УДК 616.516–092

Огляд концепцій формування та розвитку атопічного дерматиту

В.М. Волкославська, С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, Ю.Б. Білостоцький
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме. *Стаття присвячена огляду вітчизняної та закордонної літератури і відображає стан теоретичних поглядів на причини виникнення та формування атопічного дерматиту у різні періоди вивчення захворювання. Проведено ретроспективний огляд концепцій виникнення атопічного дерматиту, що існували у різні роки. Наведено дані щодо поширеності захворювання та зазначено патогенетичні фактори, які можуть впливати на перебіг хвороби.*

Ключові слова: *дерматовенерологічні захворювання, атопічний дерматит, епідермальний бар'єр, генетична схильність, імунна відповідь.*

DOI: 10.33743/2308-1066-2024-1-7-11

Вступ

Одним з найбільш розповсюджених хронічних запальних дерматозів у дерматологічній практиці є атопічний дерматит (АД), який привертає увагу лікарів багатьох медичних спеціальностей. Протягом останніх десятиліть у розвинутих країнах констатується значне підвищення захворюваності: так, поширеність атопічного дерматиту серед дітей становить 17–30%, а серед дорослих – 2–10%. Але актуальність подальшого вивчення обумовлена не лише неухильним зростанням рівня захворюваності, а й неоднозначною оцінкою патогенетичних механізмів розвитку патології. [1, 2].

Мета огляду – ознайомити із станом теоретичних поглядів на причини виникнення та формування атопічного дерматиту у різні періоди вивчення захворювання.

Першовідкривачем атопії вважається J.B. Van Helmont, який у 1607 році описав сполучення астми і свербіжу. Саме захворювання систематизував у 1892 р. E. Besnier, привласнивший йому назву «екзематоліхеноїдна форма діатезичного пруриго» після «об'єднання» розрізнених шкірних хвороби (дитячої екземи немовлят, флексуральної екземи дітей і дисемінованого нейродерміту підлітків і дорослих) у єдине захворювання, яке змінює свою клінічну картину в залежності від віку пацієнта. Термін атопія (від грецького «atopos»- незвичайний, чужий, дивний) вперше був введений у 1923 році A.F. Coca і R.A. Coocе для визначення деяких форм підвищенної чутливості організму до різних впливів зовнішнього середовища [11, 16]. Мабуть, ні одне шкірне захворювання не мало такої обширної кількості найменувань, як АД: у літературі налічується більш 100 термінів, котрими позначали дану хворобу. Така термінологічна плутанина є причиною діагностичних помилок, спотворює статистику захворювань, утрудняє прогноз і вибір лікування. Сама історія питання щодо найменування цієї хвороби свідчить про прагнення дерматологів чітко позначити розуміння цієї патології як з клінічної, так і з патофізіологічної точок зору. Л.Д. Калюжна вважає, що плутанина у підступах до термінології приводить до зниження регістрації патології в Україні, у той час як у світі спостерігається зростання частоти атопічного дерматиту [5, 16]. Взагалі, навіть роз'яснення самого поняття атопічного дерматиту формулюється в залежності від концепції розвитку захворювання і надається різними авторами досить варіабельно. Найбільш часто вважається, що атопічний дерматит є мультіфакторіальним гетерогенним генетично обумовленим захворюванням, що реалізується під впливом зовнішніх факторів, та характеризується полігенним адитивним спадкуванням та недостатністю β_2 – адренергічних рецепторів клітинних мембран, що обумовлює підвищення чутливості клітин до медіаторів запалення, токсинам, нервовому збудженню, алергенам [17]. Прихильники спадкових механізмів виникнення хвороби вважають атопічний дерматит мультіфакторіальним захворюванням, що характеризується хронічним гіперергічним запаленням шкірних покровів з вираженою спадковою схильністю, яка підтверджується високою конкордантністю по захворюваності однояйцевих та двояйцевих близнят [3]. З точки зору аллергологів, атопічний дерматит є хронічним алергічним ліхеніфікуючим запаленням шкіри, що виникає в результаті готовності імунної системи до розвитку алергічної реакції, здатною до запуску як атопічними, так і неатопічними механізмами. Часто у визначеннях акцент наголошується переважно на імунопатологічних або метаболічних змінах в організмі людини [20]. У 1980 році Hanifin і Rajka запропонували характеристику критеріїв, які закріпили єдність позицій по АД. Британська асоціація дерматологів розробила класифікацію, що має індексацію із 21 класу (по буквах від A до Z), яку було визнано і американською дерматологічною асоціацією. Згідно

