

Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck)

О.Б. Тамразова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>, anait_tamrazova@mail.ru

Е.А. Глухова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

А.В. Тамразова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

² Российский университет дружбы народов; 115419, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

Резюме

Дерматит головы и шеи, также известный как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), является одним из характерных проявлений атопического дерматита (АтД) у подростков и молодых людей. Основу патогенетических механизмов данного состояния составляют нарушение барьерной функции эпидермиса, патологические иммунные реакции кожи, прямое повреждающее действие малассезиальной флоры посредством синтеза факторов вирулентности и опосредованное за счет поддержания иммунных воспалительных реакций, а также присоединения вторичной бактериальной флоры в результате расчесов. Отличительной особенностью высыпаний HNAD является акцент на себорейные зоны (лицо, передняя поверхность шеи, на груди – зона декольте), сильный зуд, длительное течение, обострение при повышенном потоотделении. Определенную роль в развитии заболевания, по всей видимости, могут играть грибы рода *Malassezia*. Хотя они считаются представителями нормального микробиома кожи, у пациентов с малассезиальной флорой было отмечено значительное усиление тяжести атопического дерматита, что стало поводом для появления теорий, посвященных роли *Malassezia spp.* в качестве провокатора заболевания. Атопический дерматит также может развиваться как побочное явление при использовании таргетной терапии блокаторами ИЛ4/13, что на сегодня объясняют сдвигом иммунного ответа в сторону Th-17-опосредованной реакции. Сочетание одновременно инфекционного и иммуноопосредованного поражения при HNAD обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии, в частности применение наружных комбинированных препаратов в качестве первой линии терапии. Терапия топическими глюкокортикостероидами (тГКС) направлена на подавление ответственных за воспаление иммунных реакций в коже, противогрибковая терапия необходима с целью подавления активности малассезиальной флоры и, наконец, присоединение вторичной бактериальной инфекции требует назначения топических антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: атопический дерматит, глюкокортикостероиды, биологическая терапия, *Malassezia spp.*, антибактериальные препараты

Для цитирования: Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В. Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck). *Медицинский совет.* 2022;16(13):47–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-47-53>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the course of atopic dermatitis with facial and neck lesions (head and neck)

Olga B. Tamrazova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniia A. Glukhova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>, evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Anait V. Tamrazova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

¹ Bashlyaeva City Children’s Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

² Peoples’ Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115446, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia

Abstract

Dermatitis of head and neck, also known as “head-and-neck dermatitis” (HNAD), is one of the specific manifestations of atopic dermatitis (AD) in adolescents and young adults. The epidermal barrier dysfunction, skin pathological immune responses, a direct damaging effect of the malassezial flora through the synthesis of virulence factors and mediated by maintaining immune inflammatory responses, as well as the attachment of secondary bacterial flora caused by scratching form the basis of pathogenetic mechanisms of this condition. The properties that define the HNAD rash is a focus on the seborrheic areas (a face, front surface

of the neck, décolleté on the chest), severe itching, prolonged course, exacerbation characterized by excessive sweating. It appears that fungi of the genus *Malassezia* can play a role in the development of the disease. While they are considered to be part of the normal skin microbiome, a significant increase in the severity of atopic dermatitis was observed in patients with Malassezian flora, which was the reason for the theories devoted to the role of *Malassezia spp.* as a trigger of the disease. Atopic dermatitis can also develop as a side effect of using targeted therapy with IL4/13 blockers, which is explained at the present day by a shift of the immune response towards a Th-17-mediated reaction. The combination of both infectious and immune-mediated lesions in HNAD determines the necessity of an integrated approach to the therapy, in particular the use of topical combination drugs as the first-line therapy. The topical glucocorticosteroid (TGCS) therapy is aimed at suppressing the immune reactions that are responsible for inflammation in the skin, antifungal therapy is required to suppress the activity of the malassezian flora, and, finally, a secondary bacterial infection requires the prescription of topical antibacterial drugs.

Keywords: atopic dermatitis, glucocorticosteroids, biological therapy, *Malassezia spp.*, antibacterial drugs

For citation: Tamrazova O.B., Glukhova E.A., Tamrazova A.V. Features of the course of atopic dermatitis with facial and neck lesions (head and neck). *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(13):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-13-47-53>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – наследственно обусловленное аллергическое заболевание кожи с хроническим рецидивирующим течением и определенной эволютивной динамикой [1]. Распространенность АтД среди детей составляет от 10 до 25%, у взрослых – от 1 до 3%, пик манифестации заболевания приходится на возраст от 3 до 6 мес., практически 90% на первом году жизни [2].

