

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, Р.А. Иванов¹, Д.В. Фёдоров¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹,
А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, А.А. Савелова¹

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 Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

Роль эмолентов в предотвращении развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита у детей

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, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

Статья поступила: 09.07.2020, принята к печати: 14.08.2020

Атопический дерматит (АтД) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний мультифакторной природы, проявляющихся преимущественно в детском возрасте. Несмотря на значительный процент случаев самостоятельного регресса болезни с возрастом, в ряде наблюдений демонстрируется иной сценарий развития событий, заканчивающийся персистентным течением АтД и/или формированием на его фоне сопутствующих аллергических патологий, что значительно ухудшает качество жизни пациента и приводит к его социальной дезадаптации. Патогенетическая основа такого пути состоит непосредственно в нарушении эпидермального барьера, формировании транскutánной сенсibilизации и развитии aberrантного аллергического (Th2-) иммунного системного ответа. При этом основная роль в предотвращении данного патологического пути отводится новому классу увлажняющих средств, содержащих в своем составе активные действующие компоненты, — «эмолентам плюс», считающимся краеугольным камнем в терапии и профилактике развития АтД и других аллергических заболеваний. В представленном обзоре литературы приводятся современные данные, касающиеся аспектов патогенеза АтД и развития на его фоне аллергических болезней. Также в работе рассматриваются данные о влиянии эмолентов на восстановление эпидермального барьера и возможностях их использования в качестве профилактических средств.

Ключевые слова: атопический дерматит, эпидермальный барьер, атопический марш, эмоленты

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Роль эмолентов в предотвращении развития аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (4): 334–339. doi: 10.15690/pf.v17i4.2160.

Атопический дерматит и бремя аллергических болезней, эпидемиологические данные

Атопический дерматит (АтД) представляет собой одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний мультифакторной природы [1]. Проявляется преимущественно в первые годы жизни ребенка и приблизительно в 40–70% случаев течение заболевания с возрастом значительно улучшается или вовсе заканчивается полным саморазрешением — так называемое «перерастание атопического дерматита» [2]. Однако в ряде случаев АтД также может служить предвестником развития более серьезных аллергических патологий в дальнейшем, что ведет к утяжелению течения основного заболевания, значительному снижению качества жизни пациента и его социальной дезадаптации [3–5]. Наиболее подвержено заболеванию АтД детское население быстроразвивающихся и развитых стран Европы и Запада, показатель распространенности в которых

варьирует от 15 до 25% [6]. В Российской Федерации показатель распространенности АтД у детей находится в пределах от 6,2 до 15,5% в зависимости от региона [7].

Интересным наблюдением является параллельный рост распространенности наряду с АтД других аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия (ПА), бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) [8]. Наглядным примером этого являются эпидемиологические данные Великобритании. Так, распространенность АтД в течение всей жизни составляет от 16,5 до 27,1% населения Великобритании; в отношении БА также прослеживается высокий показатель распространенности, который варьирует от 19,1 до 35,6% населения; неутешительны эпидемиологические данные и касательно распространенности АР среди населения — от 18,3 до 47,7% [9]. Эпидемиологическое исследование А. Kijima и соавт. продемонстрировало, что показатель распространенности АР, АтД, БА и ПА в течение жизни равнялся 35,7, 16,5,

