

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.162.103>

## АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ИНФЕКЦИОННЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ

Обзор

Носырева К.К.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-4683-5746;<sup>1</sup>ДНК-Технология, Москва, Российская Федерация<sup>1</sup>Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kseniya\_vedrinskaya[at]mail.ru)

## Аннотация

Атопический дерматит является хроническим воспалительным заболеванием кожи со сложным патогенезом, приводящим к значительному снижению качества жизни. Важная особенность тяжелого течения атопического дерматита — высокая предрасположенность к инфекционным осложнениям, которые усугубляют воспаление и повышают риски серьезных системных последствий.

Цель данного литературного обзора была направлена на систематизацию современных данных о патогенетических механизмах атопического дерматита, с особым акцентом на роль нарушения кожного барьера, иммунной дисрегуляции и значения бактериальных и грибковых инфекций в поддержании и отягощении заболевания. В обзоре детально анализируются ключевые аспекты патогенеза атопического дерматита: дисфункция эпидермального барьера (включая мутации гена филаггрина и дефицит керамидов), иммунные нарушения с преобладанием Th2-ответа и участие врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы. Особое внимание уделено роли *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassezia*. *S. aureus* не просто колонизирует кожу, но и через продукцию суперантигенов и токсинов усугубляет воспаление и разрушает барьер. *Malassezia spp.*, в свою очередь, выступают как аллергены и активаторы иммунного ответа, особенно при голово-шейной форме атопического дерматита. Отмечено, что нарушение барьера и иммунный дисбаланс создают порочный круг, благоприятствующий персистенции патогенов. Проведенный анализ подтверждает, что инфекционные осложнения — неотъемлемая часть патогенеза тяжелых форм атопического дерматита. Микроорганизмы, в частности *S. aureus* и *Malassezia spp.*, являются не просто следствием заболевания, но и активными участниками поддержания воспаления, что делает их важными диагностическими мишенями.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, патогенез, бактериальные инфекции, грибковые инфекции.

## ATOPIC DERMATITIS — FROM PATHOGENESIS TO INFECTIOUS COMPLICATIONS

Review article

Nosyreva K.K.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>ORCID : 0000-0002-4683-5746;<sup>1</sup>DNA-Technology, Moscow, Russian Federation<sup>1</sup>NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

\* Corresponding author (kseniya\_vedrinskaya[at]mail.ru)

## Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease with a complex pathogenesis that leads to a significant reduction in life quality. An important trait of severe atopic dermatitis is a high predisposition to infectious complications, which exacerbate inflammation and increase the risk of serious systemic consequences.

The aim of this literature review was to systematise current data on the pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis, with a particular focus on the role of skin barrier dysfunction, immune dysregulation, and the significance of bacterial and fungal infections in maintaining and aggravating the disease. The review analyses in detail the key aspects of the pathogenesis of atopic dermatitis: epidermal barrier dysfunction (including filaggrin gene mutations and ceramide deficiency), immune disorders with a predominance of the Th2 response, and the involvement of innate immunity through Toll-like receptors. Particular attention is paid to the role of *Staphylococcus aureus* and fungi of the genus *Malassezia*. *S. aureus* not only colonises the skin, but also exacerbates inflammation and destroys the barrier through the production of superantigens and toxins. *Malassezia spp.*, in turn, act as allergens and activators of the immune response, especially in the head and neck form of atopic dermatitis. It has been noted that barrier disruption and immune imbalance create a vicious circle that favours the persistence of pathogens. The analysis confirms that infectious complications are an integral part of the pathogenesis of severe forms of atopic dermatitis. Microorganisms, in particular *S. aureus* and *Malassezia spp.*, are not just a consequence of the disease, but also active participants in maintaining inflammation, which makes them important diagnostic targets.

**Keywords:** atopic dermatitis, pathogenesis, bacterial infections, fungal infections.

## Введение

**Атопический дерматит (АтД)** — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, которое обычно манифестирует в детском возрасте, однако может дебютировать и у взрослых пациентов [1]. Распространенность заболевания варьирует в значительных пределах — от 2% до 15% в зависимости от изучаемой популяции и возрастной группы, при этом примерно у 20% пациентов наблюдается среднетяжелое и тяжелое течение, ассоциированное со значительным снижением качества жизни [2]. Ключевыми симптомами АтД, в наибольшей

степени детерминирующими высокую болезненную нагрузку, являются интенсивный зуд и боль [3]. Согласно данным современных опросов пациентов, именно эти симптомы оказывают наиболее существенное негативное влияние на повседневную активность, приводя к выраженному снижению продуктивности, социальной активности и нарушению сна [4]. Важно отметить, что тяжелые формы АтД ассоциированы с повышенным риском летального исхода, преимущественно вследствие вторичных инфекционных осложнений, что может быть обусловлено как фундаментальным нарушением барьерной функции кожи, так и длительным применением системной иммуносупрессивной терапии [5].

