с потенциальным риском развития «атопического марша» и тяжелой формы АтД.

Диагностика аллергических заболеваний основана на изучении результатов клинических и лабораторных методов исследования. К клиническим методам относят сбор общего и аллергологического анамнеза, анализ истории болезни, оценку симптомов болезни, кожные (скарификационные или Prik-тест) и провокационные (по строгим показаниям) тесты, пробную элиминационную диету сроком 7–10 дней, а к лабораторным – определение уровней специфических IgE-антител к пищевым аллергенам с помощью тест-систем Immulite или ImmunoCAP. Такой подход позволяет разработать и рекомендовать наиболее безопасную и рациональную элиминационную диету с учетом клинических проявлений пищевой аллергии, спектра сенсibilизации, возраста, пищевого статуса ребенка, функционального состояния органов пищеварения и предшествующего рациона питания.

Условно принято разделять 3 этапа подбора диеты при пищевой аллергии:

1. Диагностическая элиминационная диета (до 1 мес): исключение из рациона подозреваемого продукта с дальнейшей оценкой клинической симптоматики.
2. Лечебная элиминационная диета (от 6 мес и более): исключаются все доказанные клинически значимые пищевые аллергены.
3. Расширение рациона в период ремиссии.

На данный момент в основе разработки персонализированной диеты лежит элиминация конкретного пищевого аллергена и его высокоаллергенного компонента, также учитываются возможные перекрестные реакции к разным группам пищевых продуктов и группам аллер-

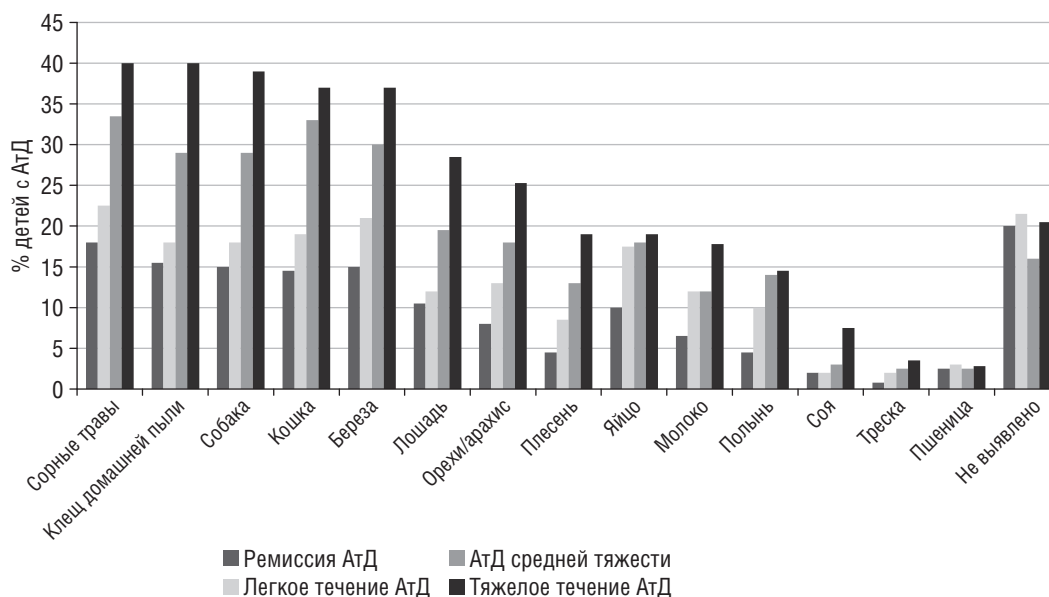


Рис. 6. Относительное количество детей с сенсibilизацией к аллергену в зависимости от степени тяжести атопического дерматита (АтД) [15]

Fig. 6. The relative number of children with sensitization to the allergen, depending on the severity of atopic dermatitis [15]

генов. Необоснованная элиминация многих пищевых продуктов с неправильным рационом питания повышает риски развития дефицитных состояний, особенно белково-энергетической недостаточности. Устранение какого-либо пищевого продукта должно сопровождаться замещением другим продуктом той же калорийности и с таким же содержанием белка. Важное внимание стоит уделить обучению пациента и членов его семьи таким навыкам, как распознавание и интерпретация аллергической реакции, анализ состава комплексных продуктов, приготовление пищи с учетом перекрестных реакций [38].

