

The epidemiological, clinical and immunological, and genetic aspects of atopic dermatitis

N. Dolma, *M. Betsiu

Department of Dermatology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
5/1, Costiujeni Street, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: nadin.virlan@gmail.com. Manuscript received February 28, 2013; accepted April 15, 2013

Abstract

Taking into consideration the expanding morbidity, chronic course of the disease with frequent relapses as well as ineffective treatment and prophylactic measures, atopic dermatitis (AD) represents one of the most important issues for healthcare system specialists. AD is a multi-factorial and poly-gene disease conditioned by genetically encoded specific immune and non-immune patterns. In this article the updated data on epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics of AD are presented. The role of cytokines in the pathogenesis of various forms and stages of AD is presented as well as the new data concerning allele polymorphism of cytokine genes. The identified clinical and evolutive, immuno-genetic, HLA-system features of the disease allow the determining of the phenotype of atopic dermatitis. The differentiated approach to the evaluation of the parameters for such forms of AD as "extrinsic" and "intrinsic" can be used as screening in the pediatric and family medicine for identifying risk factors and predicting the disease prognosis.

Key words: atopic dermatitis, morbidity, cytokines, HLA, "extrinsic", "intrinsic".

Эпидемиологические, клиничко-иммунологические и генетические аспекты атопического дерматита

Н. Долма, *М. Бециу

Реферат

Учитывая рост заболеваемости атопическим дерматитом (АД), его хроническое, с частыми рецидивами течение, а также недостаточную эффективность существующих методов лечения и профилактики этого заболевания, становится понятным, почему АД является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и объектом внимания врачей различных специальностей. АД является мультифакторным и полигенным заболеванием, несомненным условием развития которого является генетическая запрограммированность специфических иммунных и неиммунных механизмов. В статье представлены современные литературные данные, касающиеся эпидемиологии, патогенеза и клиники АД. Подробно освещена роль цитокинов в патогенезе различных форм и стадий АД. Приведены новые данные относительно аллельного полиморфизма генов цитокинов при АД. Выявленные клиничко-эволютивные и иммуно-генетические особенности заболевания, а также особенности системы HLA дают возможность определить фенотип атопического дерматита. Дифференцированный подход к оценке полученных параметров, для таких форм АД, как "extrinsic" и "intrinsic" может быть использован как скрининг в педиатрической практике и семейной медицине для выявления факторов риска и прогнозирования заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, заболеваемость, цитокины, HLA, "extrinsic", "intrinsic".

Aspecte epidemiologice, clinico-imunologice și genetice în dermatita atopică

Patologia alergică reprezintă o problemă actuală a medicinei contemporane. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), incidența maladiilor alergice în spectrul nozologic global ocupă locul trei. Morbiditatea prin maladiile alergice rămâne în creștere. Conform datelor statistice oficiale, aproximativ 20-40% din populația globului suferă de patologia aceasta [21, 25].

Incidența progresivă, patomorfoza agravantă și eficacitatea terapeutică modestă în dermatozele alergice suscită tot mai insistent atenția medicilor [3, 25, 26, 30].

Creșterea morbidității dermatozelor alergice reprezintă o problemă importantă de sănătate publică și socio-economică. Astfel, în SUA pentru diagnosticul și tratamentul maladiilor alergice anual se investesc aproximativ 1 miliard de dolari. Cheltuielile de conduită terapeutică a patologiei alergice în Federația Rusă, în ultimii 5 ani s-au majorat de 5 ori [25, 28].

Patologia alergică este multifactorială, fiind implicați di-

verși factori de mediu, genetici și imunologici, identificarea cărora este dificilă din punct de vedere al heterogenității populaționale [1, 25]. Privind factorii externi, menționăm creșterea considerabilă a eliminărilor gazelor de eșapament, poluarea biosferei cu deșeuri industriale, utilizarea tot mai intensă a medicamentelor și substanțelor chimice de uz casnic etc. [1].

Patologia atopică include manifestări clinice diverse: eczema, rinita/conjunctivita alergică, astmul bronșic, alergia alimentară, urticaria, edemul Quincke, anafilaxia de sistem etc. [1, 25].

Asocierea manifestărilor acestora, de exemplu, dermatita atopică (DA) și astmul bronșic sau rinita/conjunctivita alergică se constată în 50% din cazuri [9].

De asemenea, datele altor autori relevă majorarea morbidității în ultimele decenii a dermatitei atopice (DA) în țările dezvoltate, constituind 10-15% la copiii până la 5 ani și 15-20% - la cei cu vârste între 7-16 ani [13, 25].

Analizând investigațiile epidemiologice, efectuate în ultimii 10 ani, s-a evidențiat un spectru larg al maladiilor alergice

la copii (25-30%): astm bronșic – 7-10%, DA – 15-20%, rino-conjunctivită alergică – 15-20% cazuri [25, 30].

Din totalul maladiilor alergice la copii DA constituie 50-70%. Îndicii morbidității maladiei sunt mult mai superiori în țările cu ecologie nefastă, crescând de 2-3 ori în ultimele trei decenii în țările industriale, comparativ cu cele rurale sau agricole [21].

Morbiditatea DA la copiii născuți până în a. 1960 constituie 1,4-3,1% cazuri, la cei născuți în aa. 1960-1970 – 3,8%-8,8% cazuri, crescând evident de multe ori după a. 1970 – 20,4% cazuri [21]. De exemplu, în Olanda frecvența DA la copiii născuți în aa. 1965-1969 a constituit 6%, iar la copiii născuți în aa. 1975-1979 – 12% cazuri [21].

Studiile epidemiologice contemporane relevă dependența morbidității DA de țară, sex, climă, nivelul tehnogen, calitatea vieții etc [21, 24, 26].

Se consideră, că în țările europene indicii morbidității DA sunt mult mai superiori – până la 20% cazuri, comparativ cu rata de prevalență a DA de doar 2-3% la copiii din China. Rata de prevalență pentru DA în Europa constituie 10-12% la copii și 0,9% la adulți. În același timp, indici mai mari de prevalență a DA constată alți autori – de 10-20% la copii și 1-10% la adulți [12, 13, 20, 21, 25].

Proiectul „The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (1998), aplicat la copiii de 6-7 ani, în diferite zone geografice ale lumii, a relevat un nivel divers de răspândire a DA: de la circa 1,1% în Iran și până la 16% în Japonia și Suedia. Acești indici au fost mult mai inferiori în țările asiatice – până la 5% cazuri, iar cei mai superiori s-au observat în Europa de Nord – 20%, Marea Britanie – 15-20%, Japonia – 22,9-24,4% și Australia – 30,8% cazuri [19, 24, 26, 30].