Существует множество публикаций, посвященных отдельным аспектам АтД. Однако в научной литературе наблюдается дефицит современных аналитических работ, которые бы объединяли эти данные в единую патогенетическую модель с явным акцентом на инфекционные осложнения. Представленный обзор не просто суммирует данные о барьерной дисфункции, иммунном ответе и микробиоме, а детально анализирует их взаимодействие, формируя концепцию «порочного круга» — ключевого элемента в понимании хронизации АтД. Данный литературный обзор был выполнен с целью систематизации современных данных о патогенезе атопического дерматита (АтД) и роли инфекционных осложнений. Для обеспечения полноты и объективности анализа был проведен систематический поиск публикаций в релевантных международных базах данных: PubMed, eLIBRARY и Cochrane Library.

Критерии включения публикаций в обзор: статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах; оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы; публикации, посвященные патогенезу АтД, нарушениям кожного барьера, иммунным механизмам, роли микробиома, а также инфекционным осложнениям.

## **Основная часть**

### **2.1. Иммунопатогенез АтД: роль врожденного и адаптивного иммунитета**

Патогенез АтД является мультифакторным и включает сложные взаимодействия между различными клеточными элементами кожи, иммунной и нервной системами, опосредованные широким спектром иммунологических молекул, включая Toll-подобные рецепторы (TLR) и цитокины, нейротрансмиттеры и их рецепторы, а также другие сигнальные молекулы, участвующие в передаче сигналов зуда и боли [6], [7]. Глубокое понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки таргетных терапевтических стратегий, направленных на достижение долгосрочного контроля над заболеванием и его основными симптомами. Особый научный и клинический интерес в данном контексте представляют провоспалительные цитокины, которые опосредуют тесное взаимодействие между иммунной и сенсорной системами. Ряд ключевых цитокинов реализуют свои эффекты через систему внутриклеточной передачи сигналов Янус-киназ (JAK) и сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT), что делает сигнальный путь JAK-STAT важной мишенью для фармакологического воздействия [8].

Развитие и персистенция АтД связаны со сложной дисрегуляцией как врожденного, так и адаптивного иммунитета [9]. Согласно современным представлениям, первоначальный патологический процесс, вероятно, включает нарушение эпидермального барьера и взаимодействие между измененным кожным микробиомом и системой врожденного иммунитета хозяина, с последующим вовлечением и активацией механизмов адаптивного иммунного ответа. Ключевую роль во врожденном иммунном ответе играет сигналинг через TLR, экспрессируемые различными клетками кожи. Так, кератиноциты активно экспрессируют несколько типов TLR (в частности, TLR2, TLR3, TLR5), активация которых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами запускает продукцию широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-6 [6]. Дендритные клетки кожи экспрессируют большинство известных TLR, а плазматцитоидные дендритные клетки, инфильтрирующие кожу при ее повреждении, преимущественно экспрессируют TLR7 и TLR9, которые распознают нуклеиновые кислоты бактерий, вирусов и собственных поврежденных клеток организма. Активация TLR на поверхности дендритных клеток запускает сложный каскад внутриклеточных сигнальных путей (включая MyD88, AP-1, NF- $\kappa$ B), в конечном итоге приводящий к повышенной экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, что непосредственно способствует развитию и поддержанию воспаления при АтД. Таким образом, Toll-подобные рецепторы находятся на функциональном стыке врожденного и адаптивного иммунитета, играя критическую роль в инициации иммунного ответа [6].

Патогенез АтД, особенно в его острой фазе, характеризуется выраженным Th2-опосредованным иммунным ответом. Клетки Лангерганса, резидентные дендритные клетки эпидермиса, распознают чужеродные антигены и патогены и представляют их для активации наивных Т-клеток. Важным звеном является активация TLR2 и последующая продукция IL-4, которые индуцируют кератиноциты к повышенной выработке тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) — ключевого цитокина-регулятора Th2-иммунного ответа. Таким образом, TLR2 и TSLP функционально связывают врожденный иммунитет и Th2-опосредованный адаптивный иммунный ответ при АтД, способствуя персистенции воспаления и хронизации заболевания [6]. TSLP также напрямую активирует другие иммунные клетки, включая Т-клетки, дендритные клетки и тучные клетки [10], и, что особенно важно, способствует возникновению зуда через связывание со своим рецептором на сенсорных нейронах и последующую активацию кожных сенсорных нейронов, экспрессирующих ионные каналы TRPA1 [11]. Помимо классического Th2-ответа, отклонения в других типах иммунного ответа, включая Th1, Th17 и Th22, также активно участвуют в патогенезе определенных клинических и этнических эндотипов АтД (например, азиатские эндотипы) [12]. При хронической форме заболевания наблюдается сопряженная Th1-опосредованная дисрегуляция [2]. У пациентов африканского происхождения с АтД наблюдается выраженная сочетанная Th2/Th17 активация (повышение уровней цитокинов Th1, Th17, Th22) [13]. Цитокины и их рецепторы, участвующие в реализации как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, модулируют ощущение зуда и боли при АтД через активацию и сенсибилизацию ионных каналов TRP на сенсорных нервных окончаниях [14].

