

## СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

<sup>1</sup>Зайнуллина О.Н., <sup>2</sup>Душина К.Ю., <sup>3</sup>Печкуров Д.В., <sup>1</sup>Хисматуллина З.Р.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: olisenok@mail.ru;

<sup>2</sup>ООО «Медикрис», Москва;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Атопический дерматит связан с растущим числом сопутствующих заболеваний, имеющих, возможно, некоторые общие патофизиологические механизмы. Цель исследования – провести анализ результатов научных исследований о современных аспектах взаимосвязи между АД и сопутствующими заболеваниями в источниках, индексированных в Pubmed и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). Поиск современной отечественной и зарубежной литературы проведен в базах научных данных PubMed, e-library по ключевым словам: «атопический дерматит», «сопутствующие заболевания», «коморбидность», «патогенез». Поиск литературы охватывал временной промежуток с 2005 по 2025 г., что соответствует современным требованиям к актуальности источников. Общее количество проанализированных источников составило 197, из них в список литературы включены 50 наиболее значимых и актуальных современных работ и проведен анализ их результатов. Возросшее число исследований в последнее время показало, что атопический дерматит характеризуется как атопическими, так и неатопическими сопутствующими заболеваниями, такими как аутоиммунные, дерматологические, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, метаболические, инфекционные, нервно-психические. Причины этих ассоциаций, вероятно, являются многофакторными и могут включать генетическую предрасположенность, системное воспаление, воздействие окружающей среды, прием лекарств, а также образ жизни и поведенческие факторы риска. Наличие сопутствующих заболеваний у больных атопическим дерматитом диктует необходимость особого внимания и требует от врача персонифицированного, а не ориентированного только на дерматоз подхода к диагностике, лечению и профилактике заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, сопутствующие заболевания, коморбидность, патогенез.

## CONCOMITANT DISEASES IN ATOPIC DERMATITIS

<sup>1</sup>Zaynullina O.N., <sup>2</sup>Dushina K.Yu., <sup>3</sup>Pechkurov D.V., <sup>1</sup>Khismatullina Z.R.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: olisenok@mail.ru;

<sup>2</sup>LLC "Medicris", Moscow;

<sup>3</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

Atopic dermatitis is associated with a growing number of comorbidities, possibly having some common pathophysiological mechanisms. The aim of the study was to analyze the results of scientific research on modern aspects of the relationship between AD and comorbidities in sources indexed in Pubmed and the Russian Science Citation Index. The search for modern domestic and foreign literature was conducted in the scientific databases PubMed, e-library by the keywords: "atopic dermatitis", "comorbidities", "comorbidity", "pathogenesis". The literature search covered the time period from 2005 to 2025, which meets modern requirements for the relevance of sources. The total number of analyzed sources was 197, of which 50 of the most significant and relevant modern works were included in the list of references and an analysis of their results was carried out. An increasing number of studies have recently shown that atopic dermatitis is characterized by both atopic and non-atopic comorbidities, such as autoimmune, dermatological, gastrointestinal, cardiovascular, metabolic, infectious, and neuropsychiatric. The causes of these associations are likely multifactorial and may include genetic predisposition, systemic inflammation, environmental exposure, medication use, and lifestyle and behavioral risk factors. The presence of comorbidities in patients with atopic dermatitis dictates the need for special attention and requires a personalized, rather than dermatosis-focused, approach to diagnosis, treatment, and prevention of the disease.

Keywords: atopic dermatitis, comorbidities, comorbidity, pathogenesis.

## **Введение**

Атопический дерматит (АтД) – распространенный хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся постоянным зудом. Клиническая картина заболевания представлена эритемой, папулами и экссудативными поражениями определенной локализации в зависимости от возраста пациента и различной степени сухости кожи. Хроническое, рецидивирующее воспаление и расчесывание приводят к утолщению и лихенизации кожи [1]. Несмотря на то, что заболевание в первую очередь чаще диагностируется у детей, появляется все больше доказательств того, что оно встречается у взрослых чаще, чем считалось ранее. АтД поражает примерно 20 % детей и 2–7 % взрослых во всем мире, хотя локальная распространенность варьируется в зависимости от региона [2].