În Federația Rusă și în alte state din CSI, DA se înregistrează în 5,2%-17,4% cazuri. În aa. 1999-2004, morbiditatea DA la adulți s-a majorat cu 2,9% [25, 28].

Prevalența DA în Marea Britanie la copiii până la 4 ani, s-a înregistrat în limitele 12,7-20%, iar la copiii între 4-5 ani – în 8,5-16% cazuri. Prevalența cumulativă a DA la copiii de 2-2,5 ani se prezintă prin indicii următori: Germania – 21,5%, Marea Britanie – 23,2%, Suedia – 20-27%. În același timp, prevalența DA în Australia, observată la 1116 copii de 0-5 ani, a constituit 30,8% cazuri [12, 20, 21, 24]. Așadar, DA este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate alergice, prezentând o problemă importantă pentru sănătatea și calitatea vieții copiilor. Morbiditatea crescută, debutul recent, cronicizarea rapidă a maladiei diminuează adaptarea socială și cauzează invalidizarea [24, 28].

Aspecte clinice și evolutive ale DA

În concepția modernă, DA reprezintă ansamblul manifestărilor cutanate, apărând la indivizii cu o predispoziție ereditară de dezvoltare a afecțiunii alergice de tipul eczemă, astm bronșic, rinită alergică, conjunctivită alergică, urticarie etc. Termenul de *atopie* a fost creat de Coca și Cooke [4].

Se consideră că pentru prima dată noțiunea „*atopie*” a fost propusă de J.B. Helmont, observând la pacienți astmul bronșic și pruritul cutanat. Descrisă de A. F. Coca și R. A. Cooke, această noțiune a fost introdusă în practica medicală

în a. 1923 pentru a formula manifestările clinice de tip astm bronșic și/sau rinită/conjunctivită alergică [4].

Autorii au constatat hiperreactivitatea susnumită drept o reacție „*ciudată*” la alergenii din mediul ambiant caracteristică numai pentru om, dar cu predispoziție ereditară și hiperproducere a IgE [4]. În a. 1933, F. Wise și V.D. Sulzberger au completat această noțiune, numind-o „*dermatită atopică*” [7].

În continuare, R.A. Cooke propune prima clasificare a reacțiilor alergice imediate și întârziate, iar în a. 1968 P. Gell și R. Coombs completează clasificarea reacțiilor alergice de patru tipuri [7].

S-a observat că DA este o manifestare cutanată asociată cu tulburări sistemice și, în special, astm bronșic, alergii alimentare, rinită/conjunctivită alergică, nivel crescut al IgE serice, eozinofilie etc [3].

DA este cea mai precoce manifestare din totalul maladiilor atopice și, adesea, reprezintă primul pas în așa-numitul „*marș atopic*”, ducând în 10-60% cazuri spre astm bronșic și rinită/conjunctivită alergică [22, 24].

DA are o evoluție cronică recidivantă, debutul maladiei, de obicei, instalându-se în mica copilărie și se caracterizează prin prurit, leziuni cutanate diverse în dependență de vârstă [3, 29]. Astăzi, DA se consideră o maladie de sistem, asociată cu dereglări ale diferitor organe și sisteme, în conduita căreia sunt implicați pediatrul, alergologul, imunologul, gastroenterologul, geneticianul etc [25, 26, 30].

DA afectează persoane de toate rasele, raportul masculin-feminin fiind de 1:1,4. Studiile efectuate de alți autori la copiii de până la 5 ani relevă o frecvență superioară la băieți [25, 26].

O clasificare unitară a DA nu există. În 2002 s-a propus o clasificare de lucru a DA după semnele clinice particulare în dependență de vârstă, stadiul, gradul de severitate și răspândirea leziunilor cutanate. Așadar, DA se clasifică conform vârstei: DA până la 2 ani, DA între 2-12 ani, DA între 13-18 ani și DA a adultului; stadiul maladiei: acutizare (forma acută și subacută) și remisiune (completă sau incompletă); suprafața afectată: circumscrisă (mai puțin de 10%), diseminată – 10-50% și difuză – mai mult de 50% de tegument afectat; gradul de severitate: ușoară, moderată, gravă și extrem de gravă [25, 29].

Datele privind debutul DA sunt controversate. De obicei, maladia se manifestă până la 4-5 ani [25, 29]. Conform datelor unor autori, debutul DA în primul an de viață se constată în 60-85% cazuri [3, 25, 26]. În același sens, se relatează despre prezența manifestărilor clinice atopice recente pe parcursul primului an de viață în 80-87,4%, debutul fiind evidențiat la 2-3 luni în 28,9-68% cazuri [25, 26].

Majoritatea autorilor constată debutul maladiei în felul următor: până la 6 luni – 10-62,2% cazuri, 6-12 luni – 4,9-9,2%; 1-2 ani – 2% cazuri [13, 25]. Conform A. B. Galanina [26], debutul DA se observă în primul an de viață în 25-54% cazuri, în al 2-lea an – 15-20% și după 2-3 ani – 10% cazuri. Conform opiniei altor autori, debutul DA până la 3 ani se constată în 64% cazuri, între 5-21 de ani – 17% și între 23-63 de ani – 4% cazuri [25, 26, 30]. Debutul maladiei poate fi evidențiat și la maturitate, rata frecvenței la adulți fiind de 0,9-2% cazuri [13].

Diagnosticul DA se bazează pe următoarele constatări clinice: prurit; eczeme faciale și extinse la sugari și copii sub 3 ani; eczeme lichenificate flexorii la copiii peste 3 ani, adolescenți și adulți [25, 29].

În 1980 Hanifin și Rajka [9] au propus criteriile diagnostice pentru DA. Aceste criterii se întâlnesc cel mai des în literatura de specialitate internațională privind standardizarea diagnosticului DA și sunt împărțite în majore și minore. Pentru confirmarea diagnosticului de DA se cere prezența la bolnav a câte trei criterii majore și minore [9]. Cele majore sunt: pruritul; topografia și aspectul leziunilor cu lichenificare în pliuri, evoluția cronică/recidivantă, antecedente personale și/sau familiale de atopie. Criteriile minore sunt multiple: xeroză, keratoză pilară, hiperliniaritate palmară, dermatită a mâinilor și picioarelor, hipersensibilitate imediată la pneumoalergeni, creștere a titrului de IgE, semnul Dennie-Morgan, cataractă subcapsulară, pigmentare periorbitară, paloare centrofacială, pitiriazis alb al feței, dermatografism alb, fisuri retroauriculare etc.

