

Н.Н. Мурашкин^{1,2,3,4}, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, А.Л. Бакулев⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Влияние климата на течение атопического дерматита и возможности терапевтической коррекции

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи с высокой распространенностью и значимым негативным влиянием на качество жизни пациентов. Патогенез АтД обусловлен сложным взаимодействием факторов генетической природы, иммунных механизмов, состояния кожного барьера и воздействия окружающей среды. Климат представляет собой совокупность многих компонентов: температуры, влажности, осадков, ветра и времени года. Все они играют фундаментальную роль в формировании естественной экосистемы и здоровья человека. Климат быстро меняется, и изменения прогрессируют быстрее, чем когда-либо за последнюю тысячу лет. В обзоре рассмотрено, как изменения климата и факторов окружающей среды могут влиять на течение АтД. Приведены данные об эффективности использования «эмолиентов плюс» для нивелирования последствий негативного влияния неблагоприятных климатических условий на эпидермальные структуры при АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, климат, микробиом, дети

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Бакулев А.Л. Влияние климата на течение атопического дерматита и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 520–525. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2144

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия наша планета вступила в период серьезных изменений климата и погодных условий, во многом возникших в результате деятельности человека [1]. Вследствие этого мы наблюдаем естественные колебания глобальных средних температур,

выразившиеся в регистрации рекордного их повышения на протяжении 18 последних самых теплых лет за всю историю наблюдений [2]. Сжигание ископаемого топлива и уничтожение лесов являются главными факторами, которые делают естественный мир неспособным поддерживать углеродный гомеостаз. Изменение климата

Nikolay N. Murashkin^{1,2,3,4}, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian¹, Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹, Andrey L. Bakulev⁵

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

⁵ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Climatic Effect on Atopic Dermatitis Course and Therapeutic Capabilities

Atopic dermatitis (AD) is chronic recurrent inflammatory skin disease with a high prevalence and significant negative effect on patients' quality of life. AD pathogenesis is based on the complex interactions between genetic factors, immune mechanisms, state of the skin barrier and environmental effects. The climate itself is the complex of many components, such as: temperature, humidity, precipitation, wind and season. All of them play fundamental role in the natural ecosystem and human health establishment. The climate is changing rapidly, and these changes are progressing faster than ever in the last thousand years. This review shows how climate and environmental changes can affect the course of AD. The data on utilization efficiency of emollient plus for moderating of climatic conditions adverse effects on epidermal structures at patients with AD is presented.

Key words: atopic dermatitis, climate, microbiome, children

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Bakulev Andrey L. Climatic Effect on Atopic Dermatitis Course and Therapeutic Capabilities *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 520–525. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2144

происходит вследствие колебаний средних температур поверхности планеты и факторов, которые могут изменять параметры температурных величин (суточные и ночные температурные сдвиги, величина годовых пиков и падений температуры, сроки наступления заморозков), осадков (сумма атмосферных осадков, количество твердых осадков, сезонность, влажность) и атмосферных явлений (облачность, скорость и направление господствующих ветров) [3, 4]. Анализ результатов исследований воздействия климатических изменений на течение большинства кожных заболеваний подтвердил это, в т.ч. и для случаев атопического дерматита (АтД) [5–7].

Во второй половине XX в. распространенность АтД во всем мире увеличилась в 2–3 раза [8]. Новые данные свидетельствуют о высокой распространенности заболевания в развивающихся странах Африки, Азии, Латинской Америки [9]. Отмечено также, что дебют АтД у взрослого населения встречается чаще, чем считалось ранее, и в некоторых странах, таких как Швеция, Сингапур и Малайзия, заболевание диагностируют у 11–13% взрослого населения [10, 11]. Риск развития АтД в течение жизни в мире составляет > 20% у детского и 1–3% у взрослого населения с более высокой заболеваемостью в развитых странах [8]. При этом распространенность заболевания сильно варьирует в разных странах. Так, например, в группе детей школьного возраста она колеблется от 0,9% в Индии, 4,8% в Восточном Средиземноморье, 9,5% в Африке, 10,2% в Азии до 22,5% в Эквадоре. В подростковой группе распространенность варьирует от 0,2% в Китае до 24,6% в Колумбии [9–11]. Вместе с тем важно учитывать, что распространенность АтД в развивающихся странах может быть недооценена ввиду нехватки квалифицированных дерматологов.