Современные концепции АтД представляют мультифакториальное происхождение заболевания: сочетание генетической предрасположенности и провоцирующих факторов [3]. Для АтД характерен широкий спектр клинических проявлений, представленных в виде возрастной динамики, «малых признаков» J.M. Hanifin и G. Rajka, а также многочисленных осложнений, сопровождающих данный дерматоз [4].

Так, в 1983 г. O. Clemmensen и N. Hjørth была опубликована работа, посвященная ассоциации между АтД и грибами рода *Malassezia*: исследователи обнаружили, что применение кетоконазола у подростков с АтД, сопровождающимся эритемой лица и шеи, демонстрирует положительный эффект [5]. Данное открытие положило начало исследованиям роли грибов, которые, наряду с уже известной бактериальной (*S. aureus*) и вирусной (*Herpes simplex*) инфекцией, провоцируют развитие вторичного инфицирования у пациентов с АтД, а также выделило специфическое поражение лица и шеи в отдельный фенотип данного заболевания [6].

Дерматит головы и шеи, также известный как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), является одним из осложнений и характерных проявлений АтД у подростков и молодых людей, которое ассоциировано с грибами рода *Malassezia* [7]. Клинически данный дерматит проявляется очагами эритемы, локализующимися на лбу, веках, перiorальной области и шее, а также верхней трети груди

и спины. В тяжелых случаях воспалительные проявления при HNAD могут проявляться на всем лице [7]. Наиболее часто HNAD в практике приходится дифференцировать от проявлений себорейного дерматита, в этиологии которого доминирующую роль играют также грибы рода *Malassezia*. Для себорейного дерматита характерны поражения волосистой части головы, бровей, носогубных складок и слуховых проходов, однако при СД отсутствует диффузная эритема всего лица с переходом на шею [8, 9]. Особенностью течения дерматита является его персистирующий характер и резистентность к терапии топическими КС [8]. Не менее важным является тот факт, что данный дерматит в некоторых случаях может осложнять терапию АтД генно-инженерными препаратами [10].

В данной статье будет разобрана патогенетическая причина развития дерматита и предложены методы терапии.

РОЛЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Первой линией защиты кожи является целостность кожного барьера, которая препятствует проникновению в организм раздражителей и аллергенов и нивелирует негативное воздействие физических факторов внешней среды, предотвращает чрезмерную потерю воды и предотвращает колонизацию поверхности кожи патогенными микроорганизмами [11].

Целостность и нормальное функционирование эпидермального барьера обеспечивается корнеоцитами и формирующимися в результате их нормальной дифференцировки роговыми чешуйками, компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ), церамидами, холестерином и жирными кислотами в составе эпидермального липидного матрикса. НУФ состоит из ионов, мочевины, свободных аминокислот, в основном из пиро-

глутаминовой кислоты и пирролидон-карбоновой кислоты, которые образуются в результате распада структурного белка филаггрина [12]. Основной функцией НУФ является связывание воды в эпидермисе, что препятствует трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ) [13]. Также компоненты НУФ способствуют поддержанию слабощелочной реакции поверхности кожи, оказывают фотопротективное действие, стимулируют нормальную дифференцировку кератиноцитов и выработку антимикробных пептидов [13]. У пациентов с АтД, у которых отмечается мутация гена, кодирующего филаггрин, именно снижение НУФ приводит к повышению ТЭПВ и деструкции эпидермального барьера [14].

Немаловажным являются и иммунные нарушения в коже пациентов с АтД, которые проявляются в повышении уровня IgE и приводят к изменениям в профиле цитокинов, выделяемых субпопуляциями Th1- и Th2-лимфоцитами [15]. Уменьшение доли Th1-лимфоцитов приводит к снижению активности естественных киллеров и снижению циркулирующих Т-лимфоцитов [16]. Данные изменения являются предрасполагающими факторами для развития вторичного инфицирования и образования патологического иммунного ответа на микробные агенты.