Pentru aprecierea severității DA s-a propus sistemul de evaluare SCORAD (severity scoring of atopic dermatitis). Conform punctajului SCORAD manifestările clinice cu indicii sub 20 sunt apreciați ca formă ușoară de DA, 20-40 – forma moderată și peste 40 – forma gravă. Acest set de criterii a fost stabilit într-o manieră relativ arbitrară, lipsită de studii epidemiologice, menită să-i aprecieze sensibilitatea și specificitatea [19].

Conform datelor unor autori, DA ușoară la copiii de 0-5 ani se prezintă în 63,7-80% cazuri, moderată – 10,3-24%, severă – 1,6-2% și extrem de severă – 0,3% cazuri [18, 20, 25].

Maladia, având o evoluție cronică recidivantă, are perioade de remisiune completă, în special, în adolescență, dar poate să reapară și la adulți. Ameliorarea evidentă cel mai des se constată vara, după aflarea pe malul mării [13, 25, 29].

Durata bolii timp de peste 10 ani se înregistrează în 65% cazuri, de 6-10 ani – în 8% și între 1-5 ani – în 27% cazuri, recurențele adesea întâlnite constatându-se în marea majoritate a cazurilor, îndeosebi la sugari și copii mici. Recurențele ulterioare se observă la copiii de 7-8 ani și la adolescenții de 12-14 ani [13, 25, 30].

Prognoza evolutivă a maladiei, în unele cazuri, este dificilă. Majoritatea cazurilor de DA are o evoluție favorabilă spre vârsta preșcolară. Ameliorarea evidentă și/sau dispariția semnelor clinice se constată, de regulă, spre vârsta de 15-30 ani [25, 30].

Menținerea semnelor clinice până la 2 ani se evidențiază în 71% cazuri, iar evoluția ușoară se observă în 45% cazuri, moderată – în 53% și severă – în 2% cazuri. De asemenea, se remarcă decurgerea DA astfel: remisiuni complete la 3 ani – în 43,2% cazuri, evoluția intermitentă – 38,3% și fără ameliorări clinice – în 8,7% cazuri [3, 25, 29].

Supravegherea a 320 de copii cu DA pe parcursul a 5 ani a constatat menținerea manifestărilor atopice în 77% cazuri [12]. Conform datelor altor autori vindecarea completă poate fi observată în 17-30% cazuri, la vârsta de 11-13 ani constatându-se numai în 18% iar ameliorarea evidentă s-a observat în 65% cazuri [26].

Asocierea DA cu rinita alergică și astmul bronșic se observă în 78% și, respectiv, 53% cazuri. În unele cazuri manifestările clinice ale DA se mențin pe parcursul vieții [13, 22, 24, 25].

Astfel, expresia clinică a DA este polivalentă, iar stabilirea prognosticului maladiei este dificil, evoluția fiind dependentă de factori multipli: vârstă, predispoziție ereditară, fundal imunitar, mod de viață (alimentație, igienă etc.), tratamente efectuate, vaccinări, acțiunea altor alergeni din mediul ambiant, maladii asociate etc.

Deregările imunologice și neimunologice în DA

Starea atopică (*atopie*) determină dezvoltarea maladiilor alergice diverse: dermatită atopică, astm bronșic, rinită/conjunctivită alergică, urticarie, edem Quincke etc. DA, numită anterior eczemă constituțională, reprezintă o manifestare recentă a atopiei, asociată cu hiperreactivitate cutanată, fiind una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate alergice [3, 13, 25].

Patogenia DA nu este elucidată complet. Teoriile existente atribuite acestei maladii trebuie să explice nivelul crescut al IgE, susceptibilitatea față de infecții cutanate bacteriene și virale, tulburările imune celulare, răspunsul beta-adrenergic, pruritul cutanat, distribuția și morfologia variată a leziunilor cutanate etc.

Referitor la patogenia DA au fost propuse câteva ipoteze. Ipoteza imună relatează despre dezechilibrul limfocitelor TH1/TH2, asociindu-se cu hiperproducerea IgE în 50-80% cazuri; activarea celulelor Langerhans (CLs) și, respectiv, diferențierea limfocitelor Th0 în Th1/Th2 sub acțiunea IL-2; degranularea mastocitelor și a bazofilelor prin cuplarea cu receptorii IgE de afinitate înaltă etc. De menționat complexitatea și echivocitatea reacțiilor imune în DA [2, 3, 13, 15, 25].

Pe de altă parte, sunt discutate perturbările secundare la nivelul barierei cutanate [3, 13, 14, 15]. Pierderea transepidermică crescută de apă și deficitul protector cutanat este determinat de deregările în sinteza ceramidelor și insuficiența sistemului profilagrină-filagrină-cheratohialină, rezultând sporirea inflamației și sensibilității cutanate [3, 25].

Disbalanța dintre limfocitele Th1/Th2, deregările imunității nespecifice și de barieră cutanată în DA explică predispunerea bolnavilor la infecții virale, bacteriene, micotice etc [3, 13, 15, 26, 30].

Datele literaturii de specialitate privind reactivitatea celulară și umorală în DA sunt multiple și contradictorii. Așadar, în DA se constată deficitul limfocitelor T serice. Este relatată diminuarea limfocitelor T și creșterea limfocitelor B serice la copiii de până la 3-5 ani cu DA severă în stadiul de acutizare. S-a observat scăderea limfocitelor CD8+, relevând schimbări esențiale în raportul CD4/CD8. În aceleși timp, în stadiul de acutizare DA s-a observat reducerea CD4 cu majorarea concomitentă a CD8+ T-supresoare și IL-10 [25, 26, 28, 30].

S-au semnalat deregări importante privind diferențierea limfocitelor T, reducerea activității limfocitelor NK, majorarea nivelului limfocitelor CD30 (*marker* al Th2) și limfocitelor B, sporind capacitatea înaltă de sinteză a anticorpilor [13, 26, 30].

La pacienții cu DA în stadiul de acutizare s-au constatat schimbări evidente în leucogramă (leucocitoză, limfocitoză,

monocitoză, eozinofilie) și, concomitent, micșorarea relativă a limfocitelor CD3/CD4/CD8 serice, precum și a IgG, IgA, IgM, scăderea activității fagocitare a neutrofilelor, indicelui fagocitar și majorarea absolută a CIC, IgE, IL-1beta. Rezultatele investigațiilor obținute la copiii cu DA severă relevă, de asemenea, micșorarea activității fagocitare a neutrofilelor, indicelui fagocitar și al testului NST [26]. Conform datelor D.V. Curamșina (2005), în stadiul de acutizare a DA se constată intensificarea fagocitozei monocitare și majorarea numărului monocitelor DR+. De asemenea, se observă micșorarea indicelui inhibării migrației și majorarea indicilor funcției efectoare a monocitelor.

