

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАРУЖНЫХ СРЕДСТВ КОСМЕТИЧЕСКОЙ ЛИНИИ ЭМОЛИУМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Л.В. ТЕКУЧЕВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ

### Experience of using peroral cosmetic products from the Emolium series in the complex therapy of children suffering from atopic dermatitis

L. V. TEKUCHEVA, L. F. ZNAMENSKAYA

Об авторах:

Л.В. Текучева — старший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Обобщены современные данные о функции эпидермального барьера, механизмах его нарушения и роли в развитии атопического дерматита. Представлены результаты, подтверждающие эффективность комплексного применения средств базового ухода в терапии детей, больных атопическим дерматитом. Для базового ухода использовались косметические средства линии Эмолиум в форме крема, эмульсии, а также средства гигиены кожи (эмульсия для ванн, крем-гель для умывания).

*Ключевые слова:* атопический дерматит, эпидермальный барьер, эмолиенты, косметические средства Эмолиум, трансэпидермальная потеря воды.

The authors summarized the current data on the function of the epidermal barrier, mechanisms of its affection and its role in the development of atopic dermatitis. They present the results confirming the efficacy of complex administration of basic skin care products in the therapy of children suffering from atopic dermatitis. Basic skin care products were cosmetic products from the Emolium series in the form of cream and emulsion as well as skin hygiene products (bath emulsion, cream washing gel).

*Key words:* atopic dermatitis, epidermal barrier, emollients, Emolium cosmetic products, transepidermal water loss.

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи. Его распространенность широко варьирует и составляет 15—20% у детей и подростков и 1—3% у взрослых. До 60% случаев приходится на ранний детский возраст (первый год жизни). По данным разных авторов, показатель распространенности заболевания значительно увеличился в последние годы. Кроме того, наблюдается тенденция к длительному течению заболевания у большого числа пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями [1—4].

Заболеваемость атопическим дерматитом является важной медико-социальной проблемой, значимость которой определяется не только высоким уровнем его распространенности и тенденцией к более тяжелому течению, но и существенным снижением качества жизни пациента и его семьи.

Атопический дерматит — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, характеризующееся

интенсивным зудом, воспалением и сухостью кожных покровов [1, 5, 6].

Развитие дерматоза обусловлено комплексным процессом, включающим взаимодействие генетических факторов, факторов окружающей среды, нарушения барьерной функции кожи и иммунного ответа [6, 7].

В основе патогенеза атопического дерматита лежит иммунозависимое воспаление кожи, сопровождающееся повышенной ее чувствительностью к раздражителям. Новые исследования иммунопатогенеза атопического дерматита подтверждают, что структурные дефекты эпидермиса в сочетании с иммунной дисрегуляцией играют важную роль в развитии этого заболевания [8].

Основная функция эпидермиса — барьерная: защита кожи от факторов окружающей среды, механического повреждения, воздействия УФ-облучения, повышенной потери воды. Наиболее важную роль в обеспечении защитной функции эпидермиса выполняет роговой слой (stratum corneum), который формируется из корнеоцитов и внеклеточного матрикса, обогащенного липидами. Основными молекулами, задерживающими воду, являются

ся такие липиды, как церамиды. К другим липидам эпидермиса относятся: незаменимые жирные кислоты, холестерол, триглицериды, сквален. При атопическом дерматите в пораженной и непораженной коже больных обнаружено достоверное снижение церамидов в роговом слое, что проявляется сухостью кожи [6, 7].

В развитии заболевания неоспорима роль нарушений барьерной функции кожи, обусловленных дефектом синтеза структурообразующих белков, недостаточной функцией сальных желез, изменением липидного состава кожи (снижение уровня церамидов), снижением естественного хумиктанта — фактора увлажнения кожи и повышением активности протеаз, что способствует усилению трансэпидермальной потери воды и создает возможность поступления аллергенов трансдермально [6, 7, 9]. Необходимо отметить, что патологические изменения обнаруживаются даже во внешне здоровой коже при отсутствии клинических признаков ее поражения.

Показано, что самым важным фактором в поддержании барьерной функции кожи является дифференцировка кератиноцитов в корнеоциты, в процессе которой повышается экспрессия протеинов кератина, образующих цитоскелет эпителиальных клеток [10].