РОЛЬ ГРИБОВ РОДА *MALASSEZIA* В ПОВРЕЖДЕНИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* являются представителями нормального микробиома кожи и согласно данным анализа локусов – самыми распространенными представителями грибов на теле [17, 18]. Ареал распространения малассезии локализуется в себорейных зонах, т. е. на голове, шее, верхней трети грудной клетки и спины [19].

Однако в отличие от других вторичных инфекций, у пациентов с малассезиальной флорой было отмечено значительное усиление тяжести атопического дерматита, что стало поводом для появления концепций, посвященных роли *Malassezia spp.* в качестве аллергена [20]. M. Glatz et al. выявили значительную корреляцию между интенсивностью АтД и наличием специфических IgE к *Malassezia spp.* у взрослых и отсутствие подобной корреляции у детей [21]. Низкая распространенность специфических IgE у детей могла быть связана с различиями в условиях среды для малассезиальной флоры. Степень выработки кожного сала, являющегося оптимальной средой для колонизации большинства видов *Malassezia*, у детей с 1 года до 8–9 лет крайне низкая [22]. Гиперплазия сальных желез начинается в период адренархе, достигает максимума во время полового созревания, а затем остается стабильной вплоть до 50-летнего возраста [22]. Данные физиологические особенности работы сальных желез создают предпосылки к тому, что начиная с подросткового возраста триггерами и значимыми этиологическими факторами обострения АтД, помимо алиментарных раздражителей, золотистого стафилококка, негативного воздействия

метеофакторов и аэроаллергенов, может служить и грибковая малассезиальная инфекция. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что *Malassezia spp.* активнее высвобождает аллергены в среде с pH 6,0, которая характерна для атопичной кожи, при наличии снижения синтеза белка филаггрина, чем в более кислой среде с pH 5,5, наблюдаемой у здоровых людей [23].

Влияние грибов рода *Malassezia* на обострение АтД реализуется в первую очередь посредством выработки факторов вирулентности, напрямую повреждающих эпидермальный барьер, а также развитием иммунных реакций. Дрожжеподобные грибы во время колонизации кожи продуцируют низкие уровни фосфолипаз и липаз, однако с увеличением контаминации малассезиальной флорой активность данных ферментов становится очень высокой и приводит к расщеплению сложноэфирной связи в молекуле фосфоглицерида – основного липидного компонента мембран клетки [24].

Реакции между *Malassezia spp.* и кожей пациентов с АтД, которые поддерживают и потенцируют воспалительные реакции в организме человека, до сих пор остаются не до конца изученными, однако на сегодняшний день предполагается два возможных патогенетических механизма. Первый путь реализуется за счет поврежденного эпидермального барьера, который облегчает физическую «встречу» грибов *Malassezia spp.* и кератиноцитов, клеток Лангерганса, дендритных клеток, естественных киллеров и фибробластов [25]. Второй путь может быть реализован опосредованно за счет иммуногенности белков дрожжеподобных грибов, которые расположены на внешней клеточной стенке *Malassezia* и вызывают каскад воспалительных реакций посредством активации тучными и дендритными клетками TNF-альфа, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12 [26].

Важной особенностью в развитии аллергического воспаления является тот факт, что аллерген *Malassezia spp.* – Mala s 13 – это тиоредоксин, белок, присутствующий во всех организмах от архей до человека [27]. CD4 + Т-лимфоциты, реагирующие на тиоредоксин дрожжеподобного гриба, создают перекрестную реакцию с человеческим белком, что приводит к возникновению воспалительной реакции не только по отношению к *Malassezia*, но и к структурам кератиноцитов человека, что выражается в обострении АтД [27]. Обострение HNAD всегда сопровождается выраженным зудом, что приводит к эксфолиациям и впоследствии к присоединению грибковой инфекции и патогенной бактериальной флоры.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления HNAD имеют свои характерные черты:

- высыпания наиболее выражены у пациентов на лице и шее
- отмечаются у подростков и молодых людей
- характерен сильный зуд; важнейшим провоцирующим фактором является физическая нагрузка и сопутствующий ей гипергидроз
- длительное течение заболевания.