Studiile efectuate la copii cu vârsta de peste 6 luni cu DA severă/moderată acutizată au evidențiat reducerea evidentă a nivelului IgG totale și IgA. Totodată, s-a constatat nivelul crescut al IgG și IgA în stadiul de acutizare și diminuarea acestora în stadiul de remisiune clinică [26, 30].

În majoritatea cazurilor, pentru DA este caracteristic un nivel crescut al IgE totale [8, 13, 15, 25, 26, 30].

Studiile efectuate relevă o dependență dintre nivelul IgE și vârsta bolnavilor. Nivelul IgE în limita normală se constată astfel: până la 3 ani – în 80% cazuri, între 3-15 ani – în 52% și peste 15 ani – în 45% cazuri. Datele obținute informează despre prevalența indicilor normali ai IgE la copiii cu DA endogenă, comparativ cu cea exogenă, situația fiind inversă la adulți [20].

În stadiul de acutizare a DA s-au evidențiat, de asemenea, majorarea complexelor imune circulante (CIC) și IgE cu micșorarea concomitentă atât a limfocitelor CD3+, CD4+, CD8+, cât și a IgA/IgM [30].

Analizând studiile efectuate privind starea imunității în DA menționăm câteva situații posibile: majorarea limfocitelor CD8+ și limita normală a IgE; nivelul înalt/moderat al IgE cu limita normală a limfocitelor CD4+ și CD8+; nivelul majorat al limfocitelor CD4+ și indicii variabili ai IgE; nivelul diminuat al CD4+ și CD8+ și indicii variabili ai IgE. Mai recent, au fost delimitate cel puțin două forme de DA [20]. Forma „extrinsec” (alergică, exogenă) caracterizată printr-un nivel crescut de IgE – 60-80% (cu excepția infecției parazitare), cu sensibilizări la alergeni alimentari și/sau aeroalergeni și dereglări evidente ale barierei cutanate, această formă se consideră clasică și se observă mai des. Forma „intrinsec” (non-alergică, endogenă), constată în 20% cazuri, întâlnită mai des la femei, pacienții având indici normali ai IgE, lipsa semnelor de sensibilizare și debut mai tardiv. După opinia unor autori, în ambele forme se constată eozinofilie [13, 20, 30].

Așadar, în forma „extrinsec” a DA celulele T de memorie expresează *homing* receptor al pielii, iar limfocitele Th2 asociate cu antigenul cutanat limfocitar (CLA) produc un nivel crescut de citokine. Expresia CLA acționează numai pe T limfocitele cutanate și nu este caracteristică pentru celulele T din alte organe, ceea ce explică recrutarea T limfocitelor în piele. Acestea produc atât IL-4 și IL-13, inducând izotipul de trecere spre sinteza crescută a IgE, cât și IL-5 din eozinofile, având un rol important în dezvoltarea eozinofiliei și inhibarea apoptozei limfocitare. Th2 activate, eliberând în exces

IL-5 și IL-3, exercită o acțiune stimuloare asupra eozinofilelor, accelerând chemotaxisul acestora în zona inflamată. Eozinofilele activate secretă în exces histamină, producând hiperhistaminemie. Interacțiunile corelative între IL-4 și IL-5 determină caracterul ciclic al inflamației cutanate în DA: în fază acută predomină IL-4 și în cea cronică – IL-5. Eozinofilele au capacitatea de a secreta un set de citokine, ca IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama, TGF-alfa și GM-CSF, ceea ce confirmă rolul important al acestora în perpetuarea reacțiilor alergice de tip atât imediat, cât și întârziat. Pe de altă parte, eozinofilele eliberează proteina bazică majoră și cea eozinofilică cationică, facilitând formarea de radicali liberi ai oxigenului (RLO) și procesele pro-oxidante rezultante. Aceste evenimente inițiază procesul de legare, activare și aderare la endoteliu, urmate de extravazarea celulelor inflamatorii. Atunci când celulele inflamatorii infiltrază țesutul, acestea răspund la gradientii chemotactici stabiliți de citokine și chemokine și joacă un rol important în definirea naturii infiltratului inflamator [2, 3, 8, 13, 15, 20].

În biopiatele investigate la atopici se evidențiază numărul crescut de celule Th2, care exprimă IL-4 și IL-13, dar nu și IFN- γ și mRNA. Inflamația cutanată în DA depinde de celulele Th2 majorate în leziunile cutanate acute, iar în fazele cronice pielea se infiltrează de CLs, macrofagi și eozinofile. În forma „extrinsec” expansiunea limfocitelor Th2 este menținută în DA de către deficitul IL-12 și IFN-gama, comparativ cu nivelul majorat de IL-4, IL-13, IL-5 [3, 8, 13, 15, 17, 20].

Activarea procesului patologic în formă „intrinsec” a DA este determinată de IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, IFN- γ , moleculele de adeziune ICAM-1, VCAM-1, selectine, integrine. Se observă o expresie scăzută a IL-4, IL-5 și IL-13 asociată cu expresia majorată a INF-gama, ceea ce determină sensibilizarea scăzută la alergenii proteici și apărarea antiinfecțioasă înaltă [3, 8, 13, 15, 20].

Așadar, inflamația în DA rezultă din interacțiunile factorilor ereditari și dobândiți ai bolnavului, perturbări ale barierei cutanate, ducând spre activarea imunologică prin invazie antigenică, ulterior având o acțiune inversă, negativă asupra acestei bariere – „*outside-to-inside-to-outside*” [3, 27].

La bolnavii cu DA celulele B produc anticorpi din clasa IgE și IgG4. Aceștia formează complexe imune mici, care nu pot fi eliminate din organismul uman. Sinteza IgE și IgG4, pe de o parte este controlată de IL-2, IL-4 și IL-13, dar, pe de altă parte, sinteza IgE poate fi sporită și de IL-5, IL-6, TNFalfa.

S-a constatat capacitatea supresoare a IL-4 și IL-10 privind sinteza citokinelor de limfocitele Th1. IL-13 fiind un mediator al degranulării mastocitelor, sporește efectul IL-4 în fazele acute de DA [8, 15, 20, 22].