Известно, что АтД возникает на участках тела, подверженных воздействию ветра и холода, особенно у лиц, имеющих мутацию в гене филаггрина (*FLG*) [12, 13]. По сообщению I. Nemoto-Hasebe и соавт., АтД среди японского населения с подтвержденной мутацией в гене *FLG* протекал тяжелее в зимнее время по сравнению с АтД у больных без патологических изменений в этом гене [14]. Интересен также и тот факт, что дети, живущие в субтропическом климате, имеют более низкую распространенность мутации гена *FLG*, чем дети, живущие в более холодных и сухих частях Японии [15]. Учитывая, что только 44% пациентов с АтД являются гетерозиготными носителями патологического аллеля в гене филаггрина, а 76% гомозиготных носителей мутации имеют признаки АтД, представляется, что патогенез заболевания во многом обусловлен другими факторами, и в частности факторами окружающей среды [16].

Известно, что АтД характеризуется не только иммунологическими изменениями и дисфункцией кожного барьера, но также и изменениями микробного состава кожи под влиянием генетических факторов и внешней среды [17]. Микробиом кожи находится в постоянном взаимодействии с кожным барьером и иммунной системой, оказывая воздействие на процесс воспаления. Кожа при АтД характеризуется избыточным ростом золотистого стафилококка, степень колонизации которым ассоциирована со степенью тяжести и развитием обострения заболевания, и низким микробиологическим разнообразием на воспаленных участках кожного покрова [18, 19].

Климатотерапия пациентов с АтД и/или астмой, сопровождающаяся снижением интенсивности воздействия аллергенов и загрязнений, а также увеличением интенсивности ультрафиолетового излучения, давала хорошие результаты в лечении [20–22]. В частности, отмечено улучшение состояния кожного покрова и снижение частоты использования местных глюкокортикостероидов [21, 22]. На фоне климатотерапии и снижения степени

тяжести заболевания отмечено значительное снижение содержания эозинофилов в крови и увеличение числа циркулирующих В-клеток памяти, CD8+ Т-клеток и Th2-клеток [23, 24]. Установлено и то, что климатические факторы могут влиять на микробиом кожи. Так, проведенное в 2019 г. исследование с участием 84 детей в возрасте от 8 до 18 лет показало положительное влияние альпийского и умеренно-морского климата на течение АтД. В результате этих воздействий наблюдали изменение в составе микробиома пораженной и визуально непораженной кожи у детей с АтД, выразившееся главным образом в снижении обсемененности кожного покрова золотистым стафилококком [17].

К основным факторам окружающей среды, играющим роль в развитии атопического дерматита, относят ультрафиолетовое излучение, температурные колебания, влажность, цветение растений и присутствие поллютантов. Хорошо известно, что иммуносупрессивное воздействие ультрафиолетового излучения на пациентов с АтД используется в терапевтической методике фототерапии. Было также показано, что UVA/UVB-облучение активирует экспрессию антимикробных пептидов, липидов и белков кожного барьера, снижает его проницаемость и высвобождение гистамина, обеспечивая благоприятное влияние на течение заболевания [25, 26]. С. Flohr и соавт. обнаружили, что UVA/UVB способствуют превращению транс-урокановой кислоты, продукта деградации филаггрина, в *цис*-урокановую кислоту, обладающую иммуносупрессивными свойствами [27]. Кроме того, ультрафиолет индуцирует выработку витамина D, что приводит к снижению интенсивности регуляции клеточно-опосредованной иммунной функции за счет усиления продукции регуляторных Т-клеток [28]. UVA/UVB также оказывают подавляющее действие на выработку суперантигена золотистого стафилококка — еще одного распространенного триггера обострения АтД [29]. Вместе с тем ультрафиолетовое излучение может модулировать состояние микробиома кожи, вызывая прямое повреждение микробной ДНК и воздействуя на иммунную систему [30–32]. Многочисленные исследования также показали, что местное иммуносупрессивное воздействие полного спектра ультрафиолетового излучения влияет на иммунную систему человека, стимулируя регуляторные Т-клетки, что приводит к увеличению продукции Th2-цитокинов и стимулирует воспаление [33].