### **2.2. Нарушение барьерной функции кожи**

Роговой слой эпидермиса выполняет ключевую барьерную функцию, предотвращая избыточную трансэпидермальную потерю биологических жидкостей, удерживая влагу в нижележащих клеточных слоях и обеспечивая эффективную биологическую защиту от проникновения патогенов, аллергенов и раздражителей. Нарушение целостности и функции этого барьера приводит к повышению чувствительности кожи к неспецифическим раздражителям, а также может способствовать процессу сенсибилизации к аллергенам и развитию воспалительных реакций [15]. Межклеточные липиды рогового слоя, основными структурными компонентами которых являются церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты, играют критически важную роль в поддержании барьерной функции. При atopическом дерматите наблюдается патологическое снижение уровня церамидов, что приводит к нарушению организации липидного барьера и значительному ухудшению способности кожи удерживать влагу [16], [17]. Кератиноциты рогового слоя, состоящие преимущественно из кератина и филаггрина, формируют прочную клеточную структуру. При АтД идентифицированы как мутации гена филаггрина (FLG) по типу потери функции, так и приобретенный дефицит филаггрина, напрямую связанный с активным воспалительным процессом в коже [18], [19]. Эти нарушения способствуют дальнейшему повреждению эпидермального барьера и поддержанию патологического круга «нарушение барьера — воспаление».

### 2.3. Бактериальные инфекции при АтД

До 90% пациентов с АтД колонизированы *S. aureus* на пораженных и даже на видимо здоровых участках кожи [20], что является ярким отличием от здоровых лиц и пациентов с псориазом. Доминирование *S. aureus* в микробиоме объясняется как наличием у бактерии мощных факторов вирулентности, так и особенностями иммунного ответа хозяина при АтД. Фибронектин-связывающие белки *S. aureus* обладают высоким сродством к белкам кожи, особенно в условиях Th2-воспаления. Бактериальные энтеротоксины (выступающие в роли суперантигенов) напрямую разрушают кожный барьер и потенциально усиливают Th2-иммунный ответ [21], одновременно подавляя продукцию ключевых медиаторов противомикробного иммунитета — интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  [22]. Штаммы MRSA (метициллин-резистентного *S. aureus*) часто продуцируют больше суперантигенов, чем MSSA (метициллин-чувствительные штаммы) [2]. Суперантигены и  $\alpha$ -токсин способствуют апоптозу кератиноцитов и дальнейшему нарушению барьерной функции [20], [23], а  $\delta$ -токсин индуцирует дегрануляцию тучных клеток, усиливая воспаление и зуд [21].

Здоровье кожи зависит от сбалансированного комменсального микробиома, который располагается не только на поверхности, но и в глубинных слоях эпителия, активно участвуя в иммунной регуляции и защите от патогенов [24]. Основные комменсалы кожи, такие как *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium spp.*, коагулазонегативные стафилококки (КНС), при АтД оказываются редуцированы, что облегчает колонизацию и доминирование *S. aureus*. Комменсальные бактерии выполняют две ключевые функции: иммуномодуляцию через снижение избыточного воспаления и усиление защиты от патогенов и прямую конкуренцию с патогенами за ресурсы и пространство. Например, *S. epidermidis* продуцирует липотейхоевую кислоту, которая через активацию TLR-2 подавляет TLR-3-опосредованное воспаление при повреждении кожи. Этот вид также модулирует активность цитотоксических и регуляторных Т-клеток при заживлении ран и поддержании иммунной толерантности. Кроме того, *S. epidermidis* усиливает выработку антимикробных пептидов кератиноцитами. Некоторые представители КНС (такие как *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis*) способны продуцировать специфические протеазы и бактерицидные факторы (например, лантибиотики), которые подавляют образование биопленок *S. aureus* и непосредственно уничтожают этот патоген [24].