Бронхиальная астма

По статистическим данным, у 20% детей с легким течением АтД и у 60% с тяжелым течением развивается БА [39]. При этом нередко симптомы АтД стихают, а БА прогрессируют. В то же время результаты некоторых исследований продемонстрировали высокий риск тяжелого течения заболевания с частыми периодами обострений АтД у детей с плохо контролируемой БА. Так, пациенты с АтД и БА при наличии сухих хрипов, выявляемых при аускультации легких, на 50–79% больше подвержены обострению кожного заболевания [40, 41].

Другие предикторы

Безусловно, наличие семейного анамнеза атопических заболеваний среди родственников первой линии (родители, сибсы) сильно повышает риск развития АтД у ребенка. Однако по одному этому фактору не всегда можно сказать, как долго и насколько тяжело будет протекать заболевание у пациента. Так, в исследовании L. Paternoster и соавт. были выделены 2 группы пациентов: 1-я – с ранним началом и персистирующим тяжелым

течением; 2-я – с ранним началом и поздним наступлением длительной ремиссии (в возрасте после 3 лет). У пациентов обеих групп выявлена высокая прямая корреляция с семейным анамнезом [42].

Нельзя отрицать тот факт, что существуют и другие многочисленные факторы риска, которые часто приводят к тяжелому непрерывно рецидивирующему течению АтД. Например, низкие влажность и температура окружающей среды повышают ТЭПВ и без того сухой кожи [14]. Очень важным триггером развития, особенно для детей школьного и подросткового возраста, являются стрессовые ситуации [5]. Также нередко недооценивают риски, связанные с неадекватным соблюдением рекомендаций по лечению и профилактике АтД в раннем детском периоде, обусловленные невозможностью обучения матери ребенка, например, вследствие низкой образованности, при этом уровень образованности отца, по некоторым данным, не имеет значения [15].

Заключение

На данный момент не существует единого алгоритма определения прогноза заболевания. Это обусловлено гетерогенным характером патогенеза АтД, основанным на взаимодействии генетических факторов, иммунной системы, микробиома кожи и факторов внешней среды. В результате многочисленных исследований выявлена корреляция между обширным поражением кожных покровов, сопровождающимся выраженным зудом в дебюте заболевания и при динамическом наблюдении, наличием сопутствующих аллергических заболеваний и БА, высоким уровнем ТЭПВ и цитокина CCL17/TARC в сыворотке крови и тяжелым непрерывно рецидивиру-

ющим течением АД. Такие анамнестические данные, как возраст ребенка в дебюте заболевания и семейный анамнез атопических заболеваний среди родственников первой линии изолированно от вышеупомянутых факторов имеют слабую прогностическую значимость.

Таким образом, каждый конкретный клинический случай требует персонализированного подхода с целью выявления всех имеющихся предикторов. На сегодняшний день излагаемая проблема остается открытой и требует дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Глухова Евгения Александровна (Evgeniya A. Glukhova) – врач-дерматовенеролог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>

Мухортых Валерий Алексеевич (Valeriy A. Mukhortykh) – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», врач-аллерголог ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: valera-89@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8549-9493>

Тамразова Ольга Борисовна (Olga B. Tamrazova) – доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-дерматовенеролог ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>

Таганов Алексей Викторович (Alexey V. Taganov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: matis87177@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>

Ревякина Вера Афанасьевна (Vera A. Revyakina) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: 5356797@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>

