© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н.**АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ПОНИМАНИИ СУЩНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия

Обзор посвящен анализу современных данных о патогенезе и методах лечения atopического дерматита (АтД). Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, e-library. АтД относится к наиболее распространенным кожным заболеваниям, которым в развитых странах страдают около 20% детей и 5% взрослых. По этиологии заболевание является мультифакториальным. Среди генетических факторов основное внимание уделяется мутации гена, кодирующего синтез белка филаггрина, участвующего в функционировании кожного барьера. В генезе иммунных нарушений при АтД изучается роль цитокинов, регулирующих синтез IgE, — интерлейкинов (ИЛ) -4, -5, -12, -13, -31. Хронический стресс при зудящем дерматите способствует развитию тревожно-депрессивных нарушений, снижающих качество жизни, а стресс-опосредованное повышение уровня кортизола может иметь существенное значение в нарушении барьерной функции кожи. Среди новых подходов к лечению пациентов с АтД обсуждаются перспективы применения препарата Селанк из группы регуляторных пептидов и узкополосной фототерапии диапазона 311 нм.

Ключевые слова: atopический дерматит; интерлейкины; кортизол; Селанк; фототерапия.

Для цитирования: Воронькова Н.А., Донцова Е.В., Новикова Л.А., Борзунова Л.Н. Атопический дерматит: достижения и проблемы в понимании сущности заболевания и методов его лечения. *Клиническая медицина*. 2020;98(9–10):650–655.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>

Для корреспонденции: Донцова Елена Владимировна — д-р мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии; e-mail: ledn89@mail.ru

Voronkova N.A., Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N.**ATOPIC DERMATITIS: ADVANCEMENT AND PROBLEMS IN UNDERSTANDING THE ESSENCE OF THE DISEASE AND ITS TREATMENT**

Voronezh State Medical University named after Burdenko N.N. of Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russia

The review represents the analysis of modern data on the pathogenesis and methods of treatment of atopical dermatitis (AtD). The literature search was carried out using the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, e-library databases. AtD is one of the most common skin diseases, affecting about 20% of children and 5% of adults in advanced countries. The disease is multifactorial by its etiology. Among the genetic factors, the main attention is paid to the mutation of the gene encoding the synthesis of filaggrin-protein involved in the functioning of the skin barrier. The role of cytokines regulating the synthesis of IgE — interleukins (IL) -4, -5, -12, -13, -31 is studied in the genesis of immune disorders in AtD. Steady-state stress accompanying pruritic dermatitis contributes to the development of anxiodepressive conditions degrades quality of life, and stress-related increase of cortisol level may be essential in impairing the barrier function of the skin. Among the new approaches to the treatment of patients with AtD, the possibilities of using Selank, which represents the group of regulatory peptides and narrow-band phototherapy of the 311 nm range, are discussed.

Key words: atopical dermatitis; interleukins; cortisol; Selank; phototherapy.

For citation: Voronkova N.A., Dontsova E.V., Novikova L.A., Borzunova L.N. Atopic dermatitis: advancement and problems in understanding the essence of the disease and its treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(9–10):650–655.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-650-655>

For correspondence: Elena V. Dontsova — MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology; e-mail: ledn89@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authorsVoronkova N.A., <http://orcid.org/0000-0003-3716-233X>Dontsova E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6119-2120>Novikova L.A. <http://orcid.org/0000-0003-3465-8348>Borzunova L.N., <http://orcid.org/0000-0001-8606-9006>

Received 31.07.2020

Атопический дерматит (АтД) (в англоязычной литературе — атопическая экзема) представляет собой полиэтиологическое, воспалительное, иммунно-опосредованное заболевание кожи с наследственной предрасположенностью, сопровождающееся зудом. Дан-

ным заболеванием в развитых странах страдают около 20% детей и примерно 5% взрослых [1]. В нашей стране распространенность АтД составила в 2018 г. 426,3 на 100 000 населения, а заболеваемость — 188,2 случая на 100 000 человек [2]. АтД значительно снижает каче-

ство жизни (КЖ) пациентов и является существенным бременем для экономики.