Пациенты с atopическим дерматитом подвержены развитию бактериальных инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ), наиболее распространенными из которых являются импетиго, целлюлит, фолликулит и абсцессы кожи. Основным возбудителем этих инфекций выступает *Staphylococcus aureus* [25]. Импетиго обычно проявляется образованием серозного экссудата, который при высыхании формирует характерные «медовые» корки на эритематозном основании. При буллезной форме импетиго возникают заполненные жидкостью пузыри (буллы), которые могут быть ошибочно приняты за проявления экзематозного герпеса (ЭГ). К негнойным ИКМТ относятся рожистое воспаление и целлюлит. Эти инфекции обычно начинаются на ограниченном участке кожи, но могут быстро прогрессировать и распространяться на обширные области тела, включая конечности, туловище и лицо [25]. Характерными признаками служат локальная эритема, отек, повышение местной температуры и болезненность. В тяжелых случаях возможно развитие системных симптомов, включая лихорадку и бактериемию. Гнойные ИКМТ проявляются в виде кожных абсцессов — флюктуирующих или плотных папул и пустул, окруженных эритематозным отеком. Частой причиной таких поражений в настоящее время является MRSA (метициллин-резистентный *S. aureus*).

ИКМТ у пациентов с АтД могут приводить к серьезным системным осложнениям, включая бактериемию, остеомиелит, септический артрит или бурсит, а в более редких случаях — эндокардит и синдром ошпаренной кожи (SSSS), опосредованный стафилококковыми эксфолиативными токсинами [25]. О развитии инфекционного процесса свидетельствуют такие признаки, как продолжительная лихорадка, общее недомогание, вялость (при бактериемии), локальная болезненность костей (при остеомиелите), припухлость и болезненность суставов (при септическом артрите/бурсите), появление сердечных шумов (при эндокардите) и распространенное шелушение кожи с образованием крупных пластов (при SSSS). Повышение маркеров системного воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), усиливает подозрение на развитие этих осложнений.

Вторым по частоте возбудителем ИКМТ и системных инфекций при АтД является *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А). Данный патоген может вызывать инфекции как самостоятельно, так и в ассоциации с *S. aureus*. Стрептококковые поражения кожи обычно проявляются пустулами или импетиго, а также могут иметь вид характерных глубоких эрозий с фестончатыми краями, что может имитировать клиническую картину герпеса [26].

Особую сложность в клинической практике представляет дифференциальная диагностика так называемого «инфицированного экземы» — тяжелого обострения АтД, ассоциированного с массивной бактериальной колонизацией, от истинной бактериальной инфекции [27]. У пациентов с тяжелым обострением АтД наблюдаются распространенные кожные симптомы: интенсивная эритема, отек, мокнутие и болезненность, которые могут имитировать признаки классической кожной инфекции. Однако данные Cochrane систематического обзора свидетельствуют, что эмпирическое назначение антибиотиков системного действия не приводит к статистически значимому уменьшению тяжести АтД в таких случаях [28]. Основным риском избыточного и нерационального применения антибиотиков при обострении АтД заключается в селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и усугублении дисбиоза кожной микробиоты [29].

Тем не менее существует определенная подгруппа пациентов с тяжелым обострением АтД, которые могут иметь положительный эффект от антибиотикотерапии в плане профилактики и лечения инфекционных осложнений [29], [30], [31]. Предполагается, что этих пациентов можно идентифицировать по очень высокой плотности колонизации *S. aureus* ( $>10^6$  КОЕ/см<sup>2</sup>) и объективным признакам выраженного тканевого повреждения, вызванного взаимодействием патогена с организмом хозяина [31]. У детей, госпитализированных с тяжелым обострением АтД, часто отмечается повышение уровня СРБ и СОЭ, хотя и менее значительное, чем при манифестных инфекционных осложнениях [30]. Таким образом, мониторинг динамики воспалительных маркеров в сочетании с диагностическими исследованиями может иметь потенциальную ценность для идентификации пациентов с АтД, подверженных высокому риску развития тяжелых инфекционных осложнений и нуждающихся в назначении антибактериальной терапии.

#### 2.4. Грибковые инфекции при АтД

В последние годы все большее внимание уделяется роли кожного микобиома, в частности дрожжевых грибов рода *Malassezia*, в патогенезе данного заболевания. *Malassezia* spp. являются липофильными дрожжами, составляющими значительную часть нормальной микробиоты кожи человека, однако при определенных условиях они могут приобретать патогенные свойства и участвовать в развитии воспалительных реакций при АтД [32].

Род *Malassezia* в настоящее время включает 18 видов, из которых наиболее клинически значимыми являются: *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. furfur* и *M. dermatitis* [33]. Эти липофильные дрожжи колонизируют преимущественно себорейные зоны кожи (волосистая часть головы, лицо, верхняя часть туловища), где высока концентрация сальных желез, поскольку они зависят от липидов как источника энергии [34].