Высыпания у пациентов с HNAD характеризуются розовыми, эритематозно-сквамозными сливными очагами, в складках передней поверхности шеи нередко отмечается лихенификация («малый» критерий постановки диагноза АтД по J.M. Hanifin и G. Rajka – «складчатость

- **Рисунок 1.** Очаги осложненного атопического дерматита (локализация – шея, подбородок)
- **Figure 1.** Lesions of complicated atopic dermatitis (localized in the neck, chin)



- **Рисунок 2.** Атопический дерматит (локализация – грудь)
- **Figure 2.** Atopic dermatitis (localized in the chest)



- **Рисунок 3.** Симптом грязной шеи при длительном течении атопического дерматита у подростка
- **Figure 3.** A dirty neck symptom during a prolonged course of atopic dermatitis in a teenager



передней поверхности шеи»). Отличительной особенностью высыпаний является акцент на себорейные зоны: лицо, передняя поверхность шеи, на груди – зона декольте. При распространенных формах HNAD высыпания захватывают также и заднюю поверхность шеи, и верхнюю треть спины. На лице очаги более выражены в области лба, носогубного треугольника, периорбитально. Однако нередко границы эритематозных очагов бывают размыты. Часто встречаемым признаком HNAD являются наличие у пациентов инфраорбитальных складок Денье – Моргана и нередко симптома псевдо-Хертоге, которые, в свою очередь, свидетельствуют о наличии атопического блефарита и сенсибилизации к аэроаллергенам. На шее у пациентов с HNAD отмечаются эритематозные, слабоинфильтрированные очаги с незначительным шелушением на поверхности. При присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне эритемы появляются округлые очаги, покрытые серозно-гнойными корочками (рис. 1).

Высыпания на шее переходят на грудь и, как правило, четко очерчены: формируют своеобразный «воротник» (рис. 2).

При обострении HNAD очаги на шее характеризуются ярко-розовым цветом, при подостром течении приобретают кирпично-красный оттенок, а при хроническом течении – характерный буроватый цвет. При длительном неконтролируемом течении HNAD у взрослых пациентов в области шеи со временем развивается лихенификация, рубцовая атрофия и дисхромия (симптом «грязной шеи») синюшно-фиолетового оттенка, напоминающая пойкилодермию (рис. 3).

Данные проявления сохраняются очень длительно даже при отсутствии обострений в зрелом возрасте.

Наиболее часто обострения HNAD наблюдаются у подростков и лиц молодого возраста после занятий спортом и воздействия стрессовых факторов, сопровождающихся повышением потоотделения. Гипергидроз способствует активизации грибковой флоры и обострению АтД. К триггерам также можно отнести и ношение одежды (водлазок, шарфов, воротников) из синтетических материалов или произведенных с использованием грубых волокон (мохера, льна, меха и т. д.), которые, помимо механического раздражения кожи, способствуют активизации эккринных потовых желез. Первым симптомом обострения HNAD после воздействия раздражающих факторов является интенсивный зуд, а следом за ним появляется разлитая эритема. После прекращения воздействия раздражающего фактора зуд сохраняется очень долго, приводит к расчесам, формированию очагов вторичной инфекции, геморрагических корочек, дисхромии и рубцам.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОДАЛЬНОСТИ

Грибы рода *Malassezia* играют важную роль в обострении АтД у подростков и взрослых, что представляет определенные трудности при терапии. И главное, если профилактикой развития известных нам бактериальных

● **Рисунок 4.** Эритематозные высыпания на лице на фоне терапии анти-ИЛ-4/13

● **Figure 4.** Erythematous rashes on the face while taking anti-IL-4/13 therapy



● **Рисунок 5.** Аллергические высыпания с присоединением вторичной бактериальной инфекции у подростка (до терапии препаратом Тридерм)

● **Figure 5.** Allergic rashes with attachment of a secondary bacterial infection in a teenager (before Triderm therapy)



и вирусных инфекций при АтД является эффективная и адекватная терапия, то в случае с дрожжеподобными грибами это не всегда так. Генно-инженерная биологическая терапия на сегодняшний день считается последним достижением науки в терапии АтД и демонстрирует действительно впечатляющие результаты при лечении тяжелых форм дерматоза [28]. Однако, согласно данным последних лет, достаточный опыт применения анти-ИЛ-4/13 позволил выявить такое побочное явление, как эритема лица и шеи, несмотря на то что в третьей фазе клинических испытаний дупилумаба не сообщалось о подобном побочном эффекте. Исследования 2020 г. также подтверждают появление эритематозных высыпаний на лице у подростков с частотой до 10% [10].