Этиология АтД как мультифакториального заболевания не может быть сведена к какой-то одной причине. Несомненным является иммуно-опосредованный характер заболевания, имеющий генетическую предрасположенность. Среди факторов, участвующих в формировании и манифестации АтД, показана роль дисфункции барьерной функции кожи, IgE-опосредованной гиперчувствительности, аллергических реакций к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* домашней пыли, плесневым грибам, токсинам *Staphylococcus aureus* [3]. Реализация патогенного влияния факторов внешней среды во многом определяется состоянием нервной, эндокринной и иммунной систем организма.

Генетические факторы. Исследования по секвенированию генома позволили выявить 4 хромосомных локуса, ассоциированных с развитием АтД: 1) комплекс эпидермальной дифференциации EDC (the epidermal differentiation complex) на 1-й хромосоме; 2) геномный регион, проксимальный по отношению к локусу LRRC32 на хромосоме 11; 3) локус RAD50/IL13 на 5-й хромосоме; 4) главный комплекс гистосовместимости на 6-й хромосоме [4]. Всего же описано более 30 генов-кандидатов, ответственных за иммунную регуляцию, в частности активацию Т-клеток.

В последние годы была обнаружена роль мутаций гена филаггрина в нарушении функций эпидермального барьера. Филаггрин является ключевым белком, который обеспечивает конечную дифференциацию клеток эпидермиса и формирование барьерной функции кожи. У больных АтД, по оценкам экспертов, LOF-мутация (loss-of-function) филаггрина выявлена в 25–50% случаев и имеет четкую связь с развитием атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита [5]. Недавние исследования позволили выдвинуть гипотезу о том, что дефект барьерной функции кожи у лиц с LOF-мутацией позволяет аллергенам пенетрировать эпидермис и взаимодействовать с антиген-презентирующими клетками, что ведет к развитию АтД либо бронхиальной астмы. Однако более половины случаев заболевания нельзя объяснить данной аномалией, что побуждает к проведению дальнейших генетических исследований.

Нарушение барьерной функции кожи. Среди молекулярных изменений, лежащих в основе дисфункции кожного барьера, описаны нарушения синтеза филаггрина, ингибиторов сериновой протеазы (ЛЕКТИ) и химотрипсин-подобного фактора рогового слоя кожи — SCCE, участвующих в процессах кератинизации и обеспечения защитных свойств кожи [6, 7]. Среди факторов, снижающих барьерную роль эпидермиса, изучаются повышенная активность пептидаз, дефицит ингибиторов протеаз, а также нарушение липидного состава кожи и ряд других [8]. Результатом этого является увеличение трансдермальной потери воды, сухость кожи и повышение pH.

Иммунные механизмы АтД. Многие годы АтД считался исключительно Th2-зависимым заболеванием, но накоплено уже достаточно свидетельств в пользу

участия в этом процессе и Th1-клеток [9]. В острую фазу кожного процесса основными эффекторными клетками являются Th2-лимфоциты, а при хронизации процесса отмечается преобладание Th1-иммунных реакций.

В генезе иммунных нарушений при АтД участвуют цитокины, регулирующие синтез IgE, — интерлейкины (ИЛ) -4, -5, -12, -13, -31, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [11]. Цитокины, необходимые для переключения иммунного ответа на синтез IgE, при участии сигнальной системы JAK/STAT стимулируют экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), ответственных за миграцию эозинофилов и мононуклеаров в очаги кожного воспаления. С гиперпродукцией Th2-клетками ИЛ-31 в последние годы связывают возникновение кожного зуда, а назначение моноклональных антител к рецептору ИЛ-31 значительно уменьшает его [12].

У пациентов с АтД кератиноциты приобретают способность синтезировать тимусо-стромальный лимфопоэтин (TSLP), который подает сигнал Т-лимфоцитам дифференцироваться преимущественно в сторону формирования Th2-клеток [10]. Таким образом, запускаются иммунные процессы с участием Th2-клеток и происходит выработка антигенспецифических IgE, гиперпродукция которых определяет развитие клинических проявлений АтД.