Исследования демонстрируют, что клетки *Malassezia* spp. взаимодействуют с различными типами клеток кожи и иммунной системы, индуцируя провоспалительный иммунный ответ. Выделяют два основных механизма этого взаимодействия. Нарушение кожного барьера при АтД облегчает прямой контакт клеток *Malassezia* с различными клетками кожи. Так, грибы рода *Malassezia* могут взаимодействовать с кератиноцитами, клетками Лангерганса, дендритными клетками дермы, натуральными киллерами и фибробластами [35]. Это взаимодействие приводит к активации указанных клеток и запуску воспалительного каскада. Второй механизм включает взаимодействие, опосредованное иммуногенными белками *Malassezia*, которые высвобождаются в нановезикулах. Нановезикулы *M. sympodialis* индуцируют цитокиновые ответы, представляя новые механизмы для взаимодействия хозяин-микробиом при АтД [36].

#### 2.5. Молекулярные аспекты распознавания *Malassezia*

Важную роль в распознавании *Malassezia* spp. играют TLR, особенно TLR2, который специфически распознает компоненты дрожжевых грибов [37]. Исследования подтверждают, что *Malassezia* spp. индуцирует экспрессию TLR2 и TLR4 на кератиноцитах человека. Браш и др. [38] исследовали экспрессию антимикробных пептидов и Toll-подобных рецепторов при дерматофитиях и разноцветном лишае, в то время как Барони и др. [39] изучили опосредование внутриклеточной сигнализации через TLR2 в человеческих кератиноцитах в ответ на *M. furfur*. Их работа продемонстрировала, что активация TLR2 опосредует усиленную продукцию антимикробного пептида человеческого  $\beta$ -дефензина 2 и хемокина CXCL8 [39]. Провоспалительный ответ дендритных клеток на *Malassezia* spp. также атрибутируется TLR-опосредованным механизмам [34].

Взаимодействие клеток *Malassezia* с человеческими клетками запускает продукцию широкого спектра цитокинов. Так аллерген Mala s 11 индуцирует созревание человеческих дендритных клеток, в отличие от его человеческого гомолога супероксиддисмутазы марганца, приводя к усиленной продукции ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12p70 [40]. Хирагун и др. [41] идентифицировали грибковый протеин MGL\_1304, как аллерген для пациентов с АтД, который вызывает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение IL-4 базофилами.

Различные виды *Malassezia* активируют инфламмасому NLRP3 в кожных дендритных клетках и индуцируют продукцию IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-13 и IL-18 [42], [43]. Тучные клетки, генерированные от пациентов с АтД, имеют повышенные уровни гранулярных медиаторов и выделяют повышенное количество IL-6 в ответ на воздействие *M. sympodialis* [44]. Многочисленные исследования указывают на роль *Malassezia* в АтД, особенно в очагах, расположенных в области головы и шеи у взрослых [45], [46], [47]. Однако данные о количестве дрожжей на коже пациентов с АтД остаются противоречивыми. Так Гупта и др. [48] провели количественное культивирование видов *Malassezia* с различных участков тела пациентов с АтД и без, используя питательную среду Леминга-Нотмана в контактных чашках Петри. Они обнаружили значительно меньшее количество колоний *Malassezia* на пораженной и непораженной коже пациентов с АтД по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими дерматозами. *M. sympodialis* был наиболее часто выделяемым видом (51% пациентов), за ним следовали *M. globosa* (18%), *M. furfur* и *M. obtusa* (по 10%), *M. restricta* (8%) и *M. slooffiae* (3%). Большинство дрожжей *Malassezia* было выделено со лба и туловища [48]. Многоцентровое исследование в Швеции [49], в котором участвовали отделения дерматологии в Гетеборге, Лунде и Стокгольме и отделение клинической иммунологии Каролинской больницы в Стокгольме, показало, что посевы на *Malassezia* были положительными у 56% пациентов с АтД (70 из 125), 88% пациентов с себорейным дерматитом и 83% здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с АтД *M. sympodialis* была

обнаружена в 40% случаев, *M. obtusa* — в 25%, *M. globosa* — в 23%, *M. slooffiae* — в 6%, *M. furfur* — в 4%, *M. restricta* — в 2% [49]. И у здоровых лиц контрольной группы частота выявления дрожжей рода *Malassezia* была сопоставимой.

## 2.6. Взаимодействие с другими микроорганизмами

Помимо *Malassezia*, в обострении АД может участвовать и другая грибковая флора, в частности, грибы рода *Candida* [50]. *C. albicans*, например, способна активировать сходные иммунные пути через распознавание своих маннанных рецептором TLR4 [51], а также экспрессировать собственные протеазы (SAP family), усугубляющие повреждение барьера [52].

Существенным фактором, усугубляющим патологию, является молекулярное взаимодействие между грибковой и бактериальной микробиотой. Наблюдается синергизм между *Malassezia* и *Staphylococcus aureus* — ключевым бактериальным патогеном при АД [53], [54], [55]. Это взаимодействие создает порочный круг, способствующий персистенции воспаления.

