

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.А. Савелова³, Р.А. Иванов¹, Д.В. Федоров¹, Л.А. Опрятин¹, В. Ахмад⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 08.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

386

Эпидермальный барьер является одной из важнейших структур кожи, которая отвечает за защитную функцию, обеспечивая постоянство внутренней среды организма за счет избирательного транспорта ионов и молекул и регуляции уровня трансэпидермальной потери воды. Биохимическую основу эпидермального барьера составляют сложные, интегрированные и сбалансированные молекулярные процессы, приводящие к гибели кератиноцитов путем их терминальной дифференцировки с заменой плазматической мембраны жестким нерастворимым макромолекулярным роговым слоем. Филаггрин и белки плотных соединений (tight junctions, TJs) являются важными структурными компонентами эпидермального барьера. Филаггрин после гидролиза способствует поддержанию pH, сохранению воды и защите кожи от микробных агентов. В свою очередь, белки TJ с активной экспрессией регулируют проницаемость эпидермиса, обеспечивая создание барьера к антигенам внешней среды.

Ключевые слова: дети, эпидермальный барьер, TJs, трансэпидермальная потеря воды, кератиноциты, филаггрин, роговой слой, липидные пластины, трансмембранные белки, pH кожи, транскутанная IgE-сенситизация.

(Для цитирования: Мурашкин Н. Н., Савелова А. А., Иванов Р. А., Федоров Д. В., Опрятин Л. А., Ахмад В. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 386–392. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2064)

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alena A. Savelova³, Roman A. Ivanov¹, Dmitri V. Fedorov¹, Leonid A. Opryatin¹, Wasel Ahmad⁴¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴ Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nal'chik, Russian Federation

Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children

Epidermal barrier is one of the most important structures of the skin, it performs protective function, ensure internal environment constancy by selective ions and molecules transport and by transepidermal water loss regulation. The biochemical basis of the epidermal barrier consists of complex, integrated and balanced molecular processes leading to keratinocytes death due to terminal differentiation and plasma membrane replacement with horny insoluble macromolecular stratum corneum. Filaggrin and tight junctions (TJs) proteins are important structural components of the epidermal barrier. Filaggrin, after hydrolysis, maintains pH level, preserves water, protects the skin from microbial agents. Whereas TJs proteins with active expression regulate epidermis permeability and create the barrier for exterior antigens.

Key words: children, epidermal barrier, TJs, transepidermal water loss, keratinocytes, filaggrin, stratum corneum, lipid plates, transmembrane proteins, skin pH, transcutaneous IgE-sensitization.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V., Opryatin Leonid A., Ahmad Wasel. Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 386–392. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2064)

ВВЕДЕНИЕ

Ключевой функцией эпидермиса является формирование физиологического барьера между организмом и окружающей средой. Нарушение эпидермального барьера облегчает проникновение внешних антигенов, что сопровождается воспалением кожи. Более того, взаимодействие внешних антигенов с иммунными клетками организма человека может привести к системным иммунным реакциям. В частности, таким образом объясняется связь между дисфункцией кожного барьера и высоким риском развития аллергических заболеваний, включая атопический дерматит (АтД), астму, пищевую аллергию и аллергический ринит (гипотеза «снаружи внутрь»). Постоянное воспаление кожи, в свою очередь, усиливает дисфункцию кожного барьера, подтверждая, таким образом, существование взаимосвязи между эпидермальным барьером и иммунитетом кожи [1].

АтД является мультифакториальным и широко распространенным воспалительным заболеванием кожи. Результаты многочисленных исследований, полученных как в экспериментальных условиях на животных, так и в клинических — у пациентов с АтД, очевидным образом демонстрируют первичную патогенетическую роль изменений эпидермального барьера при АтД. Однако атопическая сенсibilизация не является единственным фактором риска развития АтД у детей и взрослых. Атопические проявления могут сохраняться в течение нескольких лет, а затем исчезать со временем. У детей с атопией, подростков и взрослых в связи с нарушением функций эпидермального барьера, приводящим к повышенной транскутанной сенсibilизации к антигенам, возможно формирование пищевой аллергии, аллергического ринита и бронхиальной астмы — феномена, называемого «атопическим маршем» [2].