9,9 и 7,0% соответственно [10]. Распространенность ПА в сочетании с АтД составляет от 20 до 80%, при этом наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются белок коровьего молока, арахис, яичный белок, соя и пшеница [11]. Также продемонстрировано, что ранняя сенсibilизация к пищевым продуктам в первый год жизни или аэроаллергенам в первые два года жизни ребенка является основным фактором риска развития БА и АР во взрослом возрасте [12, 13]. Метаанализ эпидемиологических данных, охватывающих детское население в более чем 100 странах, показал, что годовая распространенность АтД, БА и АР приблизительно равняется 7,9, 12,0 и 12,7% соответственно [14]. При этом распространенность случаев наличия всех трех вышеупомянутых аллергических заболеваний у одного индивидуума повсеместно составляет приблизительно 1,17%, что указывает на тесную патогенетическую связь этих патологий [14]. Эти наблюдения можно объяснить с помощью широко известной траектории развития аллергических заболеваний на фоне atopического дерматита — траектории «атопического марша», включающей в себя типичную последовательность прогрессирования аллергических заболеваний от АтД с сопутствующей в большинстве случаев ПА до формирования в дальнейшем БА и АР [3]. Дополнительно подтверждает взаимосвязь между ранним началом АтД с формированием сенсibilизации и последующим развитием аллергических заболеваний дыхательных путей исследование S. Lau и соавт., в котором продемонстрировано, что к пятилетнему возрасту у 50% детей с ранним началом АтД и отягощенным семейным анамнезом по atopическим заболеваниям была диагностирована БА или другие аллергические заболевания дыхательных путей по сравнению с 12% детей из общей популяции без влияния на них этих отягощающих факторов [15]. Эти данные совпадают с наблюдениями M. Kulig и соавт., которые также отметили, что у более чем 50% детей с тяжелым течением АтД в конечном итоге развивается БА, а приблизительно у 75% — АР [16].

Патогенез atopического дерматита, теория «снаружи внутрь и обратно»

Этиология АтД имеет многофакторный характер и включает в себя сложное взаимодействие различных внутренних и внешних факторов, начиная от генетической предрасположенности, наличия дефектов эпидермального барьера, нарушения регуляции иммунной системы и заканчивая состоянием микробиома [17]. В настоящее время наиболее доказанной и распространенной является новая модель патогенеза АтД, в основе которой лежит теория «снаружи внутрь и обратно». Данная концепция, в отличие от остальных, акцентирует внимание на первичном дефекте эпидермального барьера и необходимости применения терапевтической тактики, направленной на восстановление барьерной функции кожи [18]. Концепция предполагает, что в результате наличия структурных дефектов и нарушения целостности эпидермального барьера, а также влияния неблагоприятных факторов внешней среды происходит повреждение и увеличение активности кератиноцитов, высвобождающих целый каскад провоспалительных цитокинов (включая IL-1 β , IL-25, IL-33, TNF- α и TSLP), которые, в свою очередь, способствуют развитию Th2-иммунного ответа, активируя базофилы, дендритные клетки (ДК), а также вызывая экспрессию лиганда OX40L на ДК [19]. После чего ДК посредством OX40L индуцируют дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов преимущественно в сторону Th2-клеток, ингибируя пролиферацию Th1-лимфоцитов [20, 21]. Активированные Th2-лимфоциты рекрутируются в кожу под действием кожного лимфоцитарного антигена (CLA) и продуцируют характерные для АтД провоспалительные цитокины IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и IL-33, которые еще сильнее ухудшают барьерную функцию эпидермиса за счет нарушения дифференцировки кератиноцитов и важных структурных белков эпидермального барьера, снижают антимикробную защиту кожи и приводят к типичному симптому АтД в виде чувства зуда, таким образом замыкая этот порочный круг [17, 22].

Вышеизложенная теория имеет сильную доказательную базу, так, определено, что степень дисфункции эпи-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Roman A. Ivanov¹, Dmitri V. Fedorov¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical 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

Role of Emollients in Prevention of the Comorbid Allergic Diseases Development in Children with Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is one of the common multifactorial inflammatory diseases manifesting predominantly in childhood. There is significant number of cases of self-regression of the disease with aging. On the other hand, there is also another scenario ending with AD persistent course and/or development of comorbid allergic pathologies that can significantly worsen patient's quality of life and finally lead to social maladjustment. The pathogenesis of such way includes epidermal barrier disturbance, transcutaneous sensibilisation and aberrant allergic (Th2) immune systemic response development. Main role in preventing of this pathological pathway is lying on the new class of moisturizers containing active components "emollients plus". They are considered as foundation for the therapy and prevention of the development of AD and other allergic diseases. This literature review provides relevant data on AD pathogenesis and development of comorbid allergic pathologies. This paper also covers data on the effect of emollients in restoration of the epidermal barrier and their use as preventive measures.