Литература

- Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J. et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study // *BMJ*. 2018. Vol. 23, N 361. P. 1786. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>
- Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review // *Pediatr. Dermatol.* 2008. Vol. 25, N 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>
- Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 105, N 2. P. 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>
- Sun D., Ong P.Y. Infectious complications in atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017. Vol. 37, N 1. P. 75–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.015>
- Klিনнерт M.D., Booster G., Copeland M., Darr J.M., Meltzer L.J., Miller M. et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol. 120, N 1. P. 42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.015>
- Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. Part I. EDF-Guidelines. 2018. Available from: URL: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>
- Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 75, N 4. P. 681–687. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*. 1980. Vol. 92. P. 44–47. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555924447>
- Brenninkmeijer E.E., Schram M.E., Leeftang M.M., Bos J.D., Spuls P.I. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158, N 4. P. 754–765. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08412.x>
- Liu P., Zhao Y., Mu Z.L., Lu Q.J., Zhang L., Yao X. et al. Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016. Vol. 129, N 7. P. 757–762. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999>
- Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 40, N 2. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
- Kim Y., Blomberg M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. Jr., Gold D.R., Thyssen J.P. et al. Racial/ethnic differences in incidence and persistence of childhood atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2019. Vol. 139, N 4. P. 827–834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.029>
- Levin M.E., Botha M., Basera W., Facey-Thomas H.E., Gaunt B., Gray C.L. et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 145, N 1. P. 415–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.048>
- Lauffer F., Baghin V., Standl M., Stark S.P., Jargosch M., Wehrle J. et al. Predicting persistence of atopic dermatitis in children using clinical attributes and serum proteins // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1158–1172. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14557>
- Gerner T., Haugaard J.H., Vestergaard C., Deleuran M., Jemec G.B., Mortz C.G. et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021. Vol. 35, N 4. P. 948–957. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.17007>
- Thorsteinsdottir S., Stokholm J., Thyssen J.P., Nørgaard S., Thorsen J., Chawes B.L. et al. Genetic, clinical, and environmental factors associ-

- ated with persistent atopic dermatitis in childhood // *JAMA Dermatol.* 2019. Vol. 155, N 1. P. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4061>
17. Kim B.E., Leung D.Y.M. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol. 10, N 3. P. 207–215. DOI: <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.207>
 18. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 143, N 1. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>
 19. Riethmuller C., McAleer M.A., Koppes S.A., Abdayem R., Franz J., Haftek M. et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136, N 6. P. 1573–1580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.042>
 20. Berdyshev E., Goleva E., Bronova I., Dyjack N., Rios C., Jung J. et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines // *JCI Insight.* 2018. Vol. 3, N 4. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
 21. Alexander H., Brown S., Danby S., Flohr C. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool // *J. Invest. Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 11. P. 2295–2300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.001>
 22. Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kabashima S., Inoue E. et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations // *Allergol. Int.* 2016. Vol. 65, N 1. P. 103–108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.09.004>