Клинические проявления АтД и развитие атопического марша зависят как от генетических факторов, так и от факторов окружающей среды [3]. Действительно, сенсibilизация иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) E к пищевым или аэрогенным аллергенам является кофактором прогрессирования атопического марша у пациентов с АтД [4]. Более того, известно, что риск развития бронхиальной астмы ассоциирован как с клинической выраженностью сенсibilизации IgE, так и с тяжестью течения АтД [4, 5]. По-видимому, транскутанная IgE-сенсibilизация может предшествовать сенсibilизации дыхательных путей, развитию аллергических заболеваний, включая пищевую аллергию, тогда как IgE-ассоциированный АтД может представлять собой первую стадию атопического марша [4].

В этой связи очевидно, что поддержание барьерной функции кожи важно не только для эффективного лечения аллергических заболеваний, но и для предотвращения их хронического течения.

Кожный барьер у детей первых лет жизни сформирован не до конца, его зрелость прямо пропорциональна гестационному возрасту [4]. Роговой слой у новорожденных в отличие от взрослых состоит из 2–3 слоев ороговевшего эпителия. Зернистый слой тоньше, в клетках отсутствует кератин [4]. Барьерная функция кожи в значительной степени зависит от рогового слоя, который формируется в ходе строго регулируемых процессов дифференцировки кератиноцитов, называемых кератинизацией [4]. Кератинизация достигается с помощью кератиноцитов, проходящих через четыре клеточных слоя эпидермиса — базальный, шиповатый, зернистый и роговой. В роговом слое кератиноциты начинают продуцировать мембранно-ограниченные гранулы — кератогиали-

новые гранулы и пластинчатые тела. Кератогиалиновые гранулы содержат внутриклеточные компоненты рогового слоя (такие как филаггрин, лорикрин и кератиновые филаменты), тогда как пластинчатые тела содержат внеклеточные компоненты (такие как липиды, корнеодесмозин и калликреины). В роговом слое кератиноциты в процессе дифференцировки теряют ядро и изменяют свою форму, а вместо цитоплазматической мембраны формируется белково-липидный конверт. Пластинчатые тела секретируются в межклеточное пространство корнеоцитов при переходе от зернистого слоя к роговому, где их содержимое выделяется и скрепляет клетки между собой: такая структура часто описывается как «кирпичи» (корнеоциты) и «цемент» (межклеточные липиды) [5].

Естественный увлажняющий фактор может играть важную роль в регулировании ключевых биохимических процессов в эпидермальном барьере кожи, включая протеазную активность, барьерную проницаемость, кожную антимикробную защиту и поддержание pH кожи. При рождении поверхность кожи новорожденных имеет характерный нейтральный или щелочной pH — 6,2–7,5, что ассоциировано с относительной незрелостью механизмов подавления роста патогенных микроорганизмов и высоким уровнем трансэпидермальной потери воды [6, 7]. Защитная функция эпидермального барьера достигается за счет поддержания внутриклеточного гомеостаза, уровня гидратации кожи, избирательного транспорта химических веществ и молекул, а также за счет препятствия проникновению патогенных микроорганизмов, что обусловлено сложными взаимосвязями между структурными компонентами эпидермального барьера, таких как роговой слой, TJ-барьер, или плотные контакты (tight junctions, TJs), и сетью клеток Лангерганса.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Роговой слой

Биохимическую основу эпидермального барьера составляют сложные, интегрированные и сбалансированные молекулярные процессы, приводящие к гибели кератиноцитов путем их терминальной дифференцировки с заменой плазматической мембраны жестким нерастворимым макромолекулярным роговым слоем. Начальные этапы формирования рогового слоя происходят путем последовательной экспрессии основных белковых веществ. Структурные белки широко сшиты трансглутаминазами и являются основой для слоя липидов, ковалентно связанных с внеклеточной поверхностью кератиноцитов, образующих, тем самым, внешнюю липидную оболочку. Белки, образующие роговой слой, могут подвергаться усиленной дифференцировке в ответ на повреждение или в результате воздействия факторов окружающей среды, чтобы компенсировать и поддерживать барьерный эффект [8].

Неактивный предшественник филаггрина — профилаггрин — представляет собой большой сложный фосфорилированный полипептид, который является основным компонентом гранул кератогиалина F, видимых в зернистом слое клеток эпидермиса [8, 9]. При формировании рогового конверта корнеоцитов профилаггрин дефосфорилируется и протеолитически расщепляется сериновыми протеазами, что приводит к образованию множества копий функциональных единиц филаггрина.