Key words: atopic dermatitis, epidermal barrier, atopic march, emollients

For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Fedorov Dmitri V., Ambarchyan Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Role of Emollients in Prevention of the Comorbid Allergic Diseases Development in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (4): 334–339. doi: 10.15690/pf.v17i4.2160.

дермального барьера прямо пропорциональна тяжести течения АТД. Также отмечено, что внешне непораженная высыпаниями АТД кожа, как и участки кожного покрова в состоянии ремиссии на протяжении 5 лет после лечения, демонстрируют клинически значимое нарушение структуры эпидермального барьера [18, 23]. К тому же давно известна прочная связь между заболеваниями, вызванными мутациями структурных белков, и возникновением на их фоне АТД и других аллергических заболеваний, например, вульгарный ихтиоз (мутации гена филаггрина), болезнь Нетертона (мутация гена *SPINK5*, приводящая к недостаточности LEKTI и аномальной экспрессии сериновых протеаз), и синдром тяжелого дерматита, множественной аллергии и метаболического истощения, или SAM-синдром (*severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome*), причиной которого является мутация гена десмоглеина-1 [24, 25]. Вдобавок ко всему есть основания утверждать, что характерный для АТД профиль провоспалительных цитокинов ингибирует синтез керамидов, снижает уровень длинноцепочечных свободных жирных кислот, филаггрина, белков семейства десмоглеинов, антимикробных пептидов и других структурных компонентов кожного барьера [26–28].

Немаловажно значение и второго порочного цикла «зуд-расчесывание», возникающего вследствие избыточного выделения активированными Т-лимфоцитами IL-31, усиленной экспрессии TSLP кератиноцитами и колонизации кожи токсигенными штаммами *S. aureus* [29–31]. Этот порочный круг формируется за счет образования эскориаций в результате чувства зуда, которые не только создают новые «входные ворота» для аллергенов и инфекционных агентов, но и являются дополнительными дефектами эпидермального барьера, еще больше усиливающими выделение провоспалительных цитокинов, стимулирующих и усиливающих кожный зуд [32]. Кроме того, обнаружено, что хроническое воспаление, влияние IL-31 и сухость кожного покрова являются основополагающими факторами для гиперестезии кожи, возникающей за счет удлинения и увеличения количества ветвлений сенсорных нервных волокон в эпидермисе, в результате чего у пациентов с АТД возникает повышенная чувствительность к минимальным раздражителям и устойчивое чувство зуда [33–34]. Определенно, глубокое понимание патогенетических механизмов и структурных нарушений, лежащих в основе АТД, позволит расширить границы нашего представления о природе этого заболевания и приведет к открытию новых терапевтических решений для борьбы с ним.

Дисфункция эпидермального барьера как основополагающий фактор развития сопутствующих аллергических заболеваний на фоне атопического дерматита

Безусловно, АТД — первый шаг в развитии аллергических заболеваний за счет явления транскутанной сенсibilизации, возникающей в результате проникновения аллергенов внешней среды в кожу через дефектный эпидермальный барьер и приводящей к формированию патологического системного иммунного ответа [35–37]. Стоит отметить, что степень и распространенность сенсibilизации напрямую связаны с тяжестью течения АТД: чем тяжелее АТД, тем выше степень и больше показатель распространенности сенсibilизации в этой группе пациентов [38]. Также обнаружено влияние тяжести течения АТД на риск развития аллергических патологий. Так, у 70% пациентов, страдающих АТД тяжелого течения, отмечалось развитие БА, тогда как у пациентов с АТД