Уровни ИЛ в крови больных АтД меняются в зависимости от фазы патологического процесса и распространенности кожных проявлений: при обострении АтД у пациентов с распространенной формой заболевания повышается уровень сывороточных ИЛ-1, ИЛ-8, увеличение содержания в крови ИЛ-4 и ИЛ-8 отмечено при ограниченном варианте [11], а уровень ИЛ-17 повышается при стихании обострения [13].

Список ИЛ, принимающих непосредственное участие в иммунологических механизмах заболевания, расширяется: изучается роль ИЛ-24, ИЛ-37 и ряда других в инициации и поддержании кожного атопического воспаления [14].

Исследования последних лет выявили повышенные плазменные уровни IgE — ведущего маркера атопии — примерно у 80% пациентов с АтД [15]. Это позволяет рассматривать подобные случаи в качестве экзогенных вариантов дерматита. Однако остальные 20% определяются как IgE-независимые, т.е. эндогенного происхождения, что свидетельствует о недостаточной изученности патогенеза АтД.

Роль гормонального дисбаланса. Накапливается все больше данных о существовании тесных связей между нейроэндокринными расстройствами, иммунными нарушениями и клиническими проявлениями аллергодерматозов. Отмечено, что у пациентов с АтД обострения заболевания часто происходят на фоне психоэмоционального перенапряжения [16]. В реализации ответа организма на стресс большое значение имеет реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и симпатической нервной системы. Было показано, что одним из доступных биомаркеров стресса может слу-

жить уровень кортизола в слюне [17], достоверно коррелирующий с индексом SCORAD, отражающим степень тяжести АтД, что свидетельствует о состоянии хронического стресса пациентов с АтД. Под влиянием стресса происходит снижение выработки дегидроэпандростерона, активация иммунного ответа со стороны Th1-клеток с последующим переключением на Th2-тип реагирования, в процессе которого нарастает продукция провоспалительных цитокинов, и увеличение тяжести кожного воспалительного процесса [18].

Было установлено, что у пациентов с АтД активность ГГН-оси коррелирует с тяжестью дерматита [19]. Однако обращает на себя внимание, что тяжелое течение АтД сопряжено со снижением базальной секреции кортизола [20]. У пациентов с АтД отмечены более низкие по сравнению со здоровыми лицами значения сывороточного кортизола при стимуляции с помощью АКТГ [21], что свидетельствует об истощении функциональных резервов коры надпочечников в условиях хронического стресса, создаваемого атопическим воспалением кожи и его клиническими проявлениями (зуд, шелушение, мокнутие).

В отношении гипоталамической регуляторной активности при АтД, определяемой по уровню АКТГ в крови, имеются немногочисленные и противоречивые данные. Так, в исследовании Z. Tehraninia с соавт. (2017) не было обнаружено достоверных различий по уровню АКТГ между пациентами с АтД и здоровыми лицами [22]. В работе M. Rupperecht и соавт. (1995) изучалась суточная секреция кортизола [23], а также ответ на стимуляцию с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) у пациентов с АтД и здоровых добровольцев. Авторы не выявили достоверных различий по суточной секреции кортизола между группами. В то же время ответ на стимуляцию у больных был значительно более сниженным, чем в контрольной группе, причем как со стороны кортизола, так и со стороны АКТГ.

Хронический стресс приводит к тому, что у больных снижается способность эндокринной системы адекватно реагировать на острые стрессовые ситуации, следствием чего является переключение иммунной системы с клеточного ответа на гуморальный [17].