 23. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных ихтиозом. Москва, 2015.
 24. Thijs J.L., Knipping K., Bruijnzeel-Koomen C.A., Garssen J., de Bruin-Weller M.S., Hijnen D.J. Immunoglobulin free light chains in adult atopic dermatitis patients do not correlate with disease severity // *Clin. Transl. Allergy.* 2016. Vol. 6, N 44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0132-9>
 25. Hamilton J.D., Ungar B., Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis // *Immunotherapy.* 2015. Vol. 7, N 10. P. 1043–1058. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt.15.69>
 26. Renert-Yuval Y., Thyssen J.P., Bissonnette R., Bieber T., Kabashima K., Hijnen D. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>
 27. Miyahara H., Okazaki N., Nagakura T., Korematsu S., Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy // *Clin. Exp. Allergy.* 2011. Vol. 41, N 2. P. 186–191. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x>
 28. Wen H.J., Wang Y.J., Lin Y.C., Chang C.C., Shieh C.C., Lung F.W. et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22, N 7. P. 695–703. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x>
 29. Ahrens B., Schulz G., Bellach J., Niggemann B., Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. Vol. 26, N 7. P. 634–640. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12431>
 30. Murayama T., Nakamura K., Tsuchida T. Eosinophilic pustular folliculitis with extensive distribution: correlation of serum TARC levels and peripheral blood eosinophil numbers // *Int. J. Dermatol.* 2015. Vol. 54, N 9. P. 1071–1074. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.12281>
 31. Motegi S., Hattori M., Shimizu A., Abe M., Ishikawa O. Elevated serum levels of TARC/CCL17, Eotaxin-3/CCL26 and VEGF in a patient with Kimura's disease and prurigo-like eruption // *Acta Derm. Venereol.* 2014. Vol. 94, N 1. P. 112–113. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-1623>
 32. Cuccaro A., Annunziata S., Cupelli E., Martini M., Calcagni M.L., Rufini V. et al. CD68⁺ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma // *Cancer Med.* 2016. Vol. 5, N 3. P. 398–406. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.585>
 33. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Vol. 3, N 2. P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.2.67>
 34. Davidson W.F., Leung D.Y.M., Beck L.A., Berin C.M., Boguniewicz M., Busse W.W. et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on “Atopic Dermatitis and the Atopic March: Mechanisms and Interventions” // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 143, N 3. P. 894–913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.003>
 35. Wisniewski J.A., Agrawal R., Minnicozzi S., Xin W., Patrie J., Heymann P.W. et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol. 43, N 10. P. 1160–1170. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12169>
 36. Kulig M., Bergmann R., Tacke U., Wahn U., Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998. Vol. 9, N 2. P. 61–67. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x>
 37. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Plaut M., Bahnson H.T., Mitchell H. et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131, N 1. P. 135–143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.015>
 38. Ревякина В.А., Ларькова И.А., Кувшинова Е.Д., Шавкина М.И., Мухортых В.А. Фенотипы пищевой аллергии у детей // *Вопросы питания.* 2016. Т. 85. № 1. С. 75–80.
 39. Han H., Roan F., Ziegler S.F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines // *Immunol. Rev.* 2017. Vol. 278, N 1. P. 116–130. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12546>
 40. Garrett J.P., Apter A.J., Hoffstad O., Spergel J.M., Margolis D.J. Asthma and frequency of wheeze: risk factors for the persistence of atopic dermatitis in children // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013. Vol. 110, N 3. P. 146–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.12.013>
 41. Peters A.S., Kellberger J., Vogelberg C., Dressel H., Windstetter D., Weinmayr G. et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126, N 3. P. 590–595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.020>
 42. Paternoster L., Savenije O.E.M., Heron J., Evans D.M., Vonk J.M., Brunekreef B. et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, N 3. P. 964–971. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>