Дерматоз имеет сложный патогенез, который включает как генетические, так и внешнесредовые факторы риска. В основе патогенеза АтД также лежит нарушение регуляции врожденного и адаптивного иммунитета [3]. Кроме того, с повышенным риском АтД связаны первичные повреждения кожного барьера, такие как частые мутации гена филагтрина, воспаление эпидермиса [4] и аномальная активация иммунной системы [5].

Возросшее число исследований по изучению патогенеза дерматоза показало, что у пациентов с АтД все чаще наблюдаются различные сопутствующие заболевания, отягощающие течение АтД, ухудшающие прогноз, приводящие к полипрагмазии, увеличению расходов на лечение. Все это требует более целенаправленного терапевтического подхода в практике врача.

**Цель исследования** – провести анализ результатов научных исследований о взаимосвязи между АтД и сопутствующими заболеваниями в источниках, индексированных в Pubmed и РИНЦ.

## **Материалы и методы исследования**

Поиск современной отечественной и зарубежной литературы проведен в базах научных данных PubMed, e-library по ключевым словам: «атопический дерматит», «сопутствующие заболевания», «коморбидность», «патогенез». Поиск литературы охватывал временной промежуток с 2005 по 2025 г., что соответствует современным требованиям к актуальности источников.

Общее количество проанализированных источников составило 197, из них в список литературы включены 50 наиболее значимых и актуальных современных работ и проведен анализ их результатов.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Развитие АтД, по-видимому, связано с сопутствующими заболеваниями, имеющими некоторые общие механизмы патогенеза. В частности, с ним ассоциируются различные

клинические формы «атопического марша». Атопический марш хорошо известен и представляет собой естественное прогрессирование атопических заболеваний у значительного числа пациентов, обычно начиная с развития атопического дерматита, за которым следуют другие атопические состояния, такие как астма, аллергический ринит и пищевая гиперчувствительность [6].

Уровни специфического иммуноглобулина Е (s-IgE) и кожные пробы используются для определения аллергических и неаллергических типов астмы и ринита, связанных с АтД [7]. Существует хорошо установленная корреляция между атопическими заболеваниями, которая может быть отнесена к нарушению формирования кожного барьера, вызванного перекосом Th2/Th22 [8]. Воспаление кожного барьера у пациентов с АтД позволяет различным аллергенам проникать через кожу [9]. Ринит и астма (27,5 и 40,5 % соответственно) являются наиболее распространенными сопутствующими атопическими заболеваниями у взрослых с АтД. Также эти показатели выше при тяжелом течении АтД у детей [10].

Сочетание АтД с другими аллергическими заболеваниями хорошо изучено и описано, но в литературе не так много информации о совместном возникновении и/или течении АтД и неаллергической патологии [11], что представляет научный и практический интерес. Так, в исследовании Т.В. Соколовой с соавт. в 251 амбулаторной карте детей с АтД зарегистрировано 598 сопутствующих заболеваний различного генеза, в среднем 2,38 на одного пациента (кроме острых респираторных заболеваний и заболеваний, входящих в группу «атопический марш»), при этом коморбидность патологии при АтД у детей была высокой (87,21 %) [12].

Вполне вероятно, что корреляция между АтД и сопутствующими заболеваниями может быть двунаправленной и многофакторной. Некоторые сопутствующие заболевания могут быть связаны со стрессом, с особенностями образа жизни при АтД, в то время как другие заболевания могут иметь собственные уникальные патогенетические механизмы, которые вызваны или являются общими с дерматозом [9]. Кроме того, некоторые из этих заболеваний поражают детей, в то время как другие возникают преимущественно у взрослых пациентов с длительным течением заболевания [11].

Характерно многообразие сопутствующих заболеваний, сопровождающих АтД, таких как аутоиммунные, сердечно-сосудистые, глазные, психические, онкологические и др. Активная стадия АтД связана с более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем стадия ремиссии, а риск развития сопутствующих заболеваний увеличивается с тяжестью АтД [13].

Что касается сопутствующих аутоиммунных заболеваний, то признаки аутореактивности выявлены у 23–91 % пациентов с АтД, независимо от возраста, пола и

длительности дерматоза [14]. Такие заболевания, как дерматологические, желудочно-кишечные и ревматологические, более распространены у взрослых пациентов с АтД [15]. Атопический дерматит в 1,5–2 раза повышает риск возникновения таких аутоиммунных заболеваний, как болезнь Крона [15], системная красная волчанка и ревматоидный артрит [16], целиакия [17], очаговая алопеция и витилиго [18].