Кроме того, важными компонентами, участвующими в формировании эпидермиса, являются белки эпидермального дифференцировочного комплекса — филаггрин, лорикрин, инволюкрин, трихогиалин. Наибольшее значение имеет структурообразующий белок филаггрин с массовой долей 37кД, локализующийся в зернистом слое эпидермиса. Дефект его синтеза приводит к нарушениям процессов кератинизации и формирования нормального рогового слоя. По данным зарубежных исследований, мутации гена филаггрина являются причиной снижения барьерной функции рогового слоя эпидермиса. Известно, что синтез филаггрина закодирован в эпидермальном дифференцировочном комплексе, локализованном на хромосоме 1q21. Согласно данным разных авторов носителями одного или двух аллельных генов филаггрина в общей популяции являются почти 10% европейского населения, в то время как среди больных атопическим дерматитом — 42—79% [11, 12].

В результате генетических исследований установлено, что полиморфизм гена филаггрина служит важным фактором, определяющим не только возможность развития атопического дерматита, но и раннее его начало, длительность течения и степень тяжести [11, 13—19].

Зарубежные исследования последних лет определили ассоциацию фенотипа вульгарного ихтиоза с филаггрином, кодированным аллелями генов R510X, 2282del4 [11]. В дальнейшем было обнаружено, что идентифицированные мутации филаггрина являются главным фактором предрасположенно-

сти к атопическому дерматиту у населения Ирландии, Шотландии, Дании и у жителей северной части Германии [11, 20].

С 2006 г. проводятся генетические исследования по выявлению мутаций *FLG* у населения Японии, Китая, Сингапура и других азиатских стран. Выявлены новые мутации у жителей этих стран, нехарактерные для европейцев [21, 22].

На сегодняшний день у больных атопическим дерматитом идентифицировано около 40 мутаций гена филаггрина [21]. В настоящее время продолжается поиск новых мутаций гена филаггрина в каждой популяции с целью создания глобальной популяционной генетической карты мутаций гена филаггрина [21].

Таким образом, мутации гена филаггрина являются одной из составляющих генетической предрасположенности к атопическому дерматиту, которые также определяют тяжесть его течения.

Помимо вышеизложенных дефектов эпидермального барьера, следует отметить и снижение выработки антимикробных пептидов (LL-37,  $\beta$ -дефензин-2 и -3) роговым слоем кожи и потовыми железами (дермцидин-1, дермцидин-1L) у больных атопическим дерматитом [23—26].

Некоторые продуцируемые кожей пептиды, в частности дермцидин (DCD-1L), обладают способностью стимулировать выработку кератиноцитами цитокинов (фактор некроза опухолей  $\alpha$  — TNF $\alpha$ , интерлейкин-8 — IL8) и хемокинов, что доказывает их бактерицидные свойства. В свою очередь  $\alpha$ -дефензины человека индуцируют выработку IL-1, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ ) в моноцитах. Равно как и LL-37,  $\beta$ -дефензины опосредуют выработку кератиноцитами человека IL-6, IL-10, IL-18, IL-20, IP-10 /CXCL10, MCP-1 /CCL2, MIP-3 $\alpha$  /CCL20 и RANTES [27].

Дефицит антимикробных пептидов при атопическом дерматите повышает восприимчивость кожи к инфекциям и увеличивает экспозицию микробных продуктов и других раздражающих веществ, которые в свою очередь инициируют развитие воспалительного ответа в коже [23]. Кроме того, бактерии и вирусы, колонизирующие воспаленную кожу, активируют лейкоциты, что приводит к высвобождению цитокинов (в том числе IL-31) и протеаз (триптаза). Достоверное повышение экспрессии химотрипсиновых энзимов в роговом слое эпидермиса также облегчает проникновение раздражающих веществ и аллергенов в кожу [28—30].

Среди протеаз, вовлеченных в процесс десквамации, следует упомянуть химотрипсиновый энзим рогового слоя (SCCE) и трипсиновый энзим рогового слоя (SCTE). Эти сериновые протеазы, экспрессирующиеся в зернистом слое, находятся во внеклеточном пространстве рогового слоя. SCCE и SCTE участвуют в гидролизе корнеодесмозина, десмоколли-

на 1 и десмоглеина 1 (белки клеточной адгезии, формирующие десмосомы). Активность данных протеаз регулируется ингибиторами протеаз, такими как SLPI и SCALP. Лимфоэпителиальный ингибитор протеаз Kazal