Психосоматические аспекты АтД. Развитие соматического заболевания (АтД) с его симптомами, такими как кожный зуд, мокнутие, косметические дефекты (при появлении дерматита на открытых участках тела), оказывает психотравмирующее влияние, снижая КЖ. У больных АтД описан ряд пограничных психопатологических расстройств: тревожно-фобических, депрессивных, ипохондрических, истерических [24], которые могут наблюдаться как в самостоятельном виде, так и в различных сочетаниях: депрессивно-ипохондрические, тревожно-депрессивные и т.д.

В недавнем крупномасштабном исследовании J.I. Silverberg и соавт., проведенном в США в 2019 г. [25], было установлено, что АтД статистически значимо ассоциируется с повышенной тревожностью и депрессией — состояниями, которые плохо диагностируются в дерматологической практике. В метаанализе A.T.M. Ronnstad

и соавт. (2018) сравнивались шансы развития депрессии у больных АтД и лиц [26], не страдающих кожными заболеваниями. Авторы заключили, что существует достоверная связь между АтД и аффективными расстройствами у взрослых, что должно требовать особого внимания врачей при ведении такого контингента больных.

В патогенезе депрессии уделяется большое внимание нарушению обмена нейротрансмиттеров — норадреналина, серотонина и дофамина. В этой связи в исследовании A.K. Jaworek и соавт. (2020) изучалась связь сывороточного уровня серотонина с выраженностью депрессии у пациентов с АтД с индексом SCORAD > 50 [27], что свидетельствовало о тяжести дерматита. Уровень серотонина оказался достоверно более низким при более тяжелой депрессии. При этом в контрольной группе (лица, не страдающие АтД), где также отмечались случаи депрессивных расстройств, подобной связи не отмечено.

Среди психологических особенностей личности, предрасполагающих к развитию психосоматических заболеваний, внимание исследователей привлекает феномен алекситимии. Термин «алекситимия» в буквальном переводе с греческого означает «отсутствие слов для выражения чувств», т.е. нарушение вербализации ощущений и эмоций. Это понятие ввел в научную литературу P.E. Sifneos в 1973 г. Изучение алекситимии при различных видах патологии позволило установить, что это не просто личностная особенность, а триггерный фактор многих заболеваний, не только психических, но и соматических [28].

В последние годы исследователи обращают внимание на то, что наличие алекситимии у дерматологических больных затрудняет их психологическое функционирование в обществе [29]. В отдельных работах показано, что доля пациентов с алекситимией среди больных АтД достигает 47,5% [30]. Авторы выдвинули гипотезу, что пациенты с алекситимией, не способные вербально выразить свои болезненные ощущения, переживают более глубокий психологический дистресс, который может реализоваться в аффективном расстройстве — депрессивном или тревожно-депрессивном.

Однако результаты исследований о роли алекситимии в развитии и течении атопического дерматита немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Тревожно-депрессивные расстройства и нарушения КЖ, часто наблюдаемые у пациентов с АтД, во многом обусловлены кожным зудом. В происхождении зуда принимают участие нейропептиды, выделяемые нервными окончаниями. Среди них описана роль субстанции P, нейрокининов А и В [31]. Большой интерес представляет механизм регуляции активности нейропептидов с помощью эндогенных опиоидных пептидов — энкефалинов, β-эндорфина. Опиоидные субстанции способны уменьшать выброс нейропептидов и снижать восприимчивость чувствительных нервных окончаний, присутствующих в эпидермисе, тем самым снижая интенсивность зуда [32].

Имеются сообщения о снижении сывороточной концентрации β -эндорфина у пациентов с АтД [33]. Исследования в данном направлении открывают возможность поиска медикаментозных и немедикаментозных воздействий, способных повышать выработку эндогенных опиоидных пептидов и уменьшать кожный зуд.

Современные подходы к лечению пациентов с АтД. Клинические рекомендации предусматривают медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание [34]. Среди консервативных методов обязательным является использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов), которые должны применяться часто (не менее 3–4 раз в день). В качестве наружной терапии предусмотрено применение топических глюкокортикостероидов (ГКС) в минимально эффективных дозах в течение 3–4 нед.