После расщепления освобожденный филаггрин связывается с кератиновым цитоскелетом и разрушается, в результате чего уплощенная чешуйка ориентируется параллельно внешней поверхности эпидермиса.

Расщепленный домен профилаггина проникает в ядро и играет дополнительную роль в регуляции терминальной дифференцировки [9]. Впоследствии в роговом слое пептид филаггина постепенно разлагается ферментами посттрансляционной модификации (включая изоформы пептидиларгининдеминазы 1 и 3) в пул гидрофильных аминокислот, включая урокаиновую кислоту, пирролидонкарбоновую кислоту и аланин [9]. При снижении уровня гидратации рогового слоя гидролиз филаггина происходит в гигроскопичных аминокислотах, на этот процесс влияют такие факторы, как возраст, ультрафиолетовое излучение В, относительная влажность и гипоксия [10].

В межклеточном пространстве в основном содержатся такие гигроскопичные аминокислоты, как аргинин, глутамин и гистидин. Пул этих аминокислот, их метаболитов и различных ионов представляет собой естественный увлажняющий фактор (англ. natural moisturizing factors, NMF), который ответственен за формирование рогового слоя, установление pH и поддержание уровня гидратации для синтеза урокаиновой кислоты (urocainic acid, UCA) в ее цис- и трансформам, которые оказывают ингибирующее действие на рост *Staphylococcus aureus* [11–13]. В свою очередь, трансэпидермальная потеря воды у новорожденных в значительной мере определяется целостностью эпидермального барьера, а также анатомической областью, гестационным возрастом, влажностью окружающей среды [13, 14]. В связи с тем, что у новорожденного активность эккринных потовых желез низкая, у доношенных новорожденных трансэпидермальная потеря воды ниже, чем у взрослых [15]. У недоношенных детей степень трансэпидермальной потери воды обратно пропорциональна гестационному возрасту [16].

Снижение экспрессии филаггина в результате мутаций в гене филаггина (*FLG*) было описано у больных с вульгарным ихтиозом и АтД [17]. Эти мутации ассоциированы с высоким риском раннего начала бронхиальной астмы, пищевой аллергии, повышения уровня IgE в сыворотке крови и сохранения АтД в зрелом возрасте [18]. Кроме того, показана ассоциация мутации в гене филаггина при АтД с IgE-опосредованной аллергией на арахис, что указывает на повышенную проницаемость кожи и ее высокую чувствительность к воздействию аллергенов при патологических вариантах этого гена [18]. Десквамация является важной частью поддержания внутренней среды рогового слоя эпидермиса и процессов дифференцировки кератиноцитов; в основном десквамация регулируется протеолитическими пептидазами, связанными с калликреином (kallikrein, KLK) — KLK5, KLK7, KLK14 [19]. Их активность увеличивается при повышении pH в роговом слое, также она регулируется набором ингибиторов протеаз, включающих в себя лимфоцитоплазматический ингибитор сериновой протеазы Kazal типа 5 (LEKTI), кодируемый геном ингибитора сериновой протеазы Kazal типа 5 (SPINK5) [20]. KLK и LEKTI хранятся в пластинчатых телах и выделяются в межклеточное пространство на границе раздела рогового и зернистого слоев [8].

Адгезия корнеоцитов зависит от аппарата десмосомы — корнеодесмосомы. Десмосома состоит из трех белков — десмосомного кадгерина, белков броненосца и плакинов. В корнеодесмосоме десмоглеин 1 и десмоколлин 1 (семейство кадгеринов) взаимодействуют с плакоглобином и плакофилинами (белками броненосца), которые прикрепляются к энвоплакину и периплакину [21]. Корнеодесмосин является еще одним важным ком-

понентом корнеодесмосомной адгезии, который хранится в пластинчатых телах и секретируется в межклеточное пространство рогового слоя, где взаимодействует с белками кадгерина [22].