цієї класифікації, існує нозологічний індекс – дерматит/екзема. Тому в закордонній літературі АД нерідко відносять до групи екзем, виділяючи особливий характер захворювання терміном «атопічна екзема» [16, 18]. Ця назва підкреслює патоморфологічну і клінічну спільність екземи і АД, але спрощує етіопатогенетичний підхід до захворювання, а також не пояснює вікову динаміку захворювання і часте сполучення дерматиту з бронхіальною астмою, полінозами т.і. В останній номенклатурі алергійних хвороб Європейської асоціації алергологів і клінічних імунологів (European Assotiation of Allergology and Clinical Immunology – EAACI) для позначення шкірних реакцій гиперчутливості, що супроводжуються екземою, також запропоновано виділяти синдром атопічної екземи/дерматита (AEDS – atopic eczema dermatitis syndrome) [9, 21]. Усе це ілюструє складність прийняття єдиної концепції етіології і розуміння захворювання.

Етіологічні і патогенетичні аспекти розвитку АД привертали увагу багатьох дослідників та фахівців дерматологічних шкіл у всьому світі. Вони висували різні теорії його походження і зв'язували виникнення АД із переважними порушеннями у тій або іншій системі організму. Незгасаючий інтерес до рішення проблеми АД ілюструється наявністю багатьох теорій патогенетичних механізмів, які у різні роки поперемінно змінювали одна одну і інколи носять суперечливий характер.

У одній з теорій патогенезу АД, популярній у 60 роки, захворювання розглядалось, як результат порушень внутрішньоклітинної регуляції, що пов'язані зі змінами мембранної рецепції. Атопічні явища розцінювалися як хвороба, зв'язана з порушенням регулювання гуморальними факторами функцій та метаболізму клітин. Немало авторів і нині вважають, що в основі початкових ланок патогенезу АД лежать зміни мембранної рецепції, що проявляється чутливістю до впливів, які викликають дестабілізацію клітин, звільнення гістаміну та інших медіаторів запалення у сполученні зі зниженою активністю гуморальних сигналів, необхідних для стабілізації клітин. Порушення клітинно-мембранної рецепції виражаються патологічними змінами у епідермісі, дермі та вираженими змінами епідермоцитів. У різні роки вивчалися зміни у роботі нервової системи (блокада β-адренергічних рецепторів, нейрокапілярна лабільність шкіри при механічному подразненні т.і.), шлунково-кишкові розлади (наприклад, синдром мальабсорбції) та ендокринопатії (порушення гіпоталамогіпофізарної регуляції, зниження синтезу адренокортикотропного гормону та дегідроепіандростерону) та їх вплив на розвиток АД. У свій час велика увага приділялася вивченню порушень рівноваги регуляторного впливу симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Було виявлено підвищення холінореактивності і α-адренореактивності та зниження β- адренореактивності. У результаті підвищення може збільшуватися утворення позанейронального ацетилхоліну в епітеліоцитах шкіри, що підтверджується встановленням значного підвищення ацетилхоліну у поверхневих та глибоких шарах шкіри у хворих на АД. Фактично відбувається стимуляція ацетилхоліном холінорецепторів шкіри, і, як наслідок, ініціація свербежу [8, 10, 25].