Глобальное изменение климата может повлиять на действие ультрафиолетовых лучей путем изменения атмосферных условий, таких как содержание углекислого газа в атмосфере, усиливающее парниковый эффект и взаимодействие между озоновыми слоями [5]. Факторами, которые могут увеличить воздействие ультрафиолета, являются высота над уровнем моря, продолжительность и время пребывания на солнце, пигментация кожи и методы защиты от солнечного излучения [5]. Наблюдения показали увеличение числа случаев АтД в зимние месяцы (по сравнению с летними) в результате изменения влажности и повышения концентрации вредных веществ [34]. L. Nilsson и соавт. продемонстрировали, что АтД более распространен среди детей, рожденных осенью и зимой, по сравнению с теми, кто родился весной и летом [35, 36]. Наибольшая распространенность АтД была обнаружена в Атлантическом регионе, в то время как самая низкая зафиксирована в Средиземноморском регионе. Это коррелирует с уровнем атмосферных осадков и влажностью [37]. Исследования, проведенные в США, показали, что более высокая распространенность АтД была обнаружена в регионах с низкой влажностью, низким воздействием ультрафиолета и низкой температурой воздуха, а также при использовании отопительных приборов [38]. Подобные наблюдения были заре-

гистрированы в Японии, Китае, Индии, США, Финляндии и Австралии [39–44].

Ряд исследователей отмечают обратную тенденцию: увеличение частоты развития АтД с увеличением географической широты. Предполагается, что высокая температура и влажность, характерные для этих широт, вызывают усиление потоотделения, которое оказывает раздражающее действие на кожу, тем самым приводя к более тяжелому течению АтД [45, 46]. Так, немецкое исследование с участием детей показало, что 18 из 39 исследуемых имели прогрессирующие симптомы АтД в течение летних месяцев [46]. Однако в том же исследовании авторы отметили, что у 20 пациентов усиление выраженности симптомов АтД отмечалось в течение зимних месяцев [46]. В США 8-летнее проспективное исследование PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) пациентов с АтД показало, что более высокая температура окружающей среды и повышенная инсоляция были связаны с тяжело протекающим заболеванием [47].

Одним из важных клинических симптомов АтД является зуд, который приводит к нарушению сна, концентрации внимания, снижению когнитивных функций, а также к значительному ухудшению качества жизни ребенка и всех членов его семьи [48–50]. Отмечено, что у пациентов с АтД выраженность зуда максимальна в сухом климате, и состояние кожи при этом сопровождается трансэпидермальной потерей воды [48]. Общеизвестно, что пруритоцептивный зуд возникает, когда чувствительные нервные окончания, расположенные в коже (медленные проводящие миелиновые (Aδ) и немиелинизированные (C) нервные волокна), активируются в ответ на болевой раздражитель и изменения температуры кожи [51]. В развитии воспаления и зуда при АтД участвуют активируемые протеазами рецепторы (PAR-2), экспрессируемые С-волокнами и кератиноцитами [52]. Установлено, что эти нервные волокна более активны при высокой температуре [53]. Однако усиление зуда наблюдали и при низкой температуре, слабом солнечном свете, снежной погоде и тумане [54]. Вместе с тем сообщают, что у детей с АтД, которые провели 4 нед в солнечном субтропическом климате, отмечено уменьшение степени выраженности симптомов заболевания [15]. Таким образом, данные о взаимодействии температуры и зуда во многом противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

В оценке влияния климата на развитие АтД необходимо также учитывать и возрастные анатомо-физиологические особенности кожи. Так, например, исследования барьерной функции эпидермиса показывают, что поверхностная концентрация липидов и естественного увлажняющего фактора в коже младенцев снижены по сравнению с таковыми у взрослых [55, 56]. Также у детей зафиксированы высокий уровень pH, повышенная десквамация эпидермиса, увеличенная скорость пролиферации эпидермоцитов и трансэпидермальной потери воды [57]. В связи с этим влияние климата имеет более низкий порог воздействия на кожный покров у данной возрастной категории пациентов с АтД.