легкого течения БА наблюдалась лишь в 30% случаев. Данная корреляция справедлива и в отношении рисков развития АР [6]. Так или иначе, именно транскутанная сенсibilизация является самым ранним и, в то же время, критическим событием в патогенезе АТД, закладывающим фундамент для формирования атопических болезней с вовлечением новых органов-мишеней [39]. Дефекты эпидермального барьера служат «входными воротами» для аллергенов, которые захватываются антигенпрезентирующими клетками и мигрируют в локальные лимфатические узлы, где праймируют наивные Th0-лимфоциты и способствуют их дифференцировке в Th2-клетки, что способствует развитию АТД и формированию сенсibilизации [40]. Провоспалительные цитокины Th2-лимфоцитов (IL-4 и IL-13) способствуют формированию аллергического профиля иммунной системы и стимулируют В-клетки вырабатывать общие и специфичные к аллергенам IgE-антитела. Затем IgE связываются со своим высокоаффинным рецептором FcεR1 на поверхности тучных клеток кожи, кишечника, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, активируя их при повторном воздействии аллергена, что приводит к высвобождению медиаторов воспаления и проявлению типичной клинической симптоматики аллергических заболеваний в зависимости от затронутых органов и систем органов [41]. Однако некоторые IgE сами по себе обладают аутореактивностью и атакуют собственные ткани и структуры организма (некоторые из которых имеют высокую степень гомологии с аллергенами внешней среды), способствуя утяжелению течения АТД и возникновению аллергических реакций немедленного и замедленного типа [42]. Наряду с дефектами эпидермального барьера важную роль в транскутанной сенсibilизации и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей также занимает TSLP, создающий благоприятную среду для аберрантного иммунного ответа на безвредные антигены окружающей среды [43]. Как было упомянуто выше, TSLP является важным цитокином, ответственным за индукцию Th2-ответа, он высоко экспрессируется в коже больных АТД, особенно при воздействии аллергенов, провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-13, TNF-α) и повреждении кожного барьера [44, 45]. В связи с этим неудивительным является раннее возникновение у ребенка на фоне АТД IgE-опосредованной ПА, служащей в качестве «отправной точки» развития аллергических заболеваний по пути «атопического марша» и указывающей на преимущественный Th2-профиль иммунного ответа организма [10]. В этом случае именно наличие ранней ПА является основой для дальнейшей сенсibilизации к аэроаллергенам и сопровождается высоким риском развития в последующем БА и АР [46].

Роль увлажняющих средств в поддерживающем лечении атопического дерматита и профилактике развития аллергических заболеваний

Учитывая все вышесказанное, наиболее очевидным подходом к предотвращению развития транскутанной сенсibilизации является поддержание и восстановление эпидермального барьера сразу после рождения ребенка или после купирования острого воспалительного процесса с помощью топических глюкокортикостероидов (ГКС). Поэтому именно использование смягчающих/увлажняющих средств имеет решающее значение в лечении АТД, поскольку лишь коррекция состояния эпидермального барьера может не только уменьшить активность воспалительного процесса, но и предотвратить

проникновение аллергенов через кожу во внутреннюю среду организма.

Широко известно, что регулярное применение эмолентов с первых недель жизни ребенка примерно вдвое снижает риск развития АТД, что позволяет использовать их в качестве средств первичной профилактики [36, 47]. При легкой степени тяжести АТД смягчающие средства даже могут выступать в качестве средств терапии первой линии [48]. Тогда как в случаях тяжелого течения АТД эмоленты необходимо включать в схему комбинированной терапии вместе с активными лекарственными противовоспалительными препаратами, тем самым не только обеспечивая более быстрое восстановление эпидермального барьера и разрешение заболевания, но и оказывая особенно необходимый стероид-сберегающий эффект, а также пролонгируя ремиссию заболевания [49, 50]. Смягчающие средства помогают в снижении чувства зуда за счет восстановления целостности кожного барьера и уменьшения ксероза кожи [51]. Важно подчеркнуть, что предпочтительным является использование эмолентов с высоким содержанием липидов, а не кремов на водной основе, которые, напротив, могут усугубить состояние эпидермального барьера [52]. Были получены хорошие результаты в снижении риска развития АТД и сенсибилизации к пищевым аллергенам при регулярном раннем применении эмолентов, восполняющих дефицит липидов эпидермального барьера (церамидов, холестерина, свободных жирных кислот), в режиме 2 раза/сут не менее 5 дней в неделю в течение первых 6 мес жизни ребенка. Так, сенсибилизация к пищевым аллергенам на 6-м мес жизни была обнаружена только у 12,8% пациентов основной группы (применяющих липидовосстанавливающий крем) по сравнению с 22,9% группы контроля, использующей другие эмоленты не менее 3 дней в неделю [53]. Данные наблюдения подтверждают ключевую роль длительного применения увлажняющих средств как во время обострения, так и в качестве поддерживающей терапии. Этот принцип лежит в основе терапевтических и профилактических вмешательств у детей, страдающих и/или предрасположенных к развитию АТД и других аллергических заболеваний.