Велика кількість наукових праць була присвячена у свій час біохімічним механізмам патогенезу АД з акцентуванням на вивченні підвищеної чутливості клітин до неспецифічних подразників, зумовлених вивільненням медіаторів. Це обумовлено експресією у клітинах фосфодіестерази-4, яка відрізняється високою активністю та викликає досить швидке руйнування цАМФ, рівень якого у клітинах знижується. Такі клітини легко звільняють продукти своєї життєдіяльності. Такі явища відбуваються у моноцитах, базофілах, В- і Т-клітинах, еозинофілах [8]. Хронічні дерматози, і АД у тому числі, супроводжуються імунопатологічними та метаболічними змінами в організмі людини, з накопиченням у крові патологічних метаболітів – біохімічних субстратів ендоінтоксікації, ендогенних біологічно активних і токсичних речовин. Поряд зі специфічними ознаками основного захворювання спостерігаються патологічні зміни гомеостатичних констант організму. Зазвичай у таких хворих спостерігається перевантаження патологічними циркулюючими імунними комплексами [7]. Також увага дослідників була спрямована на вивчення процесів ендогенної інтоксікації (ЕІ), яка є складним багатокомпонентним процесом, обумовленим патологічною активністю ендогенних продуктів та дисфункцією систем природньої детоксікації та біотрансформації. Згідно сучасних уявлень, ЕІ зв'язана з накопиченням у тканинах та біологічних рідинах організму метаболітів нормального або патологічного обміну речовин, продуктів життєдіяльності бактерій, великим антигенним навантаженням. Була визначена концепція розвитку дерматозів, який обумовлений реакціями місцевого та системного (організменного) характеру і пов'язаний з формуванням та персистуванням процесів ЕІ [4]. Однією з гіпотез була так звана «гігієнічна» гіпотеза, згідно з якою розвиток хвороби є наслідком більш високих гігієнічних стандартів життя, що зменшують вплив на організм мікробних факторів. Було продемонстровано, що використання детергентів, окрім індукування виділення цитокінів, приводить до порушень експресії ключових маркерів диференціровки кератиноцитів і ферментів, руйнуючих структурні компоненти рогового шару. Прихильники цієї теорії вважають, що сучасний рівень гігієнічних стандартів забезпечує захист переважно від бактеріальних патогенів та не забезпечує від алергенів, а навпаки сприяє їх дії. Збереження тенденції до підвищеного впливу алергенів та зниженого впливу бактеріальних антигенів створює передумову до реалізації схильності до АД [3]. У дев'яності роки попереднього сторіччя чільною теорією вважалась імунологічна і більша частина досліджень була сфальцьована на вивченні імунної відповіді при АД. У результаті досліджень був зроблений висновок, що основним імунологічним механізмом у патогенезі АД є порушення співвідношення Th1/Th2 – лімфоцитів і гіперпродукція IgE, що виникає у відповідь на надходження в організм алергенів. Дендритні клітини дерми фагоцитують ці алергени та презентують їх Т-лімфоцитам хелперам, приводячи в результаті до зміни типу Т-хелперів з Th1 на Th2 з наступним виділенням прозапальних цитокінів і підвищенням рівня сироваткового Ig E. IgE взаємодіє з клітинними мембранними