Дисфункция корнеодесмосом, как правило, вызывает патологическое усиление процесса десквамации корнеоцитов, что приводит к образованию дефектов эпидермального барьера и тем самым увеличивает предрасположенность кожи к воспалительным процессам [21]. Показано также, что гомозиготная мутация десмоглеина 1 приводит к эритродермии, сопровождающейся ладонно-подошвенной кератодермией, гипотрихозом и высоким уровнем IgE (Erythroderma, congenital, with Palmoplantar Keratoderma, Hypotrichosis, and hyper-IgE, EPKHE, также известной как SAM-синдром — Severe dermatitis, multiple Allergies, and Metabolic wasting syndrome — тяжелый дерматит, множественная аллергия и метаболическое истощение) [23]. Важно отметить, что пациенты с EPKHE часто имеют множественные пищевые аллергии [23, 24], тогда как гомозиготная мутация гена корнеодесмосина приводит к развитию пилинг-синдрома типа 1, который характеризуется дерматитом, сильным зудом, пищевой аллергией, частыми приступами ангионевротического отека и крапивницы, астмой и повышенным сывороточным уровнем IgE [24].

Межклеточные липидные пластины

Межклеточные липиды также являются неотъемлемым компонентом эпидермального барьера, в состав которых входят керамиды, свободные жирные кислоты и холестерин. Выделение межклеточных липидов во внеклеточное пространство происходит при переходе пластинчатых тел из зернистого слоя в роговой. Наиболее значимым для формирования рогового конверта эпидермиса является омега-гидроксикерамид, который покрывает поверхность корнеоцитов [3, 25]. Соседние липидные пласты сшиваются друг с другом, используя этот керамид в качестве основы [25]. Возникновение дефектов в ферментах, регулирующих синтез керамидов, приводит к дефектам структуры эпидермального барьера, в результате чего развиваются такие кожные заболевания, как ламеллярный ихтиоз и АтД [25]. 12R-липоксигеназы (кодируемые в гене *ALOX12B*) и эпидермальные липоксигеназы 3 (кодируемые в гене *ALOXE3*) необходимы для образования омега-гидроксикерамида. Нарушение синтеза и структуры этих белков приводит к развитию врожденного ихтиоза (ARCI2 и ARCI3 соответственно) [25].

Трансмембранный транспорт пластинчатых тел осуществляется с помощью транспортера липидов ABCA12 [26]. Мутации гена этого белка приводят к тяжелому врожденному ихтиозу, известному как ихтиоз Арлекина, что указывает на участие пластинчатых тел в процессах ороговения эпидермиса. Также был идентифицирован трансмембранный белок 79/маттрин (Tmem79/Matt), который участвует в секреции содержимого пластинчатого тела [27, 28]. Так, при дефиците Tmem79 у мышей наблюдалось развитие спонтанного дерматита с высоким уровнем сывороточного IgE, который напоминает проявления АтД у человека [28]. Кроме того, S. Saunders и соавт. показали, что мутация гена *TMEM79* имеет небольшую, но значимую ассоциацию с АтД [28]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что нарушения функций пластинчатого тела, связанные с образованием дефектов межклеточного липидного слоя, приводят к нарушению эпидермального барьера у некоторых пациентов с АтД.

Иммунологический барьер

Эпидермальный барьер содержит все типы иммунных клеток [29]. Атопические заболевания имеют общий патогенез, который опосредован сдвигом иммунного ответа преимущественно в сторону избыточного образования Т-хелперов 2-го типа (Th2) и индукции ими провоспалительных цитокинов. АтД, пищевая аллергия, аллергический ринит и астма являются частыми коморбидными состояниями у детей, что связано, вероятнее всего, с их общей иммунопатофизиологией [29]. Th2-опосредованный иммунный ответ характеризуется сдвигом в сторону увеличения синтеза и высвобождения таких цитокинов, как интерлейкины (interleukin, IL) 4, 5 и 13, которые высвобождают провоспалительные цитокины из тучных клеток и эозинофилов и переключают продукцию В-клетками иммуноглобулинов преимущественно класса Е [29]. IgE связываются с высокоаффинными рецепторами — FcεR1 — на тучных клетках и базофилах [29]. Последующее воздействие аллергена будет приводить к высвобождению медиаторов воспаления с развитием аллергических симптомов.