Se știe că nivelul IgE-specifice, deseori, este corelat cu gravitatea DA. Sensibilizarea specifică la bolnavii cu DA „extrinsec” prezintă un *marker* pentru a dezvolta, pe parcursul vieții, alergii la nivelul sistemului respirator. În general, prognosticul la bolnavii cu DA „extrinsec” (cu IgE majorate, alergică) este mai puțin favorabil pe termen lung, comparativ cu DA „intrinsec” [22, 30].

Astăzi, în patologia DA se constată câteva verigi impor-

tante: discordanța limfocitelor TH1/TH2, ceea ce duce la sinteza accelerată IgE în 50-80% din cazuri; activitatea antigen-prezentatoare majorată a CLs; degranularea mastocitelor și bazofilelor, deficitul limfocitelor supresoare periferice și activității limfocitelor NK, chemotaxisul defectat, hipocomplementemia etc [3, 8].

Se denotă, de asemenea, programarea genetică de activitate majorată a CLs în epiderm sub acțiunea IL-4 (aparitia reacțiilor de tip IV în DA); cantitatea crescută pe suprafața CLs de receptori pentru IgE și IgG4; diminuarea acțiunii de control a CLs asupra keratinocitelor cu secreția în exces a IL-1 (lipsa anti-IL-1) și închiderea cercului vicios de suprasolicitare a Th2; îmbibarea pielii cu eozinofile și, corespunzător, majorarea rezistenței la apoptoză [2, 3, 13, 22].

Programul genetic pro-atopic determină o reactivitate imună neadecvată în DA, incluzând cel puțin două tipuri de reacții alergice cu dereglări în sinteza citokinelor: umorale (tip I, pattern Th2) și celulare (tip IV, pattern Th1). În același timp, conform anumitor date, starea de sensibilizare de tip întârziat (tip IV) se constată numai în 10% cazuri [2, 8, 22].

DA reprezintă un proces patologic inflamator bifazic: în stadiul inițial (acut cu eczematare) se evidențiază o reacție imună, inițiată de limfocitele Th2, iar în stadiul de cronicizare (infiltrație, lichenificare) predomină activitatea limfocitelor Th1. CLs migrate în ganglionii limfatici, în funcție de antigenul prezentat, contribuie la diferențierea limfocitelor Th0 (naive) în limfocitele Th1 sau Th2, fiecare având un spectru citokinic specific. Reacția alergică cu implicarea limfocitelor Th1 controlează apoptoza celulară cu ajutorul IL-2, TNF-alfa și IFN-gama, având acțiune antivirală, iar cea cu implicarea limfocitelor Th2, are o acțiune antibacteriană, sporește sinteza anticorpilor asistată de IL4, IL5, IL6, IL9, IL13, IL16, inducând dezvoltarea eozinofiliei și comutarea spre sinteza IgG4 și IgE. Subseturile limfocitelor T (Th1 și Th2) au o acțiune reglatoare reciprocă: IFN-gama și IL-12 secretat de Th1 reprimă proliferarea Th2, iar IL4 și IL10, eliberate de Th2, scad sinteza citokinelor Th1 [2, 3, 8, 13, 15].

Rolul-cheie în schimbul profilului Th2 spre Th1 și expresia crescută de IFN- γ la cronicizarea procesului îl joacă IL-12, IL-18 și GM-CSF, în timp ce schimbarea profilului Th1 spre Th2 la acutizarea procesului este condiționată de IL-10 și IL-16. S-a constatat prevalența IL-1 și IFN-alfa în stadiul acut al DA, pe când IL-6, IL-8 și IFN-gama sunt majorate în stadiul subacut, precum și IL-3 și GM-CSF sunt proeminente în formele cronice de durată [2, 3, 8, 13, 22].

Prevalența răspunsului imun TH2/TH1 este discutată în ultimul timp în contextul „ipotezei igienice” în dependență de starea social-economică a bolnavilor cu DA [30]. Conform datelor unor autori, în țările subdezvoltate patogenia maladiei predomină răspunsul imun TH1 și, invers, în țările dezvoltate – TH2, inflamația cutanată fiind întreținută de spectrul citokinic corespunzător. Teoria citokinelor explică momente importante în patogenia DA [3, 17].

În patogenia DA se includ și dereglări non-imunologice: blocarea beta-adrenergică, tulburări ale secreției mediatorilor, perturbări în metabolismul eicosanoizilor, distonie neurovegetativă etc. Se constată creșterea marcată a histami-

nei în piele și inconstantă în ser, concomitent cu reducerea histaminopexiei. Se observă tulburări în sinteza nucleotidelor ciclice: activarea fosfodiesterazei, degradarea cAMP, instabilitatea membranelor celulare, rezultând eliberarea în exces a histaminei. Aceste tulburări sunt importante, constituind un *marker* precoce de atopie, evidențiat în sângele cordonului ombilical la nou-născuții, proveniți din părinți atopici [2, 3].

Aspecte genetice în dermatita atopică

DA are o etiologie complexă, dar și o predispoziție genetică determinată cu transmitere, probabil, autosomal-dominantă [5].

Fenotipul clinic caracteristic în DA rezultă din terenul genetic de susceptibilitate, mediul ambiant, deficitul funcțional al barierei cutanate și răspunsul imun al organismului. Așadar, atingerea pragului de manifestare clinică a DA se obține la interacțiunea aditivă atât a genelor, cât și a factorilor din mediul ambiant [3, 13].

A fost posibilă determinarea rolului eredității în patogenia DA printr-o varietate de abordări, inclusiv, analizând expresia genetică și celulară, determinarea citokinelor în leziunile cutanate atopice, precum, și prin *knock-out*-ul genelor patologice în modelul trans-genic la șoareci [5].

S-au luat în considerație diverse variante privind modul de transmitere a maladiei: autosomal-dominant, autosomal-dominant cu penetranță incompletă, dominant-incompletă [5, 11]. Pe plan genetic natura familială a DA este astăzi bine stabilită. Antecedente atopice familiale (astm, rinită alergică, conjunctivită alergică etc.) s-au constatat în 60-80% din cazuri, prognosticul fiind mult mai sever în cazurile când ambii părinți fac atopie. Studiile au demonstrat predispunerea genetică pentru patologia atopică moștenită din partea tatălui fiind de 33%, iar din partea mamei – de 45% [3]. Riscul moștenirii atopiei la copii constituie 0-20% în lipsa atopiei la părinți, 30-50% în cazul atopiei la unul din părinți și de 60-100% în cazul ambilor părinți atopici. La majoritatea probanzilor s-a evidențiat majorarea IgE, ceea ce confirmă terenul genetic al răspunsului imun mediat de IgE [5]. S-a constatat concordanța semnelor atopice la gemenii univitelini în 77% și la cei bivitelini în 15% cazuri [5].