Волнообразное течение АтД во многом связано с влиянием климатических факторов, среди которых наибольшее значение имеют температура окружающей среды, повышенная потливость, сырость, а также внешние раздражители, в частности пыльца и поллютанты [58–60]. Как отмечено ранее, повышение температуры воздуха в последние годы приводит к более раннему цветению растений и тем самым к большему объему выделенной в окружающую среду пыльцы, что способствует обострению АтД [61–63]. Роль поллютантов в ухудшении течения АтД не менее значима. Различают поллютанты внешней среды и поллютанты помещений [63, 64]. Основными

внешними поллютантами являются твердые частицы, толуол, соединения серы и формальдегид [65–67].

Показано, что факторами риска развития и/или ухудшения течения АтД служат разнообразные поллютанты окружающей среды, такие как летучие органические соединения, табачный дым, диоксид азота, толуол, формальдегид, твердые примеси и прочие, которые могут вызывать окислительные реакции в коже, приводящие к нарушению иммунных реакций и дисфункции кожного барьера [68]. Источниками загрязнения воздуха помещений являются газовые плиты, табачный дым, строительные материалы, выделяющие вредные летучие соединения и формирующие благоприятные условия для размножения клещей домашней пыли, которые, как известно, являются сильнейшими триггерами обострения АтД [68]. В нескольких исследованиях с участием больших групп пациентов показали, что загрязнение воздуха увеличивает также и распространенность АтД [69–71].

С учетом изменений климата, агрессивного влияния факторов окружающей среды и особенностей микробиома кожи, играющих важную роль как в развитии, так и в обострении АтД, существует необходимость контроля над течением заболевания. В связи с этим большое значение в терапии АтД придается использованию средств базисного ухода, действие которых направлено на восстановление и поддержание барьерных свойств кожного покрова, качественного и количественного состава микробиома, устранение сухости. На практике это во многом достигается благодаря использованию современных эмоленов. Большинство из них сочетают в себе два важных качества — увлажнение и смягчение (липидовосстановление), что делает их использование особенно эффективным.

В настоящее время эмоленты доступны в виде кремов, бальзамов, масел для ванн, мазей, лосьонов, гелей и аэрозолей. Эмоленты являются базовой терапией, их применяют как при АтД, так и при других заболеваниях и состояниях кожи, связанных с преобладанием сухости и шелушения. С учетом многообразия форм эмоленов, различающихся текстурой, помимо стадии заболевания и особенностей повреждения кожи, при выборе препаратов следует учитывать и климатические изменения. Так, например, в холодное время года использование базисной терапии эмолентами предусматривает не только частое их применение, но и более жирную текстуру средств. Кроме того, зимой сухость воздуха повышается в связи с началом отопительного сезона, ввиду чего необходимость использования эмоленов возрастает. И наоборот: в летнее время с повышением температуры воздуха и влажности окружающей среды появляется необходимость в использовании эмоленов на водной основе с более легкой текстурой — кремов и эмульсий.

Применение эмоленов — неотъемлемая часть комплексной терапии АтД, оно показано при всех формах и стадиях болезни.

Достаточное количество и ежедневное многократное использование эмоленов приводит к уменьшению сухости кожи, увлажнению эпидермиса и повышению резистентности эпидермального барьера к внешним агрессивным воздействиям факторов окружающей среды [72].

Особенностью последнего времени стала доступность немедикаментозных средств для наружного лечения АтД, которые содержат активные ингредиенты таргетного патогенетического действия, но не соответствуют при этом определению «лекарственный препарат». Эти продукты имеют в составе активные ингредиенты, влияющие на микробиом кожи, такие как, например, лизаты бактерий (*Aquaphilus dolomiae*), сапонины, флавоноиды и другие, обладающие противомикробным действием и получившие название «эмоленты плюс».

Одним из инновационных средств, сочетающих в себе все эффекты, направленные на устранение воспаления и зуда, усугубляющихся у больных АД под воздействием факторов окружающей среды и климата, и на восстановление липидного слоя эпидермиса, является комплекс увлажняющих средств XeraCalm A.D (Avene, Франция). Комплекс действует благодаря входящему в его состав multifunctional биотехнологическому активному компоненту I-modulia, оказывающему мощное противовоспалительное, противозудное и антимикробное действие со способностью к восстановлению микробиома кожи [73–75]. Результаты исследований подтверждают достаточную регулируемую активность I-modulia в отношении иммуопосредованного аллергического воспалительного процесса в коже, обусловленного активацией кератиноцитов при АД, а также важную роль этой молекулы в уменьшении степени выраженности зуда и способности снижать колонизацию *Staphylococcus aureus* в результате восстановления естественных факторов системы антимикробной защиты кожи [76–78]. Все эти свойства также были усилены применением в формуле эомолента концепции так называемой стерильной косметики, что исключает содержание в ней консервантов.