Важную роль в обеспечении врожденного иммунитета играют трансмембранные белки TLR (toll-like receptors), способные распознавать патогенассоциированные молекулярные структуры (англ. pathogen-associated molecular patterns, PAMP). TLR 1, 2, 4–6, 10 отвечают за распознавание PAMP на клеточной поверхности, TLR 3, 7–9 — в эндосомах [30]. TLR также участвуют в распознавании эндогенных лигандов в ответ на повреждение тканей, способствуя тем самым поддержанию эпидермального барьера [31]. TLR экспрессируют дендритные клетки, натуральные киллеры и макрофаги, а также Т- и В-лимфоциты. Активация TLR запускает

высвобождение провоспалительных цитокинов, а следовательно, модулирует иммунный ответ против патогенных агентов [30].

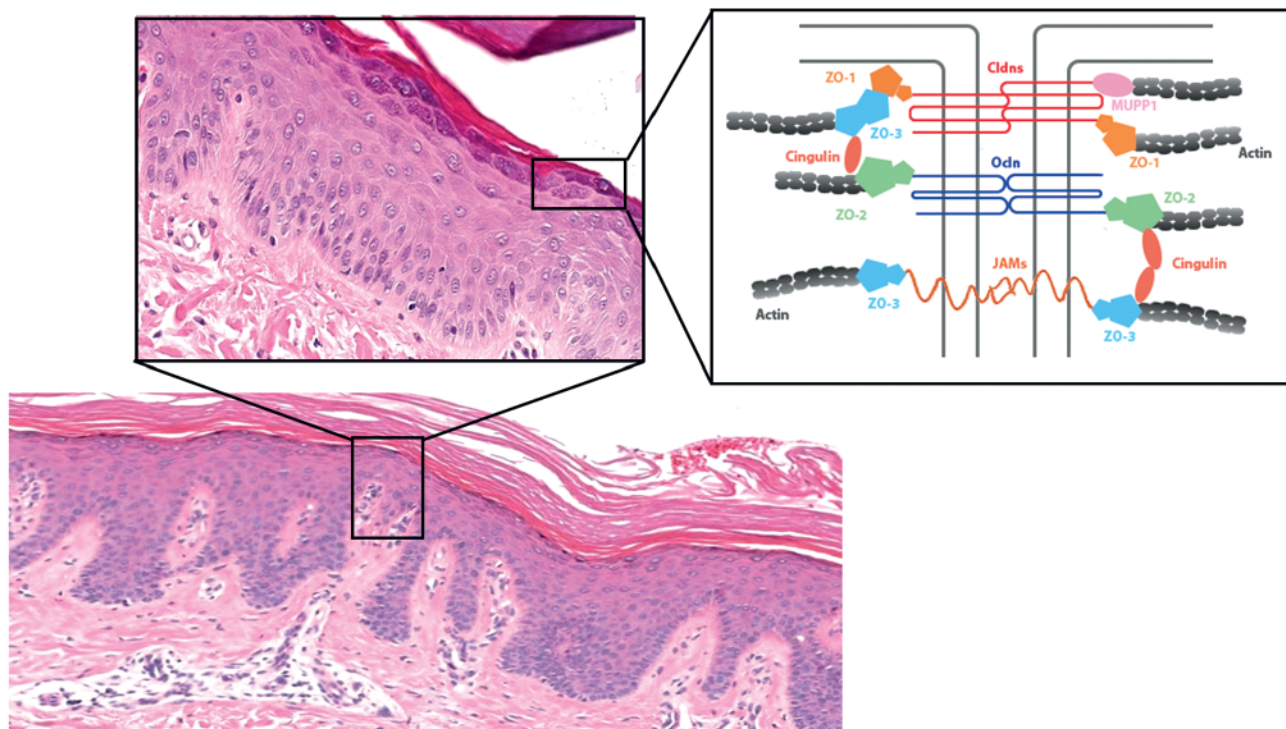
Участником патогенеза АтД также является семейство мембранных белков NLR (NOD-подобные рецепторы): NODs (белок, содержащий нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации), NLRPs (белок NOD-подобного рецептора) и IPAF (фактор, активирующий протеазу льда) [32]. Внутриклеточные NOD-рецепторы реагируют на разнообразные микробные продукты [33]. NOD1 (также известный как CARD4 — домен активации и рекрутирования каспазы 4) избирательно реагирует на граммотрицательные бактерии, а NOD2 распознает фрагмент пептидогликана клеточной стенки (мурамилпептид), общий для всех бактерий [33, 34]. Особого внимания заслуживает факт того, что некоторые варианты гена *NOD1* ассоциированы с относительно высоким уровнем IgE у пациентов с АтД и являются важным индикатором предрасположенности к атопии [34–37]. Изменения нуклеотидной последовательности гена *NOD2*, которые могут привести к патологическим изменениям функции иммунной системы, связаны не только с аутоиммунными заболеваниями, но и с АтД [37–39].