рецепторами, викликаючи реакцію при перехресному зшиванні рецепторів з алергеном [12, 26]. Вибіркове виникнення IgE-відповіді пояснюють існуванням так званої Th1/Th2 – парадигми, що визначається певним балансом між функціями Th1- і Th2-клітин. У хворих на АД існує змінена імунологічна реактивність, яка приводить до домінування Th2-лімфоцитів, які внаслідок специфічного профілю секреції цитокінів змушують В-клітини продукувати алергенспецифічний Ig E. З іншого боку, знижуються функціональна активність і кількість Th1-лімфоцитів, продукція інтерферону-γ та, відповідно, протиінфекційний імунітет. Вважають, що клінічним результатом даного типу імунної відповіді є розвиток атопії і астми [19]. Більшість фахівців підтримують концепцію розвитку АД, як захворювання, пов'язаного з аномаліями бар'єрної функції шкіри. Наприкінці 90х дослідники Elias і Taieb були у числі перших, хто припустив, що первинною ланкою у патогенезі АД може бути порушення епідермального бар'єру, який несе колосальне навантаження для підтримки здоров'я шкіри. Епідермальний бар'єр формується у нижніх ділянках рогового шару і складається з корнеоцитів, які з'єднані одне з одним за допомогою корнеодесмосом. Корнеоцити, які злущуються з поверхні шкіри, постійно заміщаються нижчележачими кератиноцитами у стадії термінальної диференціації. Таким чином досягається баланс між проліферацією клітин базального шару і десквамацією корнеоцитів, що дозволяє підтримувати сталість товщини епідермісу. Крім того, десквамація дозволяє підтримувати баланс між адекватним руйнуванням бар'єру, яке робить можливим поновлення клітин епідермісу, та збереженням інтегративної цілісності бар'єра, котра потрібна для запобігання проникненню алергенів і подразників у глибше лежачі шари шкіри [13]. У процесі багаточисельних досліджень було виявлено безліч факторів та явищ, що запобігають нормальному функціонуванню шкірного бар'єру. Підвищена активність власних протеаз, руйнуючих структурні компоненти в епідермісі, та наявність додаткових екзогенних протеаз, що продукуються, наприклад, кліщами домашнього пилу або золотистим стафілококом, полегшує руйнування десмосомальних контактів і проникнення в шкіру алергенів. Функціонуванню епідермального бар'єру також заважає порушення визрівання і просування ламелярних гранул, що приводить до значного дефіциту кислотних, ліпідних і ферментних компонентів рогового шару. Асоційоване з АД підвищення активності дезацилази сфінгомієліну приводить до зниження продукції церамідів [23]. Порушення бар'єрної функції шкіри при АД також може бути обумовлене зниженим вмістом ліпідів або порушенням їх складу. Зокрема, при АД відзначається як зменшення загальної кількості церамідів, так і нестача певних типів ліпідних компонентів. З початку минулого віку відомо, що шкіра має кислотну мантію, яка відіграє важливу роль у забезпеченні оптимальної бар'єрної функції тканини. Споконвічно вважалось, що кислотна мантія рогового шару формується за рахунок екзогенних джерел (продукти життєдіяльності мікроорганізмів, вільні жирні кислоти, які містяться в секреті сальних залоз, та амінокислоти і молочна кислота потових залоз). Дослідженнями встановлено, що додатковими джерелами є ендогенні шляхи, а саме: побічні продукти процесів кератинізації, синтез вільних жирних кислот при гідролізі фосфоліпідів секреторною фосфоліпазою А2 та енергонезалежний натрій-протонний насос. Збої зазначених процесів приводять до підвищення pH, що, в свою чергу, буде сприяти затримці відновлення епідермального бар'єру та його меншій стійкості до впливу пошкоджуючих факторів. Різке пошкодження бар'єру приводить до порушення градієнта кальцію, який необхідний для підтримки різних стадій диференціації епідермісу, що веде до інгібування процесів диференціації і підсилення проліферації кератиноцитів. Пошкоджений шкірний бар'єр є найважливішим фактором у розвитку АД, що непрямо підтверджується тим, що найбільш характерними місцями локалізації уражень при АД є ділянки шкіри з ослабленим епідермальним бар'єром та підвищеною протеазною активністю [4]. Суттєвою особливістю також вважається конституціонально суха шкіра, що обумовлено зниженим рівнем церамідів, сквалену і вільних жирних кислот в ліпідах рогового шару, компонентів натурального зволожуючого фактору, появою дефектів у міжклітинних ліпідних пластах, підвищеною трансепідермальною втратою води [6].

На теперішній час вважається, що провідне місце в етіопатогенезі АД займає спадкова схильність до атопічних захворювань. Невирішеним питанням у фахівців є полеміка про чільність спадкових факторів для розвитку АД: зміни в імунній системі (гени «атопії») або структурно-функціональні зміни в будові шкірного бар'єру (дефекти у «специфічних шкірних» генах). Дослідники висувають різноманітні гіпотези. Найбільше відомими серед них є дві генетичні моделі: outside-in та inside-out. Гіпотеза **inside-out** підтримує думку, що основоположний вплив на розвиток АД надають зміни в імунній системі, а запальна відповідь на подразники та алергени (при активації Th2-клітин) приводить до епідермальної гіперплазії і дисфункції епідермального бар'єру. Гени, відповідальні за розвиток атопії, визначають запрограмовану системну імунну відповідь на антиген, приводять до дисбалансу продукції інтерлейкінів, що супроводжується підвищенням рівня IgE та генералізованою гіперчутливістю. Провідними імунологічними порушеннями, які виявляються при дослідженні шкіри хворих на АД, є: збільшення числа активованих Th2-лімфоцитів і клітин Лангерганса, підвищена продукція IgE та дефектний клітинно-опосередкований імунітет. Генетична модель outside-in пояснює розвиток АД спадково обумовленими дефектами рогового шару епідермісу (порушеннями клітинної проліферації і диференціації кератиноцитів), що сприяє пенетрації антигенів через шкірні покриви та розвитку алергійного стану. Дані популярні гіпотези покладено в основу патогенетичної класифікації і послужили основою виділення двох форм АД: «зовнішнього» (extrinsic) і «внутрішнього» (intrinsic). Для «зовнішнього» (згідно outside-in моделі) характерними рисами є ранній початок; високий рівень IgE і типова Th2-відповідь; «+» FLG- мутація, клінічні прояви ксерозу шкіри; середній і тяжкий перебіг, а також сполучення ураження шкіри з іншими атопічними захворюваннями і вульгарним іхтіозом. Для «внутрішнього» дерматиту (**inside-out**