В линейку входят средства для ухода — липидовосполняющий крем и бальзам для лица и тела и средство для гигиены — очищающее липидовосполняющее масло. Последняя инновация — появление успокаивающего концентрата с удвоенным содержанием I-modulia и ультраконцентрированным растительным маслом, содержащим липиды Cer-Omega, которые состоят из церамидоподобных биомиметических молекул и ω_6 (линолевая, линоленовая) жирных кислот, похожих на естественные липиды кожи. Необходимо отметить, что концентрат рекомендуют к использованию как средство экстренной помощи при зуде и сухости. Механизм противозудного действия основан на влиянии действующего вещества — I-modulia — на негистаминергический механизм зуда, ингибирующий активируемые протеазами рецепторы PAR-2. Также показано, что этот компонент снижает интенсивность экспрессии генов медиаторов воспаления и зуда кератиноцитов и лимфоцитов, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и рецепторы интерлейкина 4 (IL 4R) [76].

Вся продукция линии прошла клиническую проверку на переносимость в случае нанесения как на нормальную кожу, так и на экспериментально поврежденный кожный покров [73]. Следует отметить, что переносимости эомолента при нанесении на кожу вокруг глаз уделяли особое внимание [79]. Исследования показали хороший профиль переносимости, эффективности и безопасности косметики при применении у пациентов с АД, в т. ч. с участием детей в возрасте от 1 до 4 лет [77, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиология АД является многофакторной, с участием как генетических, так и факторов внешней среды. Изменение климата сопряжено с изменением факторов окружающей среды и влияет на течение АД. Применение современных средств для базисной терапии АД помогает нивелировать влияние факторов окружающей среды и меняющегося климата, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера, что во многом достигается благодаря использованию инновационных формул современных эомолентов. Использование таких средств дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АД.

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 Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев, Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Л. А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

А. Л. Бакулев — проведение клинических исследований совместно с компаниями MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Экспертная оценка данных для компаний Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Чтение докладов для компаний Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, ЯДРАН (JGL), Zeldis Pharma.

Р. А. Иванов подтвердил 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 Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Mölnlycke Health Care AB.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchian — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Scientific consultant of Mölnlycke Health Care AB companies.

Leonid A. Opryatyn — scientific consultant of Eli Lilly, Jansen companies.

Andrey L. Bakulev — conducting clinical trials in cooperation with MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, AMGen, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, UCB. Expert data evaluation for Eli Lilly, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Novartis, AMGen, Galderma, Zeldis Pharma. Reading reports for Eli Lilly, Bayer, MSD, Jansen, AbbVie, LEO Pharma, UCB, BIOCAD, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Novartis, Galderma, ВЕРОФАРМ, Pfizer, JADRAN (JGL), Zeldis Pharma.