Пациенты с гнездной алопецией и витилиго, особенно в детском возрасте, имели значительно более высокий риск развития АтД, согласно метаанализу, сравнивающему 16 исследований с витилиго и 17 с алопецией [18]. Провоспалительное состояние при АтД может предрасполагать к разрушению меланоцитов, а расчесывание зудящих поражений АтД может спровоцировать эффект Кебнера при витилиго [19].

Результаты метаанализа 13 исследований привели к выводу, что у пациентов с АтД имеется значительно более высокий риск возникновения ревматоидного артрита [20]. Аналогичные результаты были получены для других ревматоидных заболеваний, включая анкилозирующий спондилит, системную красную волчанку и синдром Шегрена [21].

Как АтД, так и ревматоидный артрит имеют общие механизмы иммунопатогенеза, в котором цитокины, продуцируемые Th1, включая TNF $\alpha$  и Th17, играют важную роль [20]. Кроме того, у пациентов с АтД на исходном уровне уже более высокий уровень аутореактивности по сравнению с общей популяцией. Это можно объяснить, например, повреждением эпителия, которое повышает чувствительность иммунной системы к аутоиммунным заболеваниям [22].

По мнению некоторых авторов, заболеваемость АтД коррелирует с многочисленными факторами риска, такими как высокий уровень триглицеридов, дислипидемия, ожирение и гипертония. АтД следует рассматривать как начальный признак системных метаболических заболеваний [23]. Жировая ткань – это не просто пассивное хранилище липидов, она играет значительную роль в различных эндокринных, метаболических и воспалительных процессах. Уровни цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами, особенно Th1-типа, таких как TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-2, увеличиваются при наличии ожирения, что приводит к хроническому слабовыраженному воспалению, которое может предрасполагать людей к гиперчувствительным реакциям. Хотя существуют противоречивые данные о том, связан ли АтД с избыточным весом или ожирением, метаанализ выявил, что у пациентов с АтД была более высокая распространенность избыточного веса и ожирения, а потеря веса улучшила симптомы дерматоза [24]. При сравнительном анализе детей с АтД с ожирением и без ожирения выявлено, что тяжелая степень АтД среди детей с ожирением регистрировалась в 1,4 раза чаще, чем среди детей без ожирения. Снижение массы тела, в свою очередь, позволяет

значительно повысить эффективность лечения АтД у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [25].

Механизмы патогенетических взаимосвязей между кожной патологией и ожирением многообразны. Один из них заключается в нарушении у людей с ожирением водно-липидной мантии, что, в свою очередь, приводит к избыточной трансэпидермальной потере воды и нарушению барьерной функции кожи [26]. Эти же механизмы имеют место быть и при развитии АтД. Более того, ожирение само по себе снижает барьерную функцию эпидермиса [27].

Имеют место разные заключения относительно связи между АтД и сердечно-сосудистыми заболеваниями [28, 29]. Например, в исследовании, проведенном в США, выявлена зависимость наличия в анамнезе у больных данным дерматозом с более высокой распространенностью ишемической болезни сердца, стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта и заболеваний периферических сосудов [28]. В немецком исследовании у пациентов с АтД был повышенный риск стенокардии, гипертонии и заболеваний периферических сосудов, но не инфаркта миокарда или инсульта [29].

Недавнее исследование показало, что примерно 1 из 6 пациентов с АтД страдал гипертонией, и распространенность была выше в исследованиях, проведенных в США. При этом более высокие шансы появления гипертонии выявлены при средней или тяжелой степени АтД [30]. При АтД воспаление кожи и хроническое нарушение сна увеличивают риск гипертонии. В текущем исследовании, оценивающем сосудистое воспаление и иммунные биомаркеры кожи и крови при АтД с помощью позитронно-эмиссионной томографии F18 флудексокси-глюкозы, увеличение сосудистого воспаления и усиление реакции Th2 при АтД были обусловлены сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями [31].