модель) характерним є пізній початок; нормальний рівень IgE; «-» FLG-мутація; легкий перебіг; позитивний петч-тест на метали; не характерним – сенсибілізація до білкових алергенів; відсутність алергенспецифічних IgE [14, 15]. Таким чином, вважається, що «зовнішній» підтип АД є «класичною формою» захворювання з несприятливим прогнозом розвитку різноманітного спектру атопічних захворювань, а «внутрішній» – з первинно неушкодженим шкірним бар'єром – псевдоатопічним дерматитом (або atopiformdermatitis), захворюванням з більш легким перебігом. Деякі дослідники схиляються до думки, що зовнішній и внутрішній підтипи АД можуть фактично представляти собою різні етапи еволюції одного й того ж захворювання, що розвивається при різних ступенях сенсибілізації організму. Але провідною гіпотезою на сьогоднішній день вважається уявлення про першорядну роль ушкодженого шкірного бар'єра у розвитку дерматиту [22]. Взагалі вважається, що найбільше імовірною моделлю розвитку АД є сукупний вплив множини спадкових і зовнішніх факторів, що і визначає імовірність розвитку захворювання та тяжкість його перебігу. Згідно сучасних уявлень, АД являє собою спадково обумовлене захворювання, ступінь клінічних проявів якого значно залежить від впливу факторів зовнішнього середовища. Найбільше значимими генетично детермінованими порушеннями при даному захворюванні є зміни в імунній системі та шкірному бар'єрі, дисфункція в роботі котрих являється сприятливим фоном для розвитку АД. Друга група факторів, що впливають на розвиток АД, являє собою тригери зовнішнього середовища: різноманітні хімічні речовини, несприятливі метеоумови, харчові та лікарські подразники, інфекційні агенти та ін. Чимало дослідників додержуються «дозозалежної» концепції розвитку АД, при котрій вважається: якщо у індивідуума присутні багаточисельні мутації у генотипі, то для дебюту захворювання потрібно незначна дія негативних факторів, і навпаки, у людей зі «сприятливою» спадковістю вплив агресивних факторів зовнішнього середовища повинен бути надмірним та тривалим [24].

Висновок

Проведений аналіз даних литературних джерел свідчить про важливість детального вивчення розвитку АД. Більш точне розуміння біологічних механізмів, які лежать в основі патологічного процесу, стане важливим фактором для розробки більш ефективних методів контролю АД, створення ефективної системи моніторингу і способів прогнозування схильності до захворювання, розробки нових підходів до діагностики та може виявитися концептуальною основою для нових напрямків терапії.