Roman A. Ivanov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

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

Р. А. Иванов

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

А. Л. Бакулев

<http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Cook J, Nuccitelli D, Green SA, et al. Quantifying the consensus on anthropogenic global warming in the scientific literature. *Environ Res Lett*. 2013;8(2):024024. doi: 10.1088/1748-9326/8/2/024024.
- Sanchez-Lugo A, Berrisford P, Morice C. Surface temperature [in "State of the Climate in 2014"]. *Bull Amer Meteor Soc*. 2015; 96(7): S9–S14.
- IPCC 2007: *Summary for Policymakers*. In: Metz B, Davidsson OR, Bosch PR, Dave LAM R, eds. Climate change 2007: mitigation contribution of working group III to the fourth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge (United Kingdom) and New York (NY): Cambridge University Press; 2007. pp. 1–19.
- McCoy D, Hoskins B. The science of anthropogenic climate change: what every doctor should know. *BMJ*. 2014;349:g5178. doi: 10.1136/bmj.g5178.
- Woodward A, Smith KR, Campbell-Lendrum D, et al. Climate change and health: on the latest IPCC report. *Lancet*. 2014; 383(9924):1185–1189. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60576-6.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023): 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(1):8–13. doi: 10.1016/j.alit.2016.10.005.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537): 733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61513-X.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251–1258.e23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009.
- Mei-Yen Yong A, Tay YK. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):395–402. doi: 10.1016/j.det.2017.02.012.
- Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):283–289. doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767.
- Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2012; 7(11):e48678. doi: 10.1371/journal.pone.0048678.
- Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):682–689. doi: 10.1038/jid.2008.280.
- Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci*. 2014; 76(1):10–15. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.06.004.
- Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1361–1370. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036.
- van Mierlo MMF, Totte JEE, Fieten KB, et al. The influence of treatment in alpine and moderate maritime climate on the composition of the skin microbiome in patients with difficult to treat atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1437–1445. doi: 10.1111/cea.13492.
- Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
- Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlov SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(3):481–493.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.066.
- Vocks E. Climateotherapy in atopic eczema. In: Ring J, Ruzicka T, eds. *Handbook of atopic eczema*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. pp. 507–523. doi: 10.1007/3-540-29856-8.
- Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(6):775–782. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03733.x.
- Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, et al. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(1):12–25. doi: 10.1111/all.12514.
- Heeringa JJ, Fieten KB, Bruins FM, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis in alpine and moderate maritime climates differentially affects helper T cells and memory B cells in children. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(6):679–690. doi: 10.1111/cea.13136.
- Simon D, Borelli S. The effects of high altitude climate therapy. *Phys Med Rehab Kuror*. 2001;11(3):104–109.
- Pearse AD, Gaskell SA, Marks R. Epidermal changes in human skin following irradiation with either UVB or UVA. *J Invest Dermatol*. 1987;88(1):83–87. doi: 10.1111/1523-1747.ep12465094.
- Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol*. 2008;128(12):2880–2887. doi: 10.1038/jid.2008.169.
- Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014;69(1):3–16. doi: 10.1111/all.12270.
- Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*. 2011;11(9):584–596. doi: 10.1038/nri3045.
- Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. *Физиотерапия в детской дерматологии*. — М.: ГЭОТАР; 2017. — 304 с. [Kruglova LS, Kotenko KV, Korchazhnikina NB, Turbovskaia SN. *Fizioterapiya v detskoj dermatologii*. Moscow: GEOTAR; 2017. 304 p. (In Russ).]
- Patra V, Byrne SN, Wolf P. The skin microbiome: is it affected by UV-induced immune suppression? *Front Microbiol*. 2016;7:1235. doi: 10.3389/fmicb.2016.01235.
- Thyssen JP, Zirwas MJ, Elias PM. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1163–1169. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.042.
- Wang Y, Zhu W, Shu M, et al. The response of human skin commensal bacteria as a reflection of UV radiation: UVB decreases porphyrin production. *PLoS One*. 2012;7(10):e47798. doi: 10.1371/journal.pone.0047798.
- Ullrich SE, Byrne SN. The immunologic revolution: photoimmunology. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):896–905. doi: 10.1038/jid.2011.405.
- Hancox JG, Sheridan SC, Feldman SR, et al. Seasonal variation of dermatologic disease in the USA: a study of office visits from 1990 to 1998. *Int J Dermatol*. 2004;43(1):6–11. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.01828.x.
- Nilsson L, Bjorksten B, Hattevig G, et al. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch Dis Child*. 1997;76(4): 341–344. doi: 10.1136/adc.76.4.341.
- Kuzume K, Kusu M. Before-birth climatologic data may play a role in the development of allergies in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(4):281–287. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00526.x.
- Suarez-Varela MM, Garcia-Marcos Alvarez L, Kogan MD, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. *Int J Biometeorol*. 2008; 52(8):833–840. doi: 10.1007/s00484-008-0177-0.
- Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013;133(7):1752–1759. doi: 10.1038/jid.2013.19.
- Yura A, Shimizu T. Trends in the prevalence of atopic dermatitis in school children: longitudinal study in Osaka Prefecture, Japan, from 1985 to 1997. *Br J Dermatol*. 2001;145(6):966–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04506.x.
- Wang X, Li L-F, Zhao D-Y, Shen Y-W. Prevalence and clinical features of atopic dermatitis in China. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2568301. doi: 10.1155/2016/2568301.
- Dhar S, Kanwar AJ. Epidemiology and clinical pattern of atopic dermatitis in a North Indian pediatric population. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15(5):347–351. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015347.x.
- Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(5):478–485. doi: 10.1111/pai.12543.