В исследовании S. Muzumdar et al. сообщалось, что осложнения малассезиальной флорой наблюдались у 17% пациентов до 10 лет, у 27% в возрасте 11–15 лет и в 43% случаев у пациентов 16–18 лет [29]. В нашей клинической практике мы тоже сталкивались с подобным осложнением биологической терапии (рис. 4).

Механизм подобного осложнения остается на данный момент неясным, однако в экспериментах, проведенных на мышах, было обнаружено, что *Malassezia* вызывают воспалительную реакцию через Т-хелперы 17-го типа, те, в свою очередь, активируют IL-17 (подобный путь наблюдается при псориазе) [30]. Предполагается, что дупилумаб посредством блокировки рецептора IL-4а и сигнального пути Th2 сдвигает иммунный ответ в сторону Th-17-опосредованной реакции, тем самым вызывая дальнейшее развитие воспаления, индуцированного грибами рода *Malassezia* [30, 31].

Сложный патогенез HNAD обуславливает необходимость комплексного подхода к терапии данного состояния. Как и при любой форме АтД, особое место здесь занимает активная противовоспалительная терапия тГКС, направленная на подавление иммунных реакций в коже, в результате чего купируются зуд, эритематозные явления и инфильтрация. Противогрибковая терапия необходима с целью подавления активности малассезиальной флоры, центрального звена особой клинической формы АтД – HNAD. Расчески приводят к присоединению вторичной бактериальной инфекции, что требует назначения топических антибактериальных препаратов (рис. 5).

Необходимость многокомпонентной терапии обуславливает применение препарата тройного действия Тридерм, содержащего сильный тГКС бетаметазон, антибиотик гентамицин и антимикотик клотримазол в качестве терапии первой линии. Возможность одномоментного нанесения комбинации активных молекул не только приводит к быстрому положительному результату, но и значительно повышает комплаентность наших пациентов к проводимой терапии (рис. 6).

По достижении купирования острой стадии болезни возможно перейти к следующему этапу лечения – применению топических ингибиторов кальциневрина с целью поддержания достигнутого противовоспалительного эффекта.

- **Рисунок 6.** Участки локализации atopического дерматита у подростка после терапии препаратом Тридерм
- **Figure 6.** Areas of localization of atopical dermatitis in a teenager after Triderm therapy



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HNAD – особая форма течения АД, характерная для молодых людей и подростков и сопровождающаяся поражением т. н. себорейных зон, т. е. лица, шеи, верхней трети груди и спины, что соответствует ареалу обитания дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*, представителя нормального микробиома кожи. Однако в условиях дисфункции эпидермального барьера при АД, наличия воспалительных процессов в коже малассезиальная флора начинает синтезировать факторы вирулентности, тем самым оказывая прямое повреждающее действие на эпидермис, а также с помощью опосредованных механизмов потенцирует и поддерживает воспалительные реакции в коже, таким образом, замыкая порочный круг. Для клинической картины характерны высыпания в виде зудящих эритематозно-сквамозных очагов, приводящих к расчесам, а значит – к вторичному бактериальному инфицированию. Сочетание инфекционного и иммуноопосредованного поражения одновременно создают предпосылки для использования наружных комбинированных препаратов, сочетающих ТГКС, антимикотик и антибиотик.



Поступила / Received 13.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2022
Принята в печать / Accepted 16.06.2022