Література

1. Александрук О.Д. Патогенетичні особливості атопического дерматита в дорослих. *Укр. Журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 2(73). С. 31–34.
2. Атопичний дерматит: сучасний погляд на проблему / Р.Ф. Айзятулов, Я.О. Полях, Б.А. Бовтюк, А.С. Марченко. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 3. С. 80–81.
3. Белозоров А.П. Некоторые аспекты патогенеза атопического дерматита и «гигиеническая гипотеза». Збірник наукових праць «Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я». Харків: «Оберіг», 2015. Вып. 12. С. 32–39.
4. Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 3(54). С.11–15.
5.. Калюжная Л.Д. Классификации, нозология и терминология в современной дерматологии *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 4(74). С. 5–10.
6. Калюжная Л.Д., Резникова А.А. Хронический зуд, как дерматологический синдром *Дерматолог*. 2016. № 1. С. 46–49.
7. Ошивалова О.О. Сучасна детоксикація при хронічних дерматозах. Здоров'я України. 2015. № 2 (351) С.1–2.
8. Шандра А.А., Шухтин В.В. Атопический дерматит и взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2 (68). С. 30–41.
9 Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of 'atopic dermatitis / R. Kanto et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71, № 10. P. 1480–1485.
10 Autonomic nervus system abnormalities and allergy / M. Kaliner et al. *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 96. P. 349–357.
Bieber Th. Atopic Dermatitis. *Ann. Dermatol*. 2010. Vol. 22. P. 125–137.
12 Boguniewicz M. Leung D.Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 242, № 1. P. 233–246.
Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis /C. N. Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski et al. *Nat. Genet.* 2006. Vol. 38, № 4. P. 441–446.
14 Elias P., Hatano W. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outsideinsideoutside pathogenic mechanisms. *J. Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 1337–1343.
15 Elias P.M. Steinhoff M. Outside-to-inside (and now back to outside) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol*. 2008. Vol. 128. P. 1067–1070.
16. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. Barbarot et al. *Allergy*. 2018. Vol.73, № 6. P. 1284–1293
17. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. / M.J. Cork, S.G. Danby, Y. Vasilopoulos et al. *J. Of Dermatology*. 2009. Vol. 129. P. 1892–1908.
18. Hanifin J.M., Rajka J. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol*. 1980. Vol. 92, P. 44–47.
19 Hon K.L., Wang S.S., Leung T.F. The atopic march: from skin to the airways. *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. 2012. № 11. P. 73–77.
20. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365, № 14. P. 1315–1327.
21. Johannson S.G.O. A condensed version of the EAACI position statement from the EAASI nomenclature task force *Allergy and Clin. Immunol. Intern*.: scientific journal. 2002. Vol. 14. № 6. P. 279–287
22. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis *Toxicol. Res.* 2015. Vol. 31. N2. P. 89–96.
23 Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 66. N1. P. 8–16.
24. Rupnik H., Rijavec M., Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *British j. of Dermatology*. 2015. N2. P. 1306–1309.
25. Szentivanyi A. The β-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy*. 1968. Vol. 42. P. 203–209.
26. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues / V. Madhok et al. Clin Exp Dermatol. 2015. Vol. 40, N3. P. 238–242.