Учитывая великое множество эмолентов, доступных в настоящее время, движущими факторами в составлении рекомендаций для пациента по выбору определенного смягчающего средства выступают его состав, структура, свойства и оценка потенциальной пользы от дополнительных ингредиентов с различными механизмами действия в зависимости от ситуации. Определенно, в составе увлажняющего средства не должно быть потенциальных аллергенов или раздражающих ингредиентов. Примером оптимального, сбалансированного состава с комбинацией необходимых свойств в нашем случае выступает линия средств A-Derma Exomega Control (Pierre Fabre, Лавор, Франция), продукты которой выступают в качестве представителей нового класса увлажняющих средств, так называемых «эмолентов плюс» [54, 55]. Формула продуктов данной гаммы содержит такие активные компоненты, как экстракт ростков овса Реальба, глицерин, липидокompенсационные ингредиенты и витамин В₃ (никотинамид), а также содержит уникальную комбинацию, состоящую из омега-6 и 10-гидроксидекановой кислоты (Filaxerine). Применение передовой биоветорной технологии (BioVect) позволяет улучшить такие качества активных компонентов, как биологическое средство и направленность действия, благодаря достижению оптимальной транспортной среды. Инновационная активная

легко распределяющаяся структура обладает эффектом «второй кожи», предотвращающим трансэпидермальную потерю воды и прохождение аллергенов, а также эффектом «резервуара с водой», направленного на поддержание оптимальной степени гидратации кожи. Наличие различных лекарственных форм (лосьон, крем и мазь) позволяет выбрать наиболее подходящую в зависимости от остроты патологического процесса и индивидуальных предпочтений пациента [56].

Вышеуказанные компоненты оказывают таргетное патогенетическое воздействие на кожу, пораженную АТД. Так, безбелковый экстракт проростков овса Реальба за счет содержания в нем флавоноидов и сапонинов обладает противовоспалительным и иммунорегуляторным действиями, которые заключаются в ингибировании выработки провоспалительных цитокинов (в том числе TSLP, IL-1 β , IL-2, IL-13 и TNF- α), снижении экспрессии генов стресс-реакции (CCL21, CXCL1, IL-8), уменьшении стимуляции лимфоцитов и блоке каскада воспалительных реакций метаболического пути арахидоновой кислоты в результате ингибирования ферментов циклооксигеназы-2 и фосфолипазы А2 [57–59]. В результате чего противовоспалительная активность эмолента на основе экстракта овса Реальба ингибирует секрецию TSLP кератиноцитами на 44% по сравнению с 68% у 1% гидрокортизона [60]. Важно понимать, что у больных АТД минимальная воспалительная активность всегда присутствует и на видимо неизменной, здоровой коже (так называемое микровоспаление). Данный факт придает особую значимость проведения проактивной терапии АТД с использованием тГКС или топических ингибиторов кальциневрина в комбинации с эмолентами, содержащими в составе активные противовоспалительные компоненты [60]. R. Grimalt и соавт. продемонстрировали, что использование эмолентов, содержащих экстракт овса Реальба, в режиме 2 раза/сут имеет стероид-сберегающий эффект: количество используемых тГКС высокой степени активности, используемых в течение 6 нед лечения, достоверно снизилось на 42% в группе использования эмолентов по сравнению с контрольной группой [61]. Более того, экстракт овса Реальба, а также комбинация из омега-6 и 10-гидроксидекановой кислоты вместе с никотинамидом восстанавливают целостность эпидермального барьера за счет усиления дифференцировки кератиноцитов, повышения биосинтеза собственных керамидов и других липидов рогового слоя [58]. Были получены результаты, демонстрирующие уменьшение тяжести АТД по шкале SCORAD с 20 баллов (легкая степень тяжести) до 4 (почти чистый от высыпаний кожный покров) после 21 дня терапии эмолентом на основе экстракта овса Реальба с технологией BioVect [60]. Обращает на себя внимание международное многоцентровое исследование, изучавшее эффективность использования препаратов вышеупомянутой линейки дермокосметики у детей возрастом от 6 мес до 6 лет, страдающих АТД среднетяжелого течения, после купирования острой фазы заболевания с помощью короткого курса тГКС. Так, использование эмолента в режиме 2 раза/сут на протяжении 12 нед позволило примерно вдвое сократить использование тГКС, а также показало улучшение степени тяжести АТД, уменьшение частоты и продолжительности обострений [58]. Благодаря вышеперечисленным свойствам и структуре эмолента становится возможным уменьшить необходимую для достижения клинически значимого эффекта частоту нанесения средства до 1 раза/сут, что во многом улучшает приверженность пациентов и их родителей к терапии [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое понимание патофизиологии АТД и осознание возможных последствий дисфункции эпидермального барьера и бесконтрольного течения заболевания ставят специалистов перед необходимостью поиска новых стратегий лечения и профилактики, а также разработки инновационных таргетных препаратов наружного и системного лечения АТД, направленных на купирование кожного патологического процесса, восстановление эпидермального барьера и предотвращение формирования транскутанной сенсибилизации как основного фактора развития аллергических заболеваний. В этой связи крайне необходимым является соблюдение терапевтической тактики, включающей в себя систематическое применение эмоленов, содержащих вспомогательные активные компоненты, что, ко всему прочему, позволит пролонгировать ремиссию заболевания, уменьшить использование ТГКС, а также поможет в купировании чувства зуда.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании Pierre Fabre.