Список литературы / References

- Frazier W., Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211>.
- Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>.
- de la O-Escamilla N.O., Sidbury R. Atopic Dermatitis: Update on Pathogenesis and Therapy. *Pediatr Ann*. 2020;49(3):e140–e146. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200217-01>.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;(92):44–47. Available at: https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/pdf/60/92/924447.pdf.
- Clemmensen O., Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol*. 1983;2:26–29.
- Narla S., Silverberg J.I. Dermatology for the internist: optimal diagnosis and management of atopic dermatitis. *Ann Med*. 2021;53(1):2165–2177. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2004322>.
- Guglielmo A., Sechi A., Patrizi A., Gurioli C., Neri I. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):109–114. <https://doi.org/10.1111/pde.14437>.
- Maarouf M., Saberian C., Lio P.A., Shi V.Y. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):748–753. <https://doi.org/10.1111/pde.13642>.
- Brehler R.B., Luger T.A. Atopic dermatitis: the role of *Pityrosporum ovale*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):5–6. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2001.00211.x>.
- Bax C.E., Khurana M.C., Treat J.R., Castelo-Soccio L., Rubin A.I., McMahon P.J. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):390–394. <https://doi.org/10.1111/pde.14499>.
- Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol*. 2013;25(5):370–377. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.
- Verdier-Sévrain S., Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>.
- Nouwen A.E.M., Karadavut D., Pasmans S.G.M.A., Elbert N.J., Bos L.D.N., Nijsten T.E.C. et al. Natural moisturizing factor as a clinical marker in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):188–190. <https://doi.org/10.1111/all.13942>.
- Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., McLean W.H.I., Weidinger S., Calkoen F. et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):326–332. <https://doi.org/10.1111/bjd.12083>.
- Jain C., Das S., Ramachandran V.G., Saha R., Bhattacharya S.N., Dar S. *Malassezia* Yeast and Cytokine Gene Polymorphism in Atopic Dermatitis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):DC01–DC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23948.9474>.
- Chan S., Henderson W.R. Jr., Li S.H., Hanifin J.M. Prostaglandin E2 control of T cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1):85–94. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70286-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70286-5).
- Zhang E., Tanaka T., Tajima M., Tsuboi R., Nishikawa A., Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2011;55(9):625–632. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x>.
- Bjerrre R.D., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J.D. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1272–1278. <https://doi.org/10.1111/bjd.15390>.
- Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegriaki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):106–141. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-11>.
- Han S.H., Cheon H.I., Hur M.S., Kim M.J., Jung W.H., Lee Y.W. et al. Analysis of the skin mycobiome in adult patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):366–373. <https://doi.org/10.1111/exd.13500>.
- Glatz M., Buchner M., von Bartenwerffer W., Schmid-Grendelmeier P., Worm M., Hedderich J., Fölster-Holst R. *Malassezia* spp. – specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):191–196. <https://doi.org/10.2340/00015555-1864>.
- Cotterill J.A., Cunliffe W.J., Williamson B., Bulusu L. Age and sex variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate. *Br J Dermatol*. 1972;87(4):333–340. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1972.tb07419.x>.
- Nowicka D., Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 2019;62(7):588–596. <https://doi.org/10.1111/myc.12913>.
- Velegriaki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004523. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004523>.
- Buentke E., Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *APMIS*. 2003;111(7–8):789–796. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.11107810.x>.

26. Gehrmann U., Qazi K.R., Johansson C., Hultenby K., Karlsson M., Lundeberg L. et al. Nanovesicles from *Malassezia sympodialis* and host exosomes induce cytokine responses--novel mechanisms for host-microbe interactions in atopic eczema. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021480>.
27. Balaji H., Heratizadeh A., Wichmann K., Niebuhr M., Cramer R., Scheynius A., Werfel T. *Malassezia sympodialis* thioresoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioresoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):92–99.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.043>.
28. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., Beck L.A., Blauvelt A., Cork M.J. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
29. Muzumdar S., Zubkov M., Waldman R., DeWane M.E., Wu R., Grant-Kels J.M. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1520–1521. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1003>.
30. Sparber F., De Gregorio C., Steckholzer S., Ferreira F.M., Dolowschiak T., Ruchti F. et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389–403.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002>.
31. de Wijs L.E.M., Nguyen N.T., Kunkeler A.C.M., Nijsten T., Damman J., Hijnen D.J. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):745–749. <https://doi.org/10.1111/bjd.18730>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор РАН, руководитель направления детской дерматологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии, Российский университет дружбы народов; 115419, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; SPIN-код: 5476-8497; anait_tamrazova@mail.ru

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; врач-дерматовенеролог, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Тамразова Анаит Вардановна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; SPIN-код: 1563-1190; anaittamrazova@gmail.com

Information about the authors:

Olga B. Tamrazova, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Pediatric Dermatology Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of the Department of Dermatovenerology with a course of Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; anait_tamrazova@mail.ru

Evgeniia A. Glukhova, Dermatovenerologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Dermatovenerologist, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115446, Russia; evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 150000, Russia; anaittamrazova@gmail.com