## Заключение

Проведенный анализ литературы демонстрирует, что атопический дерматит представляет собой гетерогенное заболевание, в основе которого лежит сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью, нарушением барьерной функции кожи, дисрегуляцией иммунной системы и изменением кожного микробиома.

Ключевым звеном патогенеза является порочный круг «нарушение барьерной функции — иммунный дисбаланс — колонизация патогенами — воспаление». Нарушение целостности кожного барьера, обусловленное в том числе мутациями гена филаггрина и дефицитом церамидов, что облегчает проникновение аллергенов и патогенов и запускает каскад иммунных реакций с преобладанием Th2-ответа. Это, в свою очередь, еще больше угнетает барьерную функцию и противомикробную защиту, создавая идеальные условия для колонизации и персистенции *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Malassezia*. Особое внимание в обзоре уделено инфекционным осложнениям. Показано, что *S. aureus* не просто колонизирует кожу, а активно участвует в поддержании воспаления через продукцию суперантигенов и токсинов. Роль *Malassezia* spp. наиболее значима у пациентов с голово-шейной формой АД, где эти дрожжи могут выступать в качестве аллергена, усугубляя воспаление через механизмы сенсибилизации. Микроорганизмы, в частности *S. aureus* и *Malassezia* spp., не просто являются следствием заболевания, но и активными участниками поддержания воспаления, что делает их важными диагностическими мишенями. Своевременная идентификация и целенаправленная терапия этих патогенов могут способствовать контролю над заболеванием и предотвращению тяжелых осложнений.

## Конфликт интересов

Не указан.

## Conflict of Interest

None declared.

## Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

## Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

## Список литературы на английском языке / References in English

1. Weidinger S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // The Lancet. — 2016. — Vol. 387, № 10023. — P. 1109–1122. — DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
2. Silverberg J.I. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study / J.I. Silverberg, J.M. Gelfand, D.J. Margolis et al. // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. — 2018. — Vol. 121, № 3. — P. 340–347. — DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.006.
3. Yosipovitch G. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches / G. Yosipovitch, J.D. Rosen, T. Hashimoto // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2018. — Vol. 142, № 5. — P. 1375–1390. — DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
4. Simpson E.L. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults / E.L. Simpson, T. Bieber, L. Eckert et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2016. — Vol. 74, № 3. — P. 491–498. — DOI: 10.1016/j.jaad.2015.10.043.
5. Drucker A.M. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association / A.M. Drucker, A.R. Wang, W.Q. Li et al. // Journal of Investigative Dermatology. — 2017. — Vol. 137, № 1. — P. 26–30. — DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
6. Niebuhr M. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis / M. Niebuhr, T. Werfel // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2010. — Vol. 10, № 5. — P. 463–468. — DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833e3163.
7. Cevikbas F. Physiology and Pathophysiology of Itch / F. Cevikbas, E.A. Lerner // Physiological Reviews. — 2020. — Vol. 100, № 3. — P. 945–982. — DOI: 10.1152/physrev.00017.2019.
8. O'Shea J.J. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention / J.J. O'Shea, D.M. Schwartz, A.V. Villarino et al. // Annual Review of Medicine. — 2015. — Vol. 66. — P. 311–328. — DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
9. Bieber T. Atopic dermatitis / T. Bieber // New England Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 358, № 14. — P. 1483–1494. — DOI: 10.1056/NEJMr074081.