References

1. Aleksandruk O. D. Patohenetychni osoblyvosti atopycheskoho dermatyta v doroslykh [Pathogenetic features of atopic dermatitis in adults]. Ukr. Zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2019; 2(73): 31–34.
2. Aiziatulov R. F., Poliakh Ya.O., Bovtiuk B. A., Marchenko A. S. Atopichniy dermatit: suchasniy pogliad na problemy [Atopic dermatitis: a modern view of the problem]. Dermatolohiia ta venerolohiia. 2018;3:80–81.
3. Belozorov A. P. Nekotorye aspekty patoheneza atopycheskoho dermatyta i «hyhyenycheskaia hypoteza» [Some aspects of the pathogenesis of atopic dermatitis and the «hygienic hypothesis»]. Zbirnyk naukovykh prats «Suchasni problemy dermatovenerolohii, kosmetolohii ta upravlinnia okhoronoiu zdorov'ia». Kharkiv: «Oberih», 2015. Vyp. 12. S. 32–39.
4. Bolotnaia L. A. Terapevtycheskaia korrektsyia эndohennoi yntoksykatsyy u bolnykh khronycheskymy vospalytelnymy dermatozamy [Therapeutic correction of endogenous intoxication in patients with chronic inflammatory dermatoses]. Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. 2014; 3(54):11–15.
5. Kaliuzhnaia L. D. Klassyfykatsyy, nozolohyia y termynolohyia v sovremennoi dermatolohyy [Classifications, nosology and terminology in modern dermatology]. Dermatolohiia ta venerolohiia. 2016; 4(74): 5–10.
6. Kaliuzhnaia L. D., Reznykova A. A. Khronycheskyi zud, kak dermatolohycheskyi syndrom [Chronic itching, as a dermatological syndrome] Dermatoloh. 2016;1:46–49.
7. Oshyvalova O. O. Suchasna detoksykatsiia pry khronichnykh dermatozakh [Modern detoxification for chronic dermatoses]. Zdorov'ia Ukrainy. 2015;2 (351):1–2
8. Shandra A. A., Shukhtyn V. V. Atopycheskyi dermatyt y vzaymodeistvye nervnoi, endokrynnoi i immunnoi system [Atopic dermatitis and the interaction of the nervous, endocrine and immune systems]. Dermatolohiia ta venerolohiia. 2015;2 (68): 30–41
9. Kanto R. et al. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, metaanalysis, and recommendation for uniform use of 'atopic dermatitis. Allergy. 2016; 71(10): 1480–1485
10. Kaliner M. et al. Autonomic nervus system abnormalities and allergy. Ann. Intern. Med. 1982; 96: 349–357.
11. Bieber Th. Atopic Dermatitis. Ann. Dermatol. 2010; 22: 125–137.
12. Boguniewicz M. Leung D. Y. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. Immunol. Rev. 2011; 242 (1): 233–246.
13. 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; 38(4): 441–446
14. Elias P., Hatano W. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outsideinside-outside pathogenic mechanisms. J. Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 1337–1343.
15. Elias P.M. Steinhoff M. Outside-to-inside (and now back to outside) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2008; 128:1067–1070.
16. Barbarot S. et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018;73 (6): 1284–1293
17. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J. Of Dermatology. 2009;129: 1892–1908.
18. Hanifin J.M., Rajka J. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol. 1980; 92: 44–47.
19. Hon K.L., Wang S.S., Leung T.F. The atopic march: from skin to the airways. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2012; 11: 73–77.
20. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N. Engl. J. Med. 2011; 365 (14): 1315–1327.
21. Johannson S.G.O. A condensed version of the EAACI position statement from the EAASI nomenclature task force Allergy and Clin. Immunol. Intern.: scientific journal. 2002: 14 (6): 279–287
22. Kim K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis Toxicol. Res. 2015; 31 (2): 89–96.
23. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann. Nutr. Metab. 2015; 66 (1): 8–16.
24. Rupnik H., Rijavec M., Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. British j. of Dermatology. 2015; 2: 1306–1309.
25. Szentivanyi A. The β-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy. 1968; 42: 203–209.
26. Madhok V. et al. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues. Clin Exp Dermatol. 2015; 40 (3): 238–242.

REVIEW OF CONCEPTIONS FORMING AND DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS

Volkoslavska V.M., Dzhoraeva S.K., Honcharenko V.V., Bilostotskyi Yu.B.
SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract. *The article is devoted to the review of native and foreign medical literature and is represented the present state of the theoretical views concerning causes of the beginning and development of the atopic dermatitis in the different period of disease study. The retrospective review concerning to the conceptions of the atopic dermatitis beginning was conducted, wich was in the different years. Data on the prevalence of the disease are given and pathogenetic factors that can affect the course of the disease are indicated.*

Keywords: *atopic dermatitis, epidermal barrier, immune mechanisms, genic mutations, genetic predisposition.*

Відомості про авторів:

Волкославська Валентина Миколаївна – *доктор мед. наук, ст. науковий співробітник, зав. відділом науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». м. Харків*
ORCID ID: ***https://orcid.org/0000-0002-6341-2024***

Джораєва Світлана Карьягдиївна – *доктор мед. наук., старший дослідник, завідувачка лабораторно-експериментального відділу ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків, dzhoraevasvetlana@gmail.com.*
ORCID ID: ***https://orcid.org/0000-0003-2486-5474***

Гончаренко Валентина Василівна – *кандидат мед. наук, науковий співробітник лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків,*
ORCID ID: ***https://orcid.org/0000-0001-8168-0818***

Білостоцький Юрій Борисович – *в.о. молодшого наукового співробітника відділу науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків*
ORCID ID: ***https://orcid.org/0009-0001-8606-8318***