Для лечения среднетяжелых и тяжелых случаев АтД в случае резистентности к другим наружным средствам рекомендовано местное применение ингибиторов кальциневрина (такролимус и пимекролимус). В систематическом обзоре J. Cury Martins и соавт. (2015) приведены доказательства преимущества данного препарата в виде 0,1% мази перед низкодозовыми ГКС [35], 1% мазью пимекролимуса и 0,03% мазью такролимуса. При этом такролимус в форме 0,03% мази оказался более эффективным, чем ГКС и пимекролимус. Обе лекарственные формы такролимуса хорошо переносятся, не было отмечено случаев малигнизации либо атрофии кожи.

Для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью АтД в качестве системной терапии используется таргетный препарат — дупилумаб, представляющий собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается α -субъединицей рецептора ИЛ-4, блокируя функцию ИЛ-4 и ИЛ-13 — цитокинов, играющих роль важную роль в генезе atopического воспалительного процесса [36].

Проводятся исследования по оценке эффективности новых биологических препаратов — специфических блокаторов провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе АтД, — кризаборола, лебрикизумаба, тралокинумаба, тезепелумаба и др. [37]. Среди физиотерапевтических методов лечения в случаях средней и тяжелой степени заболевания наибольшую доказательную базу имеют методики фототерапии, основанные на применении ультрафиолетового (УФ) излучения [34].

Фототерапия УФ-диапазона оказывает многообразные лечебные эффекты на патологические процессы в коже: противовоспалительный, иммуносупрессивный, антипролиферативный [38]. Кроме того, УФ-лучи оказывают воздействие на липидные компоненты клеточных мембран благодаря своему влиянию на перекисное окисление липидов, влияют на функциональное состояние и количество клеток Лангерганса [39]. Имеются сообщения об уменьшении под влиянием УФ-лучей экспрессии рецепторов субстанции P и модуляции рецепторов NK-1, что сопровождается уменьшением выраженности atopического кожного воспаления [40].

В последние годы в дерматологии приоритет отдается применению более узких спектров излучения (311 нм), которым свойственны более избирательные эффекты в отношении кожных структур и меньшее количество побочных эффектов. Отмечено снижение уровней провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, под влиянием данного спектра УФ-излучения [11]. Благоприятное влияние узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль больных АтД (ИЛ-4, -5, -13) и эндотелин-1 было отмечено в исследовании Н.В. Алипова, А.Л. Бакулева (2017) [41].

Новые перспективы в лечении дерматологических заболеваний мультифакториальной природы, протекающих с участием психонейроиммунных механизмов, открывает использование препаратов из группы регуляторных пептидов. В настоящее время активно изучаются лечебные эффекты препарата Селанк, синтезированного на основе тафтцина, обладающего иммуно- и нейромодуляторной активностью [42]. Установлено, что Селанк способствует уменьшению болевого синдрома при вертеброгенных алгических синдромах [43], оказывает анксиолитическое действие при тревожных расстройствах [44], обладает стресс-протективным эффектом [45]. Препарат блокирует ряд ферментов, обеспечивающих деградацию эндогенных опиоидных пептидов, модулирует уровень моноаминов и их метаболитов в ЦНС, оказывает тормозное влияние на активность нейронов гиппокампа, что благоприятно влияет на психоэмоциональное состояние [42]. Действенным способом транспортировки пептидов в мозг стал интраназальный путь введения препарата, позволивший обойти гематоэнцефалический барьер [46].