10. Liu Y.J. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation / Y.J. Liu, V. Soumelis, N. Watanabe et al. // *Annual Review of Immunology*. — 2007. — Vol. 25. — P. 193–219. — DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141718.
11. Wilson S.R. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch / S.R. Wilson, L. Thé, L.M. Batia et al. // *Cell*. — 2013. — Vol. 155, № 2. — P. 285–295. — DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
12. Noda S. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization / S. Noda, M. Suárez-Fariñas, B. Ungar et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2015. — Vol. 136, № 5. — P. 1254–1264. — DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.015.
13. Brunner P.M. Racial differences in atopic dermatitis / P.M. Brunner, E. Guttman-Yassky // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. — 2019. — Vol. 122, № 5. — P. 449–455. — DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.015.
14. Kittaka H. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin / H. Kittaka, M. Tominaga // *Allergology International*. — 2017. — Vol. 66, № 1. — P. 22–30. — DOI: 10.1016/j.alit.2016.10.003.
15. Elias P.M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis / P.M. Elias, M. Steinhoff // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2008. — Vol. 128, № 5. — P. 1067–1070. — DOI: 10.1038/jid.2008.88.
16. Imokawa G. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? / G. Imokawa, A. Abe, K. Jin et al. // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1991. — Vol. 96, № 4. — P. 523–526. — DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470233.
17. Janssens M. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients / M. Janssens, J. van Smeden, G.S. Gooris et al. // *Journal of Lipid Research*. — 2012. — Vol. 53, № 12. — P. 2755–2766. — DOI: 10.1194/jlr.P030338.
18. Palmer C.N. 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. // *Nature Genetics*. — 2006. — Vol. 38, № 4. — P. 441–446. — DOI: 10.1038/ng1767.
19. Howell M.D. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M.D. Howell, B.E. Kim, P. Gao et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2007. — Vol. 120, № 1. — P. 150–155. — DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.
20. Boguniewicz M. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation / M. Boguniewicz, D.Y. Leung // *Immunological Reviews*. — 2011. — Vol. 242, № 1. — P. 233–246. — DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x.
21. Nakamura Y. Staphylococcus  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells / Y. Nakamura, J. Oscherwitz, K.B. Cease et al. // *Nature*. — 2013. — Vol. 503, № 7476. — P. 397–401. — DOI: 10.1038/nature12655.
22. Leung D.Y. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens / D.Y. Leung, R. Harbeck, P. Bina et al. // *Journal of Clinical Investigation*. — 1993. — Vol. 92, № 3. — P. 1374–1380. — DOI: 10.1172/JCI116711.
23. Travers J.B. Infected atopic dermatitis lesions contain pharmacologic amounts of lipoteichoic acid / J.B. Travers, A. Kozman, N. Mousdicas et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2010. — Vol. 125, № 1. — P. 146–152.e1–e2. — DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.052.
24. Byrd A.L. The human skin microbiome / A.L. Byrd, Y. Belkaid, J.A. Segre // *Nature Reviews Microbiology*. — 2018. — Vol. 16, № 3. — P. 143–155. — DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
25. Ong P.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review / P.Y. Ong, D.Y. Leung // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. — 2016. — Vol. 51, № 3. — P. 329–337. — DOI: 10.1007/s12016-016-8548-5.
26. Dhar S. Role of bacterial flora in the pathogenesis and management of atopic dermatitis / S. Dhar, A.J. Kanwar, S. Kaur et al. // *Indian Journal of Medical Research*. — 1992. — Vol. 95. — P. 234–238. — PMID: 1478727.
27. Huang J.T. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity / J.T. Huang, M. Abrams, B. Tloughan et al. // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123, № 5. — P. e808–e814. — DOI: 10.1542/peds.2008-2217.
28. Birnie A.J. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema / A.J. Birnie, F.J. Bath-Hextall, J.C. Ravenscroft, H.C. Williams // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2008. — № 3. — Art. No.: CD003871. — DOI: 10.1002/14651858.CD003871.pub2.
29. Kong H.H. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis / H.H. Kong, J. Oh, C. Deming et al. // *Genome Research*. — 2012. — Vol. 22, № 5. — P. 850–859. — DOI: 10.1101/gr.131029.111.
30. Elizalde-Jiménez I.G. Global Antimicrobial Susceptibility Patterns of Staphylococcus aureus in Atopic Dermatitis / I.G. Elizalde-Jiménez, F.G. Ruiz-Hernández, S.A. Carmona-Cruz et al. // *JAMA Dermatology*. — 2024. — Vol. 160, № 11. — P. 1171–1181. — DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.3360.
31. Geoghegan J.A. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship / J.A. Geoghegan, A.D. Irvine, T.J. Foster // *Trends in Microbiology*. — 2018. — Vol. 26, № 6. — P. 484–497. — DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
32. Gaitanis G. The Malassezia genus in skin and systemic diseases / G. Gaitanis, P. Magiatis, M. Hantschke et al. // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 106–141. — DOI: 10.1128/CMR.00021-11.
33. Theelen B. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment / B. Theelen, C. Cafarchia, G. Gaitanis et al. // *Medical Mycology*. — 2018. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. S10–S25. — DOI: 10.1093/mmy/myx134.