Нарушения кожного барьера, дефекты врожденного иммунитета кожи из-за воспаления второго типа, низкие уровни антимикробных пептидов, колонизация золотистым стафилококком и изменения в микробиоме кожи способствуют повышению частоты бактериальных инфекций кожи при АтД. Продуцируемые стафилококками токсины способны индуцировать выработку специфичных к ним IgE-антител, микробные суперантигены запускают каскад иммунопатологических процессов, лежащих в основе АтД [32, 33]. Бактерии, колонизирующие кожу больных АтД, секретируют ферменты, которые усиливают трансэпидермальную потерю воды, замедляя восстановление барьерного слоя эпидермиса. С одной стороны, нарушение барьерных свойств кожного покрова создает предпосылки для присоединения вторичной инфекции, с другой – микробная обсемененность патогенными бактериальными агентами усугубляет нарушение структурной целостности кожных барьеров. Эпидермальные дефекты у пациентов с АтД обуславливают повышенную трансдермальную

абсорбцию антигенов, формируя порочный круг болезни, приводящий к хронизации воспаления и иммунологическим дисфункциям [34]. Хроническое воспаление кожи у пациентов с АтД приводит к дисбиозу микробиоты кожи и росту штаммов патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, которые могут составлять более 90 % микробиома кожи [35]. Так, условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове у 58,8 % детей с АтД, причем у 15,0 % больных были выявлены *Staphylococcus aureus*. Кроме этого, были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа, в частности энтеробактерии, которые наряду с золотистым стафилококком могут принимать непосредственное участие в патологических процессах при АтД [32]. Метаанализ результатов исследования больных АтД выявил 20-кратное повышение колонизации кожи золотистым стафилококком [36].

Нарушение клеточного иммунитета у пациентов с АтД приводит к инфекциям простого герпеса, ветряной оспы, бородавкам и контагиозному моллюску [37]. Повышается риск развития герпетической экземы, особенно у пациентов с более тяжелой формой АтД [38].

Описана связь АтД с повышением вероятности инфекций уха, горла и мочевыводящих путей [39]. У пациентов с АтД выше распространенность инфекционных заболеваний (стрептококковый фарингит, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, рецидивирующий отит, ветряная оспа и инфекции мочевыводящих путей) [40]. Анализ национальной базы данных подтвердил, что распространенность серьезных инфекций, включая кожные, респираторные, полиорганные и системные, выше у госпитализированных взрослых с АтД, чем у лиц без АтД [37].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что кожа больных АтД теряет больше трансэпидермальной воды и поглощает больше раздражителей и аллергенов, чем здоровая кожа [41]. В метаанализе, включающем 26 исследований, было обнаружено, что распространенность экземы рук в 3–4 раза выше у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой. АтД также связан с повышенным риском аллергического контактного дерматита и простого контактного дерматита [42].

Остается актуальной связь АтД с нервно-психическими состояниями, с повышенным риском психических расстройств [43]. Тяжелые формы дерматоза связывают с психосоциальными сопутствующими заболеваниями, включая депрессию, тревогу и существенное ухудшение качества жизни [44]. Острый психический стресс усугубляет симптомы атопического дерматита, и часто у этих пациентов есть сопутствующая депрессия и тревога. Ученые указывают на наличие психических расстройств, вызванных стрессом, у 31,9 % пациентов с АтД [45].

Высокая распространенность нарушений сна, социальной изоляции, стигматизации ввиду сильного зуда связаны с повышенным риском тревожности, депрессии и суицидального поведения у пациентов с АтД [9]. Бессонница и социальная дезадаптация, вызванные обезображивающими поражениями кожи, также способствуют развитию депрессии и тревожности у пациентов с АтД [46].

Психические сопутствующие заболевания (депрессия, тревожность) увеличивают бремя болезни как у взрослых, так и у детей. Согласно литературным данным, каждый шестой пациент с АтД испытывает клиническую депрессию, каждый четвертый – симптомы депрессии, а каждый восьмой – суицидальные мысли [47]. В другом метаанализе, где оценивались зависимость АтД и сопутствующих психиатрических заболеваний, риск депрессии и тревожности у больных с АтД увеличивался в два раза, а риск суицидальных мыслей – в четыре раза [48].

Взрослые и дети с АтД используют антидепрессанты чаще, чем те, у кого нет дерматоза, однако частота применения антидепрессантов была заметно выше у взрослых. Сложность лечения АтД увеличивает семейный стресс: так, депрессия у родителей больных детей была более распространена, чем у родителей здоровых детей (29,3 % против 20,3 %). При этом, согласно проспективному одноцентровому исследованию, у матерей был более высокий риск депрессии, чем у отцов больных АтД [47].