Однако имеющиеся на сегодняшний день стандартные терапевтические методики не позволяют удовлетворить насущную потребность в эффективных, хорошо переносимых и персонализированных методах лечения АтД, ориентированных на основные механизмы патогенеза заболевания. В связи с этим признается необходимым поиск новых подходов для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с АтД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simon D., Wollenberg A., Renz H., Simon H-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019;178:207–218. DOI: 10.1159/000497383.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(4):8–23. [Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Organization and results of medical care in the field of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(4):8–23. (in Russian)]
3. Werfel T., Allam J.P., Biedermann T., Eyerich K., Gilles S., Guttman-Yassky E. et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2016;138:336–349.
4. Weidinger S., Willis-Owen S.A., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L. et al. A genome-wide association study of atopic

- dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* 2013;22(23):4841–56.
5. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., Wang J., Polymeropoulos C., Birznieks G. et al. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.* 2020;17:10(1):2721. DOI: 10.1038/s41598-020-59627-7
 6. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., Бабенкова Л.И., Данилова Л.Я., Якута С.Э. Роль ингибитора сериновых протеаз LEKTI в регуляции целостности эпидермального барьера. *Лечащий врач.* 2015;9:92–4. [Levasheva S.V., Etkina E.I., Gur'eva L.L., Babenkova L.I., Danilova L.Ya., Yakuta S.E. The role of the LEKTI serine protease inhibitor in regulating the integrity of the epidermal barrier. *Lechashchiy vrach.* 2015;9:92–4. (in Russian)]
 7. Круглова Л.С., Понич Е.С., Левшин Р.Н. Барьерная функция кожи: основные причины нарушений и методы коррекции. *Южно-Уральский медицинский журнал.* 2015;2:37–44. [Kruglova L.S., Ponich E.S., Levshin R.N. Barrier function of the skin: the main causes of disorders and methods of correction. *Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;2:37–44. (in Russian)]
 8. Sicherer S.C., Leung D.Y. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.025.
 9. *Атопический дерматит.* Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. М., 2016. [Atopic dermatitis. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Moscow, 2016. (in Russian)]
 10. Wilson S.R., Thé L., Batia L.M., Beattie K., Katibah G.E., McClain S.P. et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–95. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.057
 11. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Современные терапевтические подходы к атопическому дерматиту: роль фототерапии и поиск новых путей. *Лечащий врач.* 2018;4:24–26. [Kosheleva I.V., Khasanova A.R. Modern therapeutic approaches to atopic dermatitis: the role of phototherapy and the search for new ways. *Lechashchiy vrach.* 2018;4:24–26. (in Russian)]
 12. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M., Nakahara T., Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(1):29–36. DOI: 10.1111/all.13239
 13. Brewer M.G., Yoshida T., Kuo F., Fridy S., Beck L.A., De Benedetto A. Antagonistic Effects of IL-4 on IL-17A-Mediated Enhancement of Epidermal Tight Junction Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;2120(17): E4070. DOI: 10.3390/ijms20174070
 14. Mitamura Y., Nunomura S., Furue M., Izuhara K. IL-24: A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases. *Allergol. Int.* 2020;69(3):405–411. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.003. [Epub ahead of print].
 15. Saunders S.P., Moran T., Floudas A., Wurlod F., Kaszlikowska A., Salimi M. et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137:482–91.
 16. Suárez A.L., Feramisco J.D., Koo J., Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm. Venerol.* 2012;92(1):7–15. DOI: 10.2340/00015555-1188
 17. Meštrović-Štefekov J., Novak-Bilić G., Kuna M., Pap N., Lugović-Mihčić L. Psychological Stress in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2018;26(4):297–303.
 18. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C., Peters E.M.J., Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J. Invest. Dermatol.* 2006;126(8):1697–1704.