34. Saunders C.W. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases / C.W. Saunders, A. Scheynius, J. Heitman // *PLoS Pathogens*. — 2012. — Vol. 8, № 6. — P. e1002701. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1002701.
35. Sparber F. Host Responses to *Malassezia* spp. in the Mammalian Skin / F. Sparber, S. LeibundGut-Landmann // *Frontiers in Immunology*. — 2017. — Vol. 8. — P. 1614. — DOI: 10.3389/fimmu.2017.01614.
36. Johansson H.J. Extracellular nanovesicles released from the commensal yeast *Malassezia sympodialis* are enriched in allergens and interact with cells in human skin / H.J. Johansson, H. Vallhov, T. Holm et al. // *Scientific Reports*. — 2018. — Vol. 8, № 1. — P. 9182. — DOI: 10.1038/s41598-018-27451-9.
37. Kistowska M. *Malassezia* yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling / M. Kistowska, G. Fenini, D. Jankovic et al. // *Experimental Dermatology*. — 2014. — Vol. 23, № 12. — P. 884–889. — DOI: 10.1111/exd.12552.
38. Brasch J. Expression of antimicrobial peptides and toll-like receptors is increased in tinea and pityriasis versicolor / J. Brasch, E. Christophers, W. Sterry // *Mycoses*. — 2004. — Vol. 47, № 11–12. — P. 504–508. — DOI: 10.1111/j.1439-0507.2004.01047.x.
39. Baroni A. Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur* / A. Baroni, M. Orlando, G. Donnarumma et al. // *Archives of Dermatological Research*. — 2006. — Vol. 297, № 7. — P. 280–288. — DOI: 10.1007/s00403-005-0594-4.
40. Zargari A. Serum IgE reactivity to *Malassezia furfur* extract and recombinant M. *furfur* allergens in patients with atopic dermatitis / A. Zargari, H. Eshaghi, O. Back et al. // *Acta Dermato-Venereologica*. — 2001. — Vol. 81, № 6. — P. 418–422. — DOI: 10.1080/000155501317208363.
41. Hiragun T. Fungal protein MGL\_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients / T. Hiragun, K. Ishii, M. Hiragun et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 2013. — Vol. 132, № 3. — P. 608–615.e4. — DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.047.
42. Kistowska M. *Malassezia* yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling / M. Kistowska, G. Fenini, D. Jankovic et al. // *Experimental Dermatology*. — 2014. — Vol. 23, № 12. — P. 884–889. — DOI: 10.1111/exd.12552.
43. Selander C. TLR2/MyD88-dependent and -independent activation of mast cell IgE responses by the skin commensal yeast *Malassezia sympodialis* / C. Selander, C. Engblom, G. Nilsson et al. // *The Journal of Immunology*. — 2009. — Vol. 182, № 7. — P. 4208–4216. — DOI: 10.4049/jimmunol.0800885.
44. Glatz M. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis / M. Glatz, P. Bosshard, W. Hoetzenecker, P. Schmid-Grendelmeier // *Journal of Clinical Medicine*. — 2015. — Vol. 4, № 6. — P. 1217–1228. — DOI: 10.3390/jcm4061217.
45. Darabi K. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults / K. Darabi, S.G. Hostetler, M.A. Bechtel, M. Zirwas // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 2009. — Vol. 60, № 1. — P. 125–136. — DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.058.
46. Zhang E. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects / E. Zhang, T. Tanaka, M. Tajima et al. // *Microbiology and Immunology*. — 2011. — Vol. 55, № 9. — P. 625–632. — DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x.
47. Azaka N. *Malassezia globosa* tends to grow actively in summer conditions more than other cutaneous *Malassezia* species / N. Azaka, H. Akamatsu, S. Numata et al. // *The Journal of Dermatology*. — 2015. — Vol. 42, № 5. — P. 498–505. — DOI: 10.1111/1346-8138.12843.
48. Gupta A.K. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses / A.K. Gupta, Y. Kohli, R.C. Summerbell, J. Faergemann // *Medical Mycology*. — 2001. — Vol. 39, № 3. — P. 243–251. — DOI: 10.1080/mmy.39.3.243.251.
49. Sandström Falk M.H. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls / M.H. Sandström Falk, M. Tengvall Linder, C. Johansson et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2005. — Vol. 19, № 3. — P. 289–294. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01091.x.
50. Kanda N. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis / N. Kanda, U. Enomoto, S. Watanabe // *Journal of Investigative Dermatology*. — 2001. — Vol. 117, № 6. — P. 1635–1646. — DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01566.x.
51. Netea M.G. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors / M.G. Netea, N.A. Gow, C.A. Munro et al. // *Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — Vol. 116, № 6. — P. 1642–1650. — DOI: 10.1172/JCI27114.
52. Naglik J.R. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis / J.R. Naglik, S.J. Challacombe, B. Hube // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 2003. — Vol. 67, № 3. — P. 400–428. — DOI: 10.1128/MMBR.67.3.400-428.2003.
53. Chua W. Secretory Proteases of the Human Skin Microbiome / W. Chua, S.E. Poh, H. Li // *Infection and Immunity*. — 2022. — Vol. 90, № 1. — P. e00397-21. — DOI: 10.1128/IAI.00397-21.
54. Sugita T. Epidemiology of *Malassezia*-related skin diseases / T. Sugita, T. Boekhout, A. Velegraki et al. // In: *Malassezia and the Skin: Science and Clinical Practice* / Eds. T. Boekhout, E. Guého-Kellermann, P. Mayser, A. Velegraki. — Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. — P. 65–119. — DOI: 10.1007/978-3-642-03616-3\_3.
55. Vuong C. A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence / C. Vuong, S. Kocianova, J.M. Voyich et al. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2004. — Vol. 279, № 52. — P. 54881–54886. — DOI: 10.1074/jbc.M411374200.