43. Remes ST, Korppi M, Kajosaari M, et al. Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy*. 1998;53(7):682–689. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03954.x.
44. Osborne NJ, Ukoumunne OC, Wake M, Allen KJ. Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):865–867. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.037.
45. Langan SM, Silcocks P, Williams HC. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*. 2009;161(3):640–646. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09320.x.
46. Kramer U, Weidinger S, Darsow U, et al. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):514–523. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23625.x.
47. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):51–57. doi: 10.1038/jid.2013.274. Erratum in: *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1779.
48. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
49. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepletowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):e239–e242. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x.
50. Darsow U, Scharein E, Simon D, et al. New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(1–3):326–331. doi: 10.1159/000053748.
51. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(2):148–159. doi: 10.1016/j.neubio.2009.08.004.
52. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. Epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013;155(2):285–295. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057.
53. Pfab F, Valet M, Sprenger T, et al. Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema — a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy*. 2010;65(1):84–94. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02163.x.
54. Vocks E, Busch R, Froehlich C, et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol*. 2001;45(1):27–33. doi: 10.1007/s004840000077.
55. Lukas A, Wolf G, Folster-Holst R. Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(8):658–678; quiz 679–680. doi: 10.1111/j.1610-0387.2006.05995.x.
56. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(1):17–24. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00611.x.
57. Nikolovski J, Stamatas GN, Kollias N, Wiegand BC. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
58. Ortiz de Frutos FJ, Torrelo A, de Lucas R, et al. Patient perspectives on triggers, adherence to medical recommendations, and disease control in atopic dermatitis: the DATOP study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):487–496. doi: 10.1016/j.ad.2014.01.004.
59. Andersen LK, Hercogova J, Wollina U, Davis MDP. Climate change and skin disease: a review of the English-language literature. *Int J Dermatol*. 2012;51(6):656–661; quiz 659, 661. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05258.x.
60. Kantor R, Silverberg JL. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660.
61. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, et al. The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):223–249. doi: 10.1111/jdv.13301.
62. Foelster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema — prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700.
63. Lee YL, Su HJ, Sheu HM, et al. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):2412–2420. doi: 10.1038/jid.2008.110.
64. Huss-Marp J, Eberlein-Koenig B, Breuer K, et al. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x.
65. Song S, Lee K, Lee YM, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis. *Environ Res*. 2011;111(3):394–399. doi: 10.1016/j.envres.2010.10.010.
66. Kim EH, Kim S, Lee JH, et al. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119501. doi: 10.1371/journal.pone.0119501.
67. Kim J, Kim EH, Oh I, et al. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):495–498.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.019.
68. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):993–999. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023.
69. Herbarth O, Fritz GJ, Rehewagen M, et al. Association between indoor renovation activities and eczema in early childhood. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209(3):241–247. doi: 10.1016/j.ijheh.2006.01.003.
70. Yi O, Kwon HJ, Kim H, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res*. 2012;113:40–45. doi: 10.1016/j.envres.2011.12.012.
71. Lee JY, Seo JH, Kwon JW, et al. Exposure to gene-environment interactions before 1 year of age may favor the development of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):363–371. doi: 10.1159/000328778.
72. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854–857. doi: 10.1111/jdv.12864.
73. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. eCollection 2016. doi: 10.2147/CCID.S113180.
74. Bade I, Meges S, Lauze C, et al. Sensory analysis of 4 medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;38(10):784–786. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00789.x.
75. Boissic S, Branchet-Gumila MC, Segard C, et al. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.
76. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, et al. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: 10.1684/ejd.2017.2994.
77. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolerogénique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia®, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49. doi: 10.1016/S0151-9638(17)31042-6.
78. Laborel-Preneron E, Bianchi P, Boralevi F, et al. Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Secretomes Isolated from the Skin Microbiota of Atopic Children on CD4+ T Cell Activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323. doi: 10.1371/journal.pone.0144323.
79. Nocera T, Fabre P, Rossi AB, Mengeaud V. Clinical development program of a new dermocosmetic range of products containing I-modulia (*Aquaphilus dolomiae* extract) in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5 Suppl 1):AB62. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.257.
80. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171. doi: 10.1111/pde.12786.