Дерматоз также отрицательно влияет на качество сна. Нарушения сна можно наблюдать у 47–80 % детей и 33–90 % взрослых с данным дерматозом. Более того, по мере утяжеления АтД распространенность и тяжесть нарушений сна также усугубляются. Цикл «зуд – расчесывания», который увеличивается ночью, является основным фактором, нарушающим качество сна [49]. Особенно у детей нарушения сна могут привести к задержкам развития нервной системы и синдрому дефицита внимания и гиперактивности [50]. В когортном исследовании, в котором были обследованы 145 детей с АтД, было обнаружено значительное увеличение частоты неврологических заболеваний, таких как мигрень и эпилепсия [13].

### **Заключение**

Таким образом, необходимо искать объяснения более высокой частоты ряда атопических, аутоиммунных, метаболических, сердечно-сосудистых, неврологических и психических расстройств, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях среди пациентов с АтД. Наличие сопутствующих заболеваний у больных с АтД диктует необходимость особого внимания и требует от врача персонифицированного, а не ориентированного только на дерматоз подхода к диагностике, лечению и профилактике АтД.

## Список литературы

1. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, Is. 8. P. 4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.
2. Son J.H., Chung B.Y., Kim H.O., Park C.W. Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different according to Onset // *J. Korean Med. Sci.* 2017. Vol. 32, Is. 8. P. 1360–1366. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.8.1360.
3. Tsakok T., Woolf R., Smith C.H., Weidinger S., Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond // *Br. J. Dermatol.* 2019. Vol. 180, Is. 3. P. 464–474. DOI: 10.1111/bjd.16934.
4. Wang J., Suárez-Fariñas M., Estrada Y., Parker M.L., Greenlees L., Stephens G., Krueger J., Guttman-Yassky E., Howell M.D. Identification of unique proteomic signatures in allergic and non-allergic skin disease // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. Vol. 47, Is. 11. P. 1456–1467. DOI: 10.1111/cea.12979.
5. Thyssen J.P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, Is. 4. P. 792–799. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
6. Bekić S., Martinek V., Talapko J., Majnarić L., Vasilj Mihaljević M., Škrlec I. Atopic Dermatitis and Comorbidity // *Healthcare.* 2020. Vol. 8, Is. 2. P. 70. DOI: 10.3390/healthcare8020070.
7. Ravnborg N., Ambikaibalan D., Agnihotri G., Price S., Rastogi S., Patel K.R., Singam V., Andersen Y., Halling A.S., Silverberg J.I., Egeberg A., Thyssen J.P. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021. Vol. 84, Is. 2. P. 471–478. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.055.
8. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Taylor S., Ogg G.S. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, Is. 3. P. 492–498. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x.
9. Silverberg J.I. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 123, Is. 2. P. 144–151. DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.020.
10. Henderson J., Northstone K., Lee S.P., Liao H., Zhao Y., Pembrey M., Mukhopadhyay S., Smith G.D., Palmer C.N., McLean W.H., Irvine A.D. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121, Is. 4. P. 872–877.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.01.026.
11. Paller A., Jaworski J.C., Simpson E.L., Boguniewicz M., Russell J.J., Block J.K., Tofte S., Dunn J.D., Feldman S.R., Clark A.R., Schwartz G., Eichenfield L.F. Major Comorbidities of Atopic

Dermatitis: Beyond Allergic Disorders // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018. Vol. 19, Is. 6. P. 821–838. DOI: 10.1007/s40257-018-0383-4.

12. Соколова Т.В., Гладько В.В., Давиденко М.С. Коморбидность патологии при атопическом дерматите как фактор формирования полипрагмазии // *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* 2021. № 1. С. 14–19. DOI: 10.46393/2782-1714\_2021\_1\_14\_19.

13. Von Kobyletzki L., Henrohn D., Ballardini N., Neary M.P., Ortsäter G., Rieem Dun A., Geale K., Lindberg I., Theodosiou G., Neregård P., De Geer A., Cha A., Cappelleri J.C., Thyssen J.P. Comorbidities in childhood atopic dermatitis: A population-based study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2024. Vol. 38, Is. 2. P. 354–364. DOI: 10.1111/jdv.19569.