 19. Елистратова И.В., Морозов С.Г. Измерение уровня кортизола в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в зависимости от индекса SCORAD. В сб.: Неделя науки-2017. Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием. М., 2017:486–488. [Elistratova I.V., Morozov S.G. Measurement of the level of cortisol in the blood serum of patients with atopic dermatitis depending on the SCORAD index. Science Week-2017. Materials of the All-Russian Youth Forum with international participation. Nedelya nauki. Moscow, 2017:486–488. (in Russian)]
 20. Fukuda H., Suzuki T., Saotome A., Sode E., Mukai H. Efficacy of inpatient treatment for atopic dermatitis evaluated by changes in serum cortisol levels. *J. Dermatol.* 2013;40(1):43–47.
 21. Matsuda K., Katsunuma T., Iikura Y., Kato H., Saito H., Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(1):35–9.
 22. Tehranchinia Z., Rahimi H., Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatol. Pract. Concept.* 2017;7(4):25–29. DOI: 10.5826/dpc.0704a07. eCollection 2017 Oct.
 23. Rupprecht M., Hornstein O.P., Schlüter D., Schäfers H.J., Koch H.U., Beck G. et al. Cortisol, corticotropin, and beta-endorphin responses to corticotropin-releasing hormone in patients with atopic eczema. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20(5):543–51.
 24. Донцова Е.В. Оценка психосоматических нарушений у больных атопическим дерматитом и их динамика при проведении комплексного лечения с использованием дельтарана и низкоинтенсивной лазерной терапии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):423–5. [Dontsova E.V. Evaluation of psychosomatic disorders in patients with atopic dermatitis and their dynamics during complex treatment using deltaran and low-intensity laser therapy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(2):423–5. (in Russian)]
 25. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., Boguniewicz M., Fonacier L., Grayson M.H. et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br. J. Dermatol.* 2019;181(3):554–565. DOI: 10.1111/bjd.17683
 26. Ronnstad A.T.M., Halling-Overgaard A.S., Hamann C.R., Skov L., Egeberg A., Thyssen J.P. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;79(3):448–456.e30. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.017.
 27. Jaworek A.K., Jaworek M., Makara-Studzinska M., Szafranec K., Doniec Z., Szepietowski J. et al. Depression and Serum Content of Serotonin in Adult Patients with Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;Jan 9. DOI: 10.1007/5584_2019_470. [Epub ahead of print].
 28. Провоторов В.М., Чернов Ю.Н., Лышова О.В., Будневский А.В. Алекситимия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(6):66–70. [Provotorov V.M., Chernov Yu.N., Lyshova O.V., Budnevskiy A.V. Alexithymia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2000;100(6):66–70. (in Russian)]
 29. Picardi A., Porcelli P., Mazzotti E., Fassone G., Lega I., Ramieri L. et al. Alexithymia and global psychosocial functioning: a study on patients with skin disease. *J. Psychosom. Res.* 2007;62(2):223–9.
 30. Орлов Е.В., Мостовая Л.И., Коннов П.Е., Арсеньева А.А. Уровень тревожности и дерматологический индекс качества жизни больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;3:48–51. [Orlov E.V., Mostovaya L.I., Konnov P.E., Arsen'eva A.A. Anxiety level and dermatological index of quality of life in patients with atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2014;3:48–51. (in Russian)]
 31. Ревякина В.А., Агафонов А.С., Сенцова Т.Б., Фабрика М.П. Участие нейропептидов и β-эндорфина в патогенезе атопического дерматита. Оценка эффективности левосетиризина и его влияние на уровни нейропептидов у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал.* 2010;2:74–80. [Revyakina V.A., Agafonov A.S., Sentsova T.B., Fabrika M.P. The participation of neuropeptides and β-endorphin in the pathogenesis of atopic dermatitis. Assessment of the effectiveness of levocetirizine and its effect on the levels of neuropeptides in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2010;2:74–80. (in Russian)]
 32. Гребенченко Е.И., Гушин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при атопическом дерматите. *Российский аллергологический журнал.* 2009;3:3–12. [Grebchenko E.I., Gushchin I.S., Fedenko E.S. The mechanism of skin itching with atopic dermatitis. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2009;3:3–12. (in Russian)]
 33. Донцова Е.В., Силина Л.В. Применение дельтарана в комплексной терапии больных атопическим дерматитом. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):381–4. [Dontsova E.V., Silina L.V. The use of deltaran in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2011;18(2):381–4. (in Russian)]
 34. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2020. [Atopic dermatitis. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenerologists and