References

1. Silverwood R.J., Forbes H.J., Abuabara K., Ascott A., Schmidt M., Schmidt S.A.J., et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ.* 2018; 23 (361): 1786. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1786>
2. Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x>
3. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 99–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>
4. Sun D., Ong P.Y. Infectious complications in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37 (1): 75–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.015>
5. Klinnert M.D., Booster G., Copeland M., Darr J.M., Meltzer L.J., Miller M., et al. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (1): 42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.023>
6. Consensus based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. Part I. EDF-Guidelines. 2018. Available from: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>
7. Kim J.P., Chao L.X., Simpson E.L., Silverberg J.I. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75 (4): 681–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>
8. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980; 92: 44–7. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555924447>
9. Brennickmeijer E.E., Schram M.E., Leeflang M.M., Bos J.D., Spuls P.I. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008; 158 (4): 754–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08412.x>
10. Liu P., Zhao Y., Mu Z.L., Lu Q.J., Zhang L., Yao X., et al. Clinical features of adult/adolescent atopic dermatitis and Chinese criteria for atopic dermatitis. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129 (7): 757–62. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999>
11. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (2): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>

12. Kim Y., Blomberg M., Rifas-Shiman S.L., Camargo C.A. Jr., Gold D.R., Thyssen J.P., et al. Racial/ethnic differences in incidence and persistence of childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (4): 827–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.029>
13. Levin M.E., Botha M., Basera W., Facey-Thomas H.E., Gaunt B., Gray C.L., et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 415–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.048>
14. Lauffer F., Baghin V., Standl M., Stark S.P., Jargosch M., Wehrle J., et al. Predicting persistence of atopic dermatitis in children using clinical attributes and serum proteins. *Allergy.* 2021; 76 (4): 1158–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14557>
15. Gerner T., Haugaard J.H., Vestergaard C., Deleuran M., Jemec G.B., Mortz C.G., et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (4): 948–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.17007>
16. Thorsteinsdottir S., Stokholm J., Thyssen J.P., Nørgaard S., Thorsen J., Chawes B.L., et al. Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood. *JAMA Dermatol.* 2019; 155 (1): 50–7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4061>
17. Kim B.E., Leung D.Y.M. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10 (3): 207–15. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2018.10.3.207>
18. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>
19. Riethmuller C., McAleer M.A., Koppes S.A., Abdayem R., Franz J., Haftek M., et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (6): 1573–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.042>
20. Berdyshev E., Goleva E., Bronova I., Dyjack N., Rios C., Jung J., et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018; 3 (4): e98006. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
21. Alexander H., Brown S., Danby S., Flohr C. Research techniques made simple: transepidermal water loss measurement as a research tool. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (11): 2295–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.001>
22. Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kabashima S., Inoue E., et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int.* 2016; 65 (1): 103–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.09>
23. Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Ichthyosis. Moscow; 2015. (in Russian)
24. Thijs J.L., Knipping K., Bruijnzeel-Koomen C.A., Garssen J., de Bruin-Weller M.S., Hijnen D.J. Immunoglobulin free light chains in adult atopic dermatitis patients do not correlate with disease severity. *Clin Transl Allergy.* 2016; 6 (44). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0132-9>
25. Hamilton J.D., Ungar B., Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy.* 2015; 7 (10): 1043–58. DOI: <https://doi.org/10.2217/imt.15.69>
26. Renert-Yuval Y., Thyssen J.P., Bissonnette R., Bieber T., Kabashima K., Hijnen D., et al. Biomarkers in atopic dermatitis—a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (4): 1174–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.013>
27. Miyahara H., Okazaki N., Nagakura T., Korematsu S., Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41 (2): 186–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x>
28. Wen H.J., Wang Y.J., Lin Y.C., Chang C.C., Shieh C.C., Lung F.W., et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22 (7): 695–703. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x>
29. Ahrens B., Schulz G., Bellach J., Niggemann B., Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (7): 634–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12431>
30. Murayama T., Nakamura K., Tsuchida T. Eosinophilic pustular folliculitis with extensive distribution: correlation of serum TARC levels and peripheral blood eosinophil numbers. *Int J Dermatol.* 2015; 54 (9): 1071–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.12281>
31. Motegi S., Hattori M., Shimizu A., Abe M., Ishikawa O. Elevated serum levels of TARC/CCL17, Eotaxin-3/CCL26 and VEGF in a patient with Kimura's disease and prurigo-like eruption. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94 (1): 112–3. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-1623>
32. Cuccaro A., Annunziata S., Cupelli E., Martini M., Calcagni M.L., Rufini V., et al. CD68⁺ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma. *Cancer Med.* 2016; 5 (3): 398–406. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.585>
33. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3 (2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2011.3.2.67>
34. Davidson W.F., Leung D.Y.M., Beck L.A., Berin C.M., Boguniewicz M., Busse W.W., et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on “Atopic Dermatitis and the Atopic March: Mechanisms and Interventions”. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 894–913. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.003>
35. Wisniewski J.A., Agrawal R., Minnicozzi S., Xin W., Patrie J., Heymann P.W., et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (10): 1160–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12169>
36. Kulig M., Bergmann R., Tacke U., Wahn U., Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9 (2): 61–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x>
37. Du Toit G., Roberts G., Sayre P.H., Plaut M., Bahnson H.T., Mitchell H., et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (1): 135–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.015>
38. Revyakina V.A., Larkova I.A., Kuvshinova E.D., Shavkina M.I., Mukhorthykh V.A. Phenotypes of food allergy in children. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2016; 85 (1): 75–80. (in Russian)
39. Han H., Roan F., Ziegler S.F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017; 278 (1): 116–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12546>
40. Garrett J.P., Apter A.J., Hoffstad O., Spergel J.M., Margolis D.J. Asthma and frequency of wheeze: risk factors for the persistence of atopic dermatitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (3): 146–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.12.013>
41. Peters A.S., Kellberger J., Vogelberg C., Dressel H., Windstetter D., Weinmayr G., et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 590–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.020>
42. Paternoster L., Savenije O.E.M., Heron J., Evans D.M., Vonk J.M., Brunekreef B., et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (3): 964–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>