14. Tang T.S., Bieber T., Williams H.C. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129, Is. 5. P. 1209–1215.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.002.

15. Andersen Y.M., Egeberg A., Gislason G.H., Skov L., Thyssen J.P. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76, Is. 2. P. 274–280.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.047.

16. Ponvilawan B., Charoenngam N., Wongtrakul W., Ungprasert P. Association of atopic dermatitis with an increased risk of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis // *J. Postgrad. Med.* 2021. Vol. 67, Is. 3. P. 139–145. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM\_1270\_20.

17. Ress K., Annus T., Putnik U., Luts K., Uibo R., Uibo O. Celiac disease in children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.* 2014. Vol. 31, Is. 4. P. 483–488. DOI: 10.1111/pde.12372.

18. Mohan G.C., Silverberg J.I. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2015. Vol. 151, Is. 5. P. 522–528. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.3324.

19. Silverberg J.I., Silverberg N.B. Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot study // *JAMA Dermatol.* 2013. Vol. 149, Is. 8. P. 983–986. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4228.

20. Rittiphairoj T., Charoenngam N., Ponvilawan B., Tornsatitkul S., Wattanachayakul P., Rujirachun P., Ungprasert P. Atopic dermatitis is a risk factor for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis // *Dermatitis.* 2021. Vol. 32. P. S15–S23. DOI: 10.1097/DER.0000000000000781.

21. De Lusignan S., Alexander H., Broderick C., Dennis J., McGovern A., Feeney C., Flohr C. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol. 150, Is. 3. P. 709–713. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.030.

22. Kronzer V.L., Westerlind H., Alfredsson L., Crowson C.S., Klareskog L., Holmqvist M., Askling J. Allergic conditions and risk of rheumatoid arthritis: A Swedish case-control study // *RMD Open*. 2022. Vol. 8, Is. 1. P. e002018. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002018.
23. Ni Lian, Chen Min. Metabolic Syndrome and Skin Disease: Potential Connection and Risk // *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 2, Is. 2. P. 89–93. DOI: 10.1097/01.JD9.0000559519.08557.fa.
24. Zhang A., Silverberg J.I. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 72, Is. 4. P. 606–616.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.12.013.
25. Немчанинова О.Б., Долгих М.Ю., Решетникова Т.Б. Атопический дерматит у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела: клинические, антропометрические данные, психоэмоциональный статус и предикторы эффективного лечения // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2021. № 2. С. 4–14. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-2-4-14.
26. Nakamizo S., Honda T., Kabashima K. Obesity and inflammatory skin diseases // *Trends in Immunotherapy*. 2019. Vol. 3, Is. 1. P. 50–57. DOI: 10.24294/ti.v3.i1.98.
27. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children // *Pediatr. Dermatol.* 2012. Vol. 29, Is. 5. P. 567–570. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01738.x.
28. Silverberg J.I. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies // *Allergy*. 2015. Vol. 70, Is. 10. P. 1300–1308. DOI: 10.1111/all.12685.
29. Standl M., Tesch F., Baurecht H., Rodríguez E., Müller-Nurasyid M., Gieger C., Peters A., Wang-Sattler R., Prehn C., Adamski J., Kronenberg F., Schulz H., Koletzko S., Schikowski T., von Berg A., Lehmann I., Berdel D., Heinrich J., Schmitt J., Weidinger S. Association of Atopic Dermatitis with Cardiovascular Risk Factors and Diseases // *J. Invest. Dermatol.* 2017. Vol. 137, Is. 5. P. 1074–1081. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.031.
30. Yousaf M., Ayasse M., Ahmed A., Gwillim E.C., Janmohamed S.R., Yousaf A., Patel K.R., Thyssen J.P., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Dermatol.* 2022. Vol. 186, Is. 2. P. 227–235. DOI: 10.1111/bjd.20661.
31. Villani A.P., Pavel A.B., Wu J., Fernandes M., Maari C., Saint-Cyr Proulx E., Jack C., Glickman J., Choi S., He H., Ungar B., Estrada Y., Kameyama N., Zhang N., Gonzales J., Tardif J.C., Krueger J.G., Bissonnette R., Guttman-Yassky E. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response // *Allergy*. 2021. Vol. 76, Is. 10. P. 3107–3121. DOI: 10.1111/all.14859.

32. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Лямин А.В., Хисматуллина З.Р. Характеристика микробиома основных биотопов у детей с атопическим дерматитом // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99 (2). С. 74–80. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-74-80.
33. Wang V., Boguniewicz J., Boguniewicz M., Ong P.Y. The infectious complications of atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 126, Is. 1. P. 3–12. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.002.
34. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15 (4). С. 318–323. DOI: 10.15690/pf.v15i4.1946.
35. Park D.H., Kim J.W., Park H.J., Nahm D.H. Comparative analysis of the microbiome across the gut-skin axis in atopic dermatitis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, Is. 8. P. 4228. DOI: 10.3390/ijms22084228.
36. Totté J.E., Van Der Feltz W.T., Hennekam M., Van Belkum A., Van Zuuren E.J., Pasmans S.G. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *Br. J. Dermatol.* 2016. Vol. 175, Is. 4. P. 687–695. DOI: 10.1111/bjd.14566.
37. Narla S., Silverberg J.I. Multimorbidity and mortality risk in hospitalized adults with chronic inflammatory skin disease in the United States // *Arch. Dermatol. Res.* 2020. Vol. 312. P. 507–512. DOI: 10.1007/s00403-020-02043-8.
38. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T., Schneider L.C., Hanifin J., Gallo R., Paller A.S., Lieff S., Reese J., Zaccaro D., Milgrom H., Barnes K.C., Leung D.Y. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124, Is. 2. P. 260–269.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.020.
39. Serrano L., Patel K.R., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. Vol. 80, Is. 4. P. 904–912. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.028.
40. Коньшко Н.А., Коньшко Г.С., Матвеева Д.А., Вольнец Л.И., Киреева Д.А. Инфекционные факторы при атопическом дерматите, фармацевтические возможности (систематический обзор литературы) // Клиническая дерматология и венерология. 2025. Т. 24 (1). С. 7–15. DOI: 10.17116/klinderma2025240117.
41. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., Hadgraft J., Lane M.E., Moustafa M., Guy R.H., Macgowan A.L., Tazi-Ahnini R., Ward S.J. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129, Is. 8. P. 1892–1908. DOI: 10.1038/jid.2009.133.
42. Leonard A., Guttman-Yassky E. The unique molecular signatures of contact dermatitis and implications for treatment // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 56, Is. 1. P. 1–8. DOI: 10.1007/s12016-018-8685-0.

43. Oliveira C., Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis // *Eur. J. Dermatol.* 2019. Vol. 29, Is. 3. P. 250–258. DOI: 10.1684/ejd.2019.3557.
44. Sengkioun O.A., Salman A. A review of comorbidities in atopic dermatitis // *Indian J. Skin Allergy.* 2024. Vol. 3. P. 87–92. DOI: 10.25259/IJSA\_37\_2024.
45. Yang Y.W., Tseng K.C., Chen Y.H., Yang J.Y. Associations among eczema, asthma, serum immunoglobulin E and depression in adults: a population-based study // *Allergy.* 2010. Vol. 65, Is. 6. P. 801–802. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02249.x.
46. Schonmann Y., Mansfield K.E., Hayes J.F., Abuabara K., Roberts A., Smeeth L., Langan S.M. Atopic eczema in adulthood and risk of depression and anxiety: a population-based cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8, Is. 1. P. 248–257.e16. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.030.
47. Rønnstad A.T., 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. Vol. 79, Is. 3. P. 448–456.e30. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.017.
48. Patel K.R., Immaneni S., Singam V., Rastogi S., Silverberg J.I. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. Vol. 80, Is. 2. P. 402–410. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
49. Bawany F., Northcott C.A., Beck L.A., Pigeon W.R. Sleep disturbances and atopic dermatitis: relationships, methods for assessment, and therapies // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9, Is. 4. P. 1488–1500. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.007.
50. Touchette E., Petit D., Seguin J.R., Boivin M., Tremblay R.E., Montplaisir J.Y. Associations between sleep duration patterns and behavioral/cognitive functioning at school entry // *Sleep.* 2007. Vol. 30, Is. 9. P. 1213–1219. DOI: 10.1093/sleep/30.9.1213.