Белки плотных соединений (TJs)

TJs представляют собой межклеточные соединения, которые присутствуют в простом многослойном эпителии, а также в эндотелии [40]. Они состоят из трансмембранных белков (белков семейства клаудинов, Cldn), TJ-ассоциированных белков (например, окклюдин — Ocldn, соединительные молекулы адгезии — JAMs), а также белков-бляшек TJ (например, белки 1–3 zonula occludens — ZO, MUPP-1 и цингулин), которые связаны с актиновым филаментом цитоскелета (рис.) [40].

Рис. Ультраструктура TJ-барьера

Fig. TJ-barrier ultrastructure



Примечание. Источник: Н.Н. Мурашкин и соавт., 2019.

Note. Source: N.N. Murashkin et al., 2019.

TJs с активной экспрессией регулируют проницаемость эпидермиса для антигенов внешней среды, контролируя также межклеточный поток гормонов, цитокинов и электролитов [41]. Проницаемость напрямую зависит от размера и ионной специфичности TJs [41]. TJs образованы комплексом трансмембранных и внутриклеточных белков, которые находятся в зернистом слое эпидермиса, их экспрессия значительно увеличивается после повреждения, они также необходимы для дифференцировки эпидермальных клеток [42]. При заболеваниях, связанных с гиперпролиферацией кератиноцитов, таких как псориаз, вульгарный ихтиоз, TJs обнаруживают и в более глубоких слоях эпидермиса.

K. Turkseп и соавт. выявили высокий уровень трансэпидермальной потери воды у клаудин 1-дефицитных мышей, что в свою очередь приводило к значительной потере веса и патологическим изменениям в печени, следствием которых во всех случаях стала смерть животных. При этом у этих мышей не было обнаружено структурных нарушений эпидермального барьера [41]. Сходное клиническое состояние при дефиците клаудина 1 было описано у новорожденных с врожденной формой ихтиоза, склероза, холангита [41]. Белки TJs также играют важную роль в проникновении некоторых вирусов (например, простого герпеса) и бактерий, которые используют клаудин 1 в качестве рецепторов для слияния с клеткой-хозяина либо модулируют структуру TJs, активируя сигналы или даже напрямую подключаясь к ним, что приводит к их частичному разрыву [42]. Экспрессия белков TJ-барьера быстро увеличивается за счет активации Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) [43]. Стоит отметить, что в коже пациентов с АтД происходит значительное снижение экспрессии клаудина 1, но не снижение клаудина 4 [44]. Также снижение уровня клаудина 1 повышает риск заражения вирусом герпеса 1-го типа у лиц с АтД [45]. По всей видимости, имеется корреляция между экспрессией клаудина 1 и уровнем маркеров иммунного ответа Th2-типа [45], что доказывает наличие влияния белков TJs на потенциальные аллергены окружающей среды.

В дополнение к роговому слою белки TJs необходимы для поддержания структурной целостности эпидермального барьера, в зернистом слое они выступают в роли барьера для воды и растворенных в ней веществ [40]. У пациентов с АтД экспрессия клаудина 1 снижается даже в участках неповрежденной кожи [40]. Сообщается также о связи вариантов гена клаудина 1 (*CLDN1*) с риском развития АтД [41]. Эти наблюдения позволяют предположить, что дефекты TJs способствуют дисфункции эпидермального барьера, наблюдаемого у пациентов с АтД. Большая часть кожи покрыта роговым слоем, предполагается, что TJs выступают как вторая линия защиты от внешних патогенов. Однако TJ-барьер является основной барьерной структурой в придатках кожи, таких как волосные фолликулы и потовые железы. Действительно, хорошо известно, что через волосные фолликулы в кожу и системный кровоток могут проникать различные лекарства и химикаты. Типичным осложнением АтД является возникновение/обострение инфекций, вызванных вирусом простого герпеса или контагиозного моллюска, которые попадают в организм через придатки кожи, которые в данном случае рассматриваются как «дыры» (наименее защищенные участки) эпидермального барьера [40, 41].

ПОДДЕРЖАНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА С ПОМОЩЬЮ УВЛАЖНЯЮЩИХ СРЕДСТВ

Важной частью лечения АтД является постоянное (или по мере потребности) использование эмолентов с целью

уменьшения тяжести течения заболевания, увеличения продолжительности ремиссии и предупреждения эпизодов обострения. Применение эмолентов необходимо для устранения ксероза кожи и восстановления нормальной структуры и функции эпидермального барьера. В настоящее время доступно множество различных форм наружных увлажняющих средств, представленных в виде кремов, бальзамов, масел для ванн, мазей, лосьонов, гелей и аэрозолей.

Комплекс увлажняющих средств XeraCalm A.D. (AVENE, Франция) — это первое релипидирующее средство с противовоспалительным и противозудным действием. Активным ингредиентом увлажняющего средства является I-modulia, полученный из термальных вод и оказывающий мощное прямое воздействие на зуд и воспаление [45]. Увлажняющее средство применяется не только при АтД, но и при псориазе, крапивнице, ихтиозе, а также при синильном зуде. В линейку входят два средства для ухода — крем и бальзам для лица и тела. Крем подходит для умеренно сухой и атопичной кожи, бальзам — для чрезмерно сухой и атопичной кожи. Кроме того, используется очищающее липидовосполняющее масло (восстанавливает структуру эпидермального барьера за счет восполнения керамидов из внешней среды) для душа или ванны. Все средства могут быть использованы как в период обострения, так и период ремиссии АтД. Исследования I-modulia показали высокую активность этого ингредиента в аспекте влияния на механизмы иммунного ответа, активацию кератиноцитов, а также в уменьшении выраженности зуда как при АтД [45], так и при других иммуновоспалительных заболеваниях [45] и снижении риска вторичного инфицирования [45].

Уникальный набор ингредиентов данного средства полностью исключает содержание консервантов. Такой состав был достигнут в результате использования производителем концепции «стерильной косметики», в рамках которой весь цикл производства происходит в асептических условиях. Также эта группа эмолентов прошла многоуровневую клиническую программу изучения переносимости при нанесении как на нормальную кожу, так и на кожу с экспериментально индуцированным повреждением в условиях, благоприятствующих появлению реакций переносимости [46]. Продукцию тестировали также на коже тела и лица, причем особое внимание уделялось переносимости при нанесении на кожу вокруг глаз [46]. Сенсибилизацию проверяли в рамках пробы по многократному нанесению на открытые участки кожи половины лица (Repeated Open Application Test, ROAT) и кожи, лишенной эпидермиса (в качестве модели поврежденной кожи) [46], а также в рамках многократной кожной аллергической пробы у человека (Human Repeat Insult Patch Test, HRIPT) [46]. В результате исследования были получены положительные данные о переносимости на здоровой коже и на экспериментальной модели поврежденной кожи при нормальных условиях применения; оценку безопасности и эффективности провели на коже пациентов с АтД. Всего в программе клинических исследований приняло участие 1288 пациентов (в том числе 650 пациентов с АтД) [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе АтД изменения эпидермального барьера играют ключевую роль, обуславливая взаимосвязь патологической стимуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Изменения структурных белков кожного барьера связаны не только с АтД, но и с атопической астмой, аллергическим ринитом и пищевой аллергией, что подчеркивает важность транскутанной

сенсibilизации как исходного аллергического каскада иммунологических реакций, приводящих к атопическому маршу. Простой и прямой подход к предотвращению или контролю данного патологического состояния заключается в постоянном поддержании целостности эпидермального барьера, что во многом достигается благодаря использованию инновационных формул современных эмоленов. Знание молекулярного строения и функций эпидермального барьера позволяет нам глубже понять механизм развития патологических реакций и разработать способы их предотвращения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Пьер Фабр».