- Cosmetologists. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Union of Pediatricians of Russia. M., 2020. (in Russian)]
35. Cury Martins J., Martins C., Aoki V., Gois A.F., Ishii H.A., da Silva E.M. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;1(7):CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2.
 36. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Гаджиева М.К., Луценко Л.С. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры. *Практическая пульмонология.* 2019;(3):84–93. [Fomina D.S., Serdotetskova S.A., Gadzhieva M.K., Lutsenko L.S. The experience of using dupilumab in the treatment of bronchial asthma and atopic dermatitis in adults in real clinical practice: literature review and clinical examples. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2019;(3):84–93. (in Russian)]
 37. Смирнова Г.И. Актуальный атопический дерматит: проблемы и перспективы. *Российский аллергологический журнал.* 2017;14(4–5):30–9. [Smirnova G.I. Actual atopic dermatitis: problems and prospects. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2017;14(4–5):30–9. (in Russian)]
 38. Олисова О.Ю., Владимиров В.В., Мураховская Е.К. Фототерапия атопического дерматита УФА-лучами 370 нм. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;6:22–7. [Olisova O.Yu., Vladimirov V.V., Murakhovskaya E.K. Phototherapy of atopic dermatitis with UVA rays of 370 nm. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2013;6:22–7. (in Russian)]
 39. Монахов С.А., Корчажкина Н.Б., Олисова О.Ю. Узкополосная фототерапия 311 нм в лечении больных атопическим дерматитом. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;3:25–7. [Monakhov S.A., Korchazhkina N.B., Olisova O.Yu. Narrow-wave phototherapy of 311 nm in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2012;3:25–7. (in Russian)]
 40. Ortiz-Salvador J.M., Pérez-Ferriols A. Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:279–286. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_23.
 41. Алипов Н.В., Бакулев А.Л. Сравнительная оценка влияния дальней длинноволновой и узкополосной средневолновой УФ-терапии на цитокиновый профиль и эндотелин-1 у детей, больных атопическим дерматитом. *Физиотерапевт.* 2017;6:10–15. [Alipov N.V., Bakulev A.L. Comparative evaluation of the effect of long-wave and narrow-band medium-wave UV therapy on the cytokine profile and endothelin-1 in children with atopic dermatitis. *Fizioterapevt.* 2017;6:10–15. (in Russian)]
 42. Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия. *Нервные болезни.* 2016;4:52–57. [Skrebitskiy V.G., Kasyan A.P., Povarov I.S., Kondratenko R.V., Slominskiy P.A. The neuropeptide drug Selank: biological activity and fundamental mechanisms of action. *Nervnye bolezni.* 2016;4:52–57. (in Russian)]
 43. Лалаян Т., Коржавина Н. Селанк в лечении болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. *Врач.* 2014;9:30–34. [Lalayan T., Korzhavina N. Selank in the treatment of pain in the lumbosacral spine. *Vrach.* 2014;9:30–34. (in Russian)]
 44. Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Кост Н.В., Терисраелян А.Ю., Гушанская Е.В., Чобану И.К. и др. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом Селанк. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(6):33–40. [Medvedev V.E., Tereshchenko O.N., Kost N.V., Terisraelyan A.Yu., Gushanskaya E.V., Chobanu I.K. i dr. Optimization of the treatment of anxiety disorders with the peptide drug Selank. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(6):33–40. (in Russian)]
 45. Вербенко В.А., Шакина Т.А. Особенности анксиолитического и стрессопротективного действия пептидного препарата Селанк при терапии расстройств адаптации и посттравматического стрессового расстройства. *Медицинский алфавит.* 2017;3:32(329):21–26. [Verbenko V.A., Shakina T.A. Features of anxiolytic and stress-protective action of the peptide drug Selank in the treatment of adaptation disorders and post-traumatic stress disorder. *Meditsinskiy alfavit.* 2017;3:32:21–26. (in Russian)]
 46. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Перспективы использования интраназального введения для доставки нейропептидов в головной мозг. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(2):3–15. [Shevchenko K.V., Nagaev I.Yu., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F. Prospects for the use of intranasal administration for the delivery of neuropeptides to the brain. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2019;53(2):3–15. (in Russian)]