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, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма».

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

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, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma companies.

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

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

Р. А. Иванов

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

Д. В. Фёдоров

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

Э. Т. Амбарчян

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

Р. В. Епишев

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

А. И. Материкин

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

Л. А. Опрятин

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

А. А. Савелова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

- McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):649–655. doi: 10.4103/0019-5154.193674.
- Pyun BY. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(2):101–105. doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.101.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99–106. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002.
- Jianu E, Ulmeanu R. Links between allergic rhinitis and asthma. *Romanian Journal of Rhinology.* 2013;3(9):39–44.
- Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient-burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(3):340–347. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006.
- Spergel J. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):S118–S127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
- Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(3):279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics.* 2016;15(3):279–294. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998;351(9111):1225–1232.
- Pols DHJ, Wartna JB, Moed H, et al. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(2): 143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
- Kijima A, Murota H, Takahashi A, et al. Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Allergol Int.* 2013;62(1):105–112. doi:10.2332/allergolint.12-0a-0468.
- Dhar S, Srinivas SM. Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):645–648. doi: 10.4103/0019-5154.193673.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):720–725. doi: 10.1067/mai.2001.119151.
- Celakovska J, Bukac J. Analysis of food allergy in atopic dermatitis patients — association with concomitant allergic diseases. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):445–450. doi: 10.4103/0019-5154.139867.
- Pols DHJ, Wartna JB, van Alphen EI, et al. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131869. doi: 10.1371/journal.pone.0131869.
- Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(3):265–272. doi: 10.1016/s1526-0542(02)00189-6.
- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(6):1173–1179. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70195-8.
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(2):84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(5):437–446. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832e7d36.

19. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867.
20. Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1067–1070. doi: 10.1038/jid.2008.88.
21. Wang YH, Liu YJ. OX40-OX40L interactions: a promising therapeutic target for allergic diseases? *J Clin Invest*. 2007;117(12):3655–3657. doi: 10.1172/JCI34182.
22. Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, Volz T. Regulation of T Cell Immunity in Atopic Dermatitis by Microbes: The Yin and Yang of Cutaneous Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:353. doi: 10.3389/fimmu.2015.00353.
23. Elias PM, Feingold KR. Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2001;137(8):1079–1081.
24. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Савелова А.А. и др. Роль эпидермального барьера в формировании пищевой аллергии у детей с генодерматозами. *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 4. — С. 234–240. [Murashkin NN, Ivanov RA, Savelova AA, et al. Role of the Epidermal Barrier in the Formation of Food Allergies in Children with Genodermatosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16(4):234–240. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v16i4.2053.
25. McAleer MA, Pohler E, Smith FJD, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plaklin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1268–1276. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.002.
26. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.
27. Kobayashi J, Inai T, Morita K, et al. Reciprocal regulation of permeability through a cultured keratinocyte sheet by IFN-gamma and IL-4. *Cytokine*. 2004;28(4–5):186–189. doi: 10.1016/j.cyt.2004.08.003.
28. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, Katagiri K. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):786–792. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23651.x.
29. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):411–417. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.033.
30. Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):302–305. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04352.x.
31. Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends Immunol*. 2014;35(2):49–50. doi: 10.1016/j.it.2013.12.001.
32. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(2):90–97. doi: 10.5826/dpc.0902a03.
33. 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.
34. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):500–508.e24. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020.
35. Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol*. 1998;28(3):769–779. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199803)28:03<769::AID-IMMU769>3.0.CO;2-H.
36. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):145–151. doi: 10.1016/j.ana.2017.11.023.
37. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416.
38. Schafer T, Heinrich J, Wjst M, et al. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1280–1284. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70025-4.
39. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):949–963. doi: 10.1038/jid.2011.435.
40. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The Role of Skin Barrier in the Pathogenesis of Food Allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382.
41. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(6):621–629. doi: 10.1007/s11882-012-0296-x.
42. Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66(3):398–403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002.
43. Zhang Y, Zhou B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res*. 2012;52(3):211–223. doi: 10.1007/s12026-012-8264-z.
44. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1463–1474. doi: 10.1586/1744666X.2014.967684.
45. Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*. 2005;202(4):541–549. doi: 10.1084/jem.20041503.
46. Kjellman NI, Nilsson L. From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(11 Suppl):13–17.
47. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011.
48. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
49. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Cur Med Res Opin*. 2010;26(3):633–640. doi: 10.1185/03007990903512156.
50. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.
51. Mack Correa CM, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:836931. doi: 10.1155/2012/836931.
52. Cork MJ, Danby S. Aqueous cream damages the skin barrier. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1179–1180. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10390.x.
53. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol*. 2017;178(1):e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747.
54. 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.
55. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии atopического дерматита. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):97–100. doi: 10.15690/pf.v16i2.2006
56. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00149-x.
57. Mandeau A, Aries M-F, Bieber T, et al. Rhealba Oat Plantlet Extract: Evidence of Protein-Free Content and Assessment of Regulatory Activity on Immune Inflammatory Mediators. *Planta Med*. 2011;77(09):900–906. doi: 10.1055/s-0030-1250649.
58. Stalder JF, Tennstedt D, Deleuran M, et al. Fragility of epidermis and its consequence in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(Suppl 4):1–18. doi: 10.1111/jdv.12509.
59. Saint Aroman M, Guillot P, Dahan S, et al. Efficacy of a repair cream containing Rhealba oat plantlets extracts, L-ALA-L-GLU dipeptide, and hyaluronic acid in wound-healing following dermatological acts: a meta-analysis of >2,000 patients in eight countries corroborated by a dermatopediatric clinical case. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018;11:579–589. doi: 10.2147/CCID.S177614.
60. Wollenberg A, Folster-Holst R, Saint Aroman M, et al. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl 1):1–15. doi: 10.1111/jdv.14846.
61. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The Steroid-Sparing Effect of an Emollient Therapy in Infants with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Study. *Dermatology*. 2006;214(1):61–67. doi: 10.1159/000096915.
62. Patel N, Feldman SR. Adherence in Atopic Dermatitis. In: *Management of Atopic Dermatitis*. Fortson EA, Feldman SR, Strowd LC, eds. Springer; 2017. pp. 139–159. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_12.