Autorii [16, 23] constată complexitatea genetică a maladiei. În prezent sunt cunoscute mai mult de 20 de gene care determină predispoziția ereditară a DA [3, 11, 23]. Genele pro-atopie sunt localizate pe cromozomii 2, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14 și 16, fiind împărțite condiționat în felul următor: gene responsabile pentru predispoziție în general la atopie; gene care influențează asupra răspunsului imun mediat de IgE; gene care influențează hiperactivitatea bronșică non-atopică; gene care determină inflamația fără implicarea IgE [5, 11, 23].

Așadar, transmiterea DA este determinată de un set de gene. Sunt relatate 18 locusuri în genom, prezentând așa numitele gene ale atopiei. Genele specifice pentru DA sunt cele care codează descoperirea antigenului, sinteza Th2-citokinelor, chemokinelor și receptorilor acestora (ADAM33, 5q, 16q, 12q15-24.1, 14q ș. a.), activitatea mediatorilor proinflamatori mediați de Th2. S-a constatat asocierea DA cu gena himazei mastocitare pe locusul 4q11.2 [5, 11, 23].

Genă situată pe cromozomul 11q13 codifică receptorii

pentru IgE, participă la sinteza citokinelor, proteinelor HLA și receptorilor pentru IgE cu afinitate înaltă (FcεRIβ). Gena pentru FcεRIβ determină sinteza ambelor proteine, având o funcție concurentă. Una dintre ele reprezintă o formă clasică – lanțul FcεRIβ, iar alta este o variantă deformată (βT), care previne expresia superficială a FcεRI, înglobând maturizarea lanțului FcεRIα. Gena care codează lanțul-γ al receptorului IgE (FcεRIγ) este situată pe cromozomul 1q23. Expresia majorată a FcεRI este corelată cu severitatea maladiei, asigurând prezentarea cantităților minimale ale antigenului și interacțiunile cu limfocitele T. Insuficiența răspunsului imun la atopici este determinată de variante diverse ale structurii superficiale proprii (TLR-toll-like-receptors), cauza fiind schimbările în regiunea genei corespunzătoare [3].

Conform datelor unor autori, în DA se observă un defect genic în mecanismul comutării directe a celulelor B spre sinteza IgE, al hiperproducerii citokinelor și receptorilor pentru acestea, chemoatractantelor, prostaglandinelor, celulelor reglatoare [15, 16, 23, 26].

Transmiterea semnalului de către celulele antigen-prezentatoare dendritice spre limfocitele T asigură procesarea și prezentarea antigenului cu ajutorul moleculelor costimulatoare speciale. Transformarea antigenului în stare imunogenă se determină prin capacitatea de cuplare în citoplasmă a celulelor antigen-prezentatoare cu moleculele HLA clasa II. În fine, se formează complexul imunogen (peptid+molecula din clasa II). Activarea celulelor imunocompetente necesită un semnal suplimentar, costimulator, formându-se prin interacțiunea moleculei CD₂₈ pe limfocitele T și liganzii CD₈₀/D₈₆ pe celulele antigen-prezentatoare. Conform unor studii, gena situată pe cromozomul 3q21 codifică moleculele costimulatoare CD-80 (B7-1) și CD-86 (B7-2) [5, 11, 14, 16, 23].

Un rol important îl joacă gena pentru IL-4 și IL-13, localizându-se cu alte molecule biologice active în așa numitul “claster al genei IL-4” [10, 11, 16]. S-a determinat poziția IL-4 și IL-13 pe locusul 5q, iar pentru receptorii acestora – pe cromozomii 16 și 10. Analiza cuplării de locusul genic a demonstrat rolul principal în DA al genei IL-13, localizată pe cromozomul 5q31-33. IL-13 reprezintă un factor de creștere a limfocitelor B, accelerează sinteza IgE, facilitând expresia moleculelor de adeziune și micșorând sinteza IFN-γ de către limfocitele Th1 activate. Cromozomul 5q31-33 conține un grup de gene pentru citokinele IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF care sunt exprimate de Th2 [3, 5, 10, 11, 16, 18, 23].

Sinteza IFN-γ se codează de 2 gene situate pe locusul 10 și 12. IFN-γ stimulează expresia HLA și inhibă activitatea Th2. Pe cromozomii 12q14-q24-33 se situează gene ale INF-γ și SCF (SCF – o citokină care stimulează creșterea mastocitelor) [10].

S-a stabilit conexiunea pe locusul 16 dintre polimorfismul α-receptorului IL-4 și expresia atopiei. Mutația acestuia duce la o expresie majorată (*upregulation*) a chemokinelor – CC, depistate la majoritatea pacienților cu DA, având o acțiune de chemoatracție pentru monocite și limfocitele T. S-au prezentat date privind rolul moleculelor de adeziune în patogenia DA, gena VCAM-1 fiind cartată pe 1p32-p31. Pe 17qll.2 se constată o mutație funcțională a *promouter*-ului proximal al genei

RANTES, secretată de limfocitele T, asigurând activitatea lor. Prin mutație se majorează expresia chemokinelor la pacienții cu DA. Sunt relatate datele despre existența unui grup comun de gene pentru DA și astm bronșic pe 5q31–33 și 13q12–14. Diversitatea genelor specifice influențează dezvoltarea sensibilizării la atopici, în același timp, alte alterații genice pot duce la desfășurarea astmului bronșic și DA. Acest fapt sugerează lipsa unui genotip unic, asociind toate procesele alergice [3, 5, 11, 23, 26].

De asemenea, există o specificitate etnică pentru determinarea atopiei: cromozomul 2q33 este caracteristic pentru America Latină, llq – pentru afro-americani, 20p13 – pentru europeni, nord-americani și englezi [3, 5].

S-a demonstrat asocierea mutațiilor în gena Filaggrin în DA [3, 14]. Xeroza, caracteristică pentru pacienții cu DA, este cauzată de mutații în gena care controlează sinteza genei Filaggrin (*FLG*), situată pe locusul 1q21.3 [13]. Cele mai multe dintre studiile respective au inclus pacienții atopici cu nivelul crescut al IgE (forma “extrinsec”).

Un deficit de cunoștințe se constată în formele “intrinsec” ale DA pentru identificarea genelor corespunzătoare [13]. Examinând exudatul cutanat la pacienții cu DA “intrinsec” în stadiul de remisiune, s-a constatat majorarea IL-4 și IL-17 la nivelul genei Filaggrin, comparativ cu pacienții fără mutații, ceea ce explică un nivel mai înalt al procesului inflamator alergic rezidual în piele [14].

O privire de ansamblu permite listarea unor complexe de cromozomi și gene-candidați (tab. 1) pentru DA:

Tabelul 1

Locusuri pentru maladii atopice
(Summary of Linkage Studies for Atopic Dermatitis
(James A. MacLean et al., 2001)

| Marker | Localizare | Genă-candidat | Cromozom |
|----------|---------------|--|----------|
| D2S2298 | 2q2pter-2qt | | 2 |
| IRF1 | 5q23-q31 | Factorul de reglare a IF-ui | 5 |
| IL9 | 5q22-q32 | IL- 9 | 5 |
| CSF-1R | 5q33.2-q33.3 | Receptori pentru CSF | 5 |
| D6S291 | 6p21.3-6p21.2 | HLA | 6 |
| FCεR1β | 11q12-q13 | Receptori pentru IgE cu afinitate înaltă | 11 |
| FGF3 | 11q13.3 | Factorul de creștere a fibroblastelor | 11 |
| D12S1644 | 12q13 STAT6 | (kinază celulară) | 12 |
| IFNG | 12q24.1 | IF-ul | 12 |
| IGF1 | 12q22-q23 | Factorul de creștere a insulin-like | 12 |
| PLA2G1B | 12q23-qter | Fosfolipaza A2 | 12 |
| IL-4R | 16p12.1 | Receptorul pentru IL-4 | 16 |

În acest context, prezintă un interes deosebit gena candidată HLA. De menționat, că primul pas în dezvoltarea reacției alergice este stadiul de sensibilizare, când primul contact cu alergenul duce la prezentarea fragmentelor antigenice procesate, legate de moleculele HLA – parte a complexului major de histocompatibilitate (MHC). Sistemul HLA reprezintă un set de gene, asigurând un control al răspunsului imun și interacțiunii celulare corespunzătoare.

Vorbind despre aspectul istoric, MHC la om s-a descoperit inițial la leucocite, deaceia se definește ca și antigene leucocitare umane (**Human Leucocyte Antigen – HLA**). Sunt cunoscute trei clase de molecule HLA:

- clasa I (A, B, și C), polimeri mici (aproximativ 9 aminoacizi în lungime), se prezintă în interiorul celulei, având capacitatea de a lega antigenii proteici endogeni și de a-i prezenta spre limfocitele T CD8 (citotoxice);
- clasa II (DP, DM, DOA, DOB, DQ și DR), antigenii fiind în exteriorul celulei, de asemenea, au
- funcția de a cupla peptide, dar exogene, prezentându-le spre limfocitele T CD4 (limfocite T-helper), favorizând și multiplicarea celulelor T-helper, precum și sinteza accelerată a anticorpilor de celule B. Sunt prezente numai pe celulele prezentatoare de antigen: CLs, macrofage, celule dendritice, limfocite B;
- clasa III, codifică componente ale sistemului complementului.

Există zeci de variante HLA de fiecare tip, notate cu litera corespunzătoare, tipul și numărul alelei (ex. HLA A3, A66, B7, B27, C3, C9, DR3, DR4 etc.). Fiecare om are pe suprafața celulelor sale 2 tipuri distincte de molecule HLA de tip A, 2 – de tip B, 2 – de tip C și 2 – de tip DR, una fiind moștenită de la mamă și alta de la tată. Astfel, există foarte multe posibilități de combinație a diferitelor tipuri de HLA, ceea ce face ca fiecare om să aibă, practic, o combinație HLA distinctă. Datorită recunoașterii HLA de către limfocitele T citotoxice, aceste molecule determină toleranța sau rejețul grefelor. Cu cât combinația de HLA este mai asemănătoare între donor și recipient, șansa de supraviețuire a grefei este mai mare. Determinarea combinației de molecule HLA și identificarea unui donor compatibil este esențială pentru efectuarea unui transplant reușit (mai ales transplantul de rinichi, măduvă) [26, 27].

Așadar, sistemul HLA se referă la genomul răspunsului imun (IR) de tip puternic sau slab pentru alergeni anumiți, în dependență de capacitatea peptidelor imunodominante a alergenilor de a interacționa cu centrele peptid-ligande ale individului. Interacțiunea peptidelor HLA cu TCR (*T-cell receptor*) cu mare afinitate formează răspunsul de tip Th1, iar cu afinitate mică – răspunsul Th2. Sunt importante și structurile superficiale ale celulelor prezentatoare și ale citokinelor. Limfocitele T cutanate au o activitate superioară cu un suport de antigeni liganzi HLA-DR și Fc [18, 26, 27].

Se consideră că predispunerea de a forma un fenotip atopic este determinată de alelele “marker” HLA [26, 27]. Deci, anumite haplotipuri HLA clasa II sunt predictorii ai maladiilor atopice [26].

Mecanismele imunogenetice responsabile pentru nivelul crescut de IgE la atopici pot fi sau nu antigen-specifice. În prima variantă au o importanță deosebită genele din clasa HLA-D, iar în a doua este implicat preponderent mecanismul reglator general al răspunsului imun IgE. Datele existente sugerează participarea mecanismelor genetice în răspunsul imun, cuplat de markerul HLA în patologia DA [5, 26, 27].

În pofida anumitor particularități populaționale a fost semnalată asocierea manifestărilor atopice cu sistemul HLA [6, 18, 26, 27], alții constată insuficiența acestei corelări [5, 27].

În prezent, se știe că controlul sintezei IgE-specifici este realizat de genele clasice pentru răspunsul imun, care sunt cuplate cu HLA. Predispoziția ereditară în DA se confirmă printr-o frecvență înaltă a asocierilor antigenelor HLA – A3, A9, B12, B40. De asemenea, au fost descoperite corelații semnificative ale expresiei DA cu antigene HLA A24, -B5, -B9, -B12 și -B27 [27].

S-a constatat asocierea antigenelor HLA A1, B17, B18, DR și combinația lor – B17-B18, B17-B40, A1-B35, A11-B18, A19-B17 pentru formele grave ale DA la copiii de până la 5 ani. Rezultatele acestea au o importanță deosebită pentru a prognoza evoluția bolii în stadiile precece și planificarea conduitei terapeutice individuale. Prezența antigenelor HLA susnumite și combinarea lor majorează riscul dezvoltării DA de 2,51-7,89 ori. Conform datelor altor autori, evoluția gravă se constată la pacienții cu haplotipuri A2/DR3 și B7/DR3, iar evoluția ușoară este corelată cu haplotipurile A3/DR2 și B7/DR2 [26, 27].

A.M. Bowcock și O.C.M. Cookson (2004) constată la pacienții cu DA din Suedia și Germania conexiunea maladiei cu regiunile cromozomale 1q, 3q, 5q, 16q dar, în același timp, conexiunea cu regiunea HLA (cromozomul 6) nu a fost stabilită.

S-au studiat antigenele HLA într-o familie cu DA, constatând la toți membrii familiei cu DA haplotipuri A2, Bw35, Cw4, demonstrând că HLA Bw35 are o frecvență crescută în DA [21]. J. Gao ș. a. (2003), studiind asocierile HLA în DA și astm bronșic, relevă implicarea HLA-DQA1 și HLA-DQB1 la populația chineză. Studiile efectuate în populația din Spania au constatat la pacienții cu DA asocieri semnificative cu alelele HLA-DRB1 [26, 27].

Prezintă interes studiile [27], care depistează factorii de risc pentru dezvoltarea DA în populația din Siberia și anume: prezența unui genotip AA în zona promotor a genei TNFA G-308A, asociată cu sinteza accelerată a acestei citokine; prezența alelei T și genotipului TT în poziția polimorfă C-590T a genei IL-4; prezența alelei T și genotipului TT în porțiune polimorfă C-703T a genei IL-5; prezența genotipului DRB1*04-DQB1*0302 și DRB1*15-DQA1*0103-DQB1*0602-8 a genelor complexului HLA. În același timp, rolul protector în dezvoltarea DA a fost demonstrat pentru: genotipul AG în zona promotor a genei TNFA G-308A; prezența alelei C și genotipului CC în porțiunea polimorfă C-590T a genei IL4; prezența alelei C și genotipului CC în porțiunea polimorfă C-703T a genei IL-5; tipuri de gene DRB1*15-DQA1*0102 și DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602-8 a genelor complexului HLA. O evoluție îndelungată și severă a DA este asociată

cu prezența în genom a alelei G și genotipului GG în zona promotor a genei TNFA G-308A, asociat cu sinteza redusă a acestei citokine; prezența genotipului TT în porțiunea polimorfă C-703T a genei IL-5 și antigenelor HLA A9, DR3, A2-DR3 și B7-DR5. La pacienții cu DA s-a constatat prezența conexiunilor non-echivalente ale alelelor genei TNFA în poziția G-308A cu alelele genelor HLA DRB1, DQA1 și DQB1, situate pe cromozomul 6q, alelele DRB1*13-rM-308G, și DQA1*01'01-TNFA-308, ceea ce nu este caracteristic pentru persoanele sănătoase.

Așadar, studiile privind asocierea antigenelor HLA în DA sunt controversate și insuficiente și sunt cauzate, probabil, de variațiile populaționale ale antigenelor [26, 27].

Determinismul genetic al DA rămâne a fi stabilit în studii complexe de identificare a locusurilor genetice esențiale pentru DA.

Concluzii

Studierea maladiilor multifactoriale, inclusiv a DA, necesită o abordare holistică a particularităților clinico-evolutive, imuno-genetice, sistemul HLA constituind un compartiment important în fenotipizarea DA. Diferențierea indicilor constatați în formele «extrinsec» și «intrinsec» ale DA pot fi utilizate ca screening pentru determinarea factorilor de risc și a prognosticului maladiei, având o valoare practică în medicina pediatrică și de familie.

References

- Johansson SG, Hourihane OB, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-824.
- Bețiu M. Eczema: oxidarea peroxidică a lipidelor, sistemul antioxidant și activitatea enzimelor lizozomale; corecția terapeutică [Eczema: lipid peroxidation, antioxidant treatment and lysosomal activity; therapeutic correction]. Doctoral thesis in Medical Sciences. Chișinău, 2002;173.
- Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-1494.
- Cock AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*. 1923;8:163.
- Cookson W, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:383-387.
- Gao J, Lin JY, Qiu C, et al. Association between HLA-DQA1, DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(7):1078-82.
- Gell PG, Coombs RR, Lachmann PJ. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1975;762.
- Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;112(Supplement 6) (Online).
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stokholm)*. 1980;92(Suppl):44-47.
- He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun*. 2003;4:385-389.
- James A, MacLean MD, Frank J, et al. The Genetics of Atopy and Atopic Eczema. *Arch Dermatol*. 2001;137(11):1474-1476.
- Lehtonen EP, Holmberg-Marttila D, Kaila M. Cumulative prevalence of atopic eczema and related skin symptoms in a well-baby clinic: a retrospective cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2003;14(5):405-40.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003;361:151-160.
- Palmer CN, Ismail T, Lee SP, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):64-68.
- Pastore S, Mascia F, Guistizieri ML, et al. Pathogenetic mechanisms atopic dermatitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2000;48:497-504.
- Reich K, Westphal G, Konig IR, et al. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol*. 2003;148(6):1237-1241.
- Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004;112:352-363.
- Saeki H, Kuwata S, Nakagawa H, et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1994;94(3):575-583.
- Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD [Index Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis]. *Dermatology*. 1993;186:23-32.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56:841-849.
- Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2002;22:1-24.
- Spergel JM, Pollfir AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J. Allergy Immunol*. 2003;11(suppl):118-127.
- Steinke JW, Borish L, Rosenwasser LI. Genetics of hypersensitivity. *J. Allergy. Clin. Immunol*. 2003;111:495-501.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:25-1232.
- Atopic dermatitis: Guide for Physicians. Ed. by Korotkii NG. Tveri, 2003;238.
- Galanina AV. Immunogenetic parameters change clinical and laboratory parameters and their correction in atopic dermatitis in infants. PhD paper work. Sciences. Kirov, 2008;202.
- Carpova AV. Concerning analysis allele polymorphism of cytokine genes TNFA, IL-4, IL-5 and HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 in different clinical variants of atopic dermatitis. Synopsis. PhD paper work. Novosibirsk, 2009;116.
- Maximova IuV. Pathogenetic features and Organizational Structure hereditary diseases in Novosibirsk region: Doctor Sciences. Novosibirsk, 2011;245.
- Russian National consensus document about atopic dermatitis. Ed. by P.M. Khaitov, A.A. Kubanova. Moscow, 2002;192.
- Tsoraeva ZA. Impairment of local and systemic immunity in children with atopic dermatitis and improvement of treatment strategy. PhD paper work. Vladikavkaz, 2007;140.