FINANCING SOURCE

The article has been supported by Pierre Fabre LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А. А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Д. В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

В. Ахмад

<https://orcid.org/0000-0002-4022-5592>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elias PM, Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Inv Derm*. 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88.
2. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2006;61(8):969–987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x.
3. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):24–34. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.037.
4. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol*. 2015;27(6):269–280. doi: 10.1093/intimm/dxv013.
5. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int*. 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
6. Lund CH, Kuller J, Lane AT, et al. Neonatal skin care: evaluation of the AWHONN/NANN research-based practice project on knowledge and skin care practices. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses/National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2001;30(1):30–40. doi: 10.1177/088421701129003842.
7. Lund CH, Osborne JW, Kuller J, et al. Neonatal skin care: clinical outcomes of the AWHONN/NANN evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses and the National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2001;30(1):41–51. doi: 10.1177/088421701129003851.
8. Zhao LP, Di Z, Zhang L, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):572–577. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.
9. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.
10. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*. 2004;17 Suppl 1:43–48. doi: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1005.x.
11. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.

12. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015.
13. Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and postnatal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72(5):721–728. doi: 10.1111/j.1651-2227.1983.tb09801.x.
14. Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. Wiley-Blackwell; 2011.
15. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, et al. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004210. doi: 10.1002/14651858.CD004210.pub4.
16. Eichenfield LF, Frieden IJ, Mathes E, Zaenglein A. *Neonatal and Infant Dermatology*. Elsevier Inc; 2015. 752 p.
17. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):472–478. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
18. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
19. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*. 2007;18(9):3607–3619. doi: 10.1091/mbc.e07-02-0124.
20. Looman KIM, van Meel ER, Grosserichter-Wagener C, et al. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA + memory B cells with atopic disease in children: the generation R study. *Allergy*. 2019 Aug 6. doi: 10.1111/all.14010.
21. Filho GH, Cunhain PR. *Fogo Selvagem (Endemic Pemphigus Foliaceus)*. In: Tying SK. *Tropical Dermatology (Second Edition)*. Elsevier; 2017.
22. Samuulov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739.
23. Oji V, Eckl KM, Aftenvenne K, et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):274–281. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.

24. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, et al. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):198–203. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23547.x.
25. Krieg P, Furstenberger G. The role of lipoxygenases in epidermis. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):390–400. doi: 10.1016/j.bbali.2013.08.005.
26. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):350–358.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.
27. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1111–1120.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.027.
28. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, et al. Tmem79/Matt is the mated mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1121–1129. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.046.
29. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):29–43. doi: 10.1007/s00281-015-0544-y.
30. Jiang D, Liang J, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med*. 2005;11(11):1173–1179. doi: 10.1038/nm1315.
31. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
32. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.
33. Weidinger S, Klopp N, Rummel L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):177–184. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.034.
34. Weidinger S, Klopp N, Rummel L, et al. Association of CARD15 polymorphisms with atopy-related traits in a population based cohort of Caucasian adults. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(7):866–872. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02269.x.
35. Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, et al. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*. 2013;68(1):37–47. doi: 10.1111/all.12051.
36. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. IL-17 down-regulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21(2):104–110. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x.
37. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):492–498. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x.
38. Orfali RL, Sato MN, Takaoka R, et al. Atopic dermatitis in adults: evaluation of peripheral blood mononuclear cells proliferation response to Staphylococcus aureus enterotoxins A and B and analysis of interleukin-18 secretion. *Exp Dermatol*. 2009;18(7):628–633. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00842.x.
39. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R7–R12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012.
40. Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1386–1390. doi: 10.1053/j.gastro.2004.07.022.
41. Turksen K, Troy TC. Barriers built on claudins. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 12):2435–2447. doi: 10.1242/jcs.01235.
42. Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol*. 2011;187(6):3230–3237. doi: 10.4049/jimmunol.1100058.
43. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):773–786.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
44. Yokouchi M, Kubo A, Kawasaki H, et al. Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J Dermatol Sci*. 2015;77(1):28–36. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.11.007.
45. Aries MF, Vaissiere C, Delga H, et al. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of I-modulia, an Aquaphilus dolomiae extract, on atopic dermatitis in vitro. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5 Suppl 1):AB61. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.253.
46. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Activites immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolerogénique induites par I-modulia, un extrait issu de culture d'Aquaphilus dolomiae, dans les modeles pharmacologiques de dermatite atopique. *Ann Derm Venereol*. 2017;144:S42–S49. doi: 10.1016/s0151-9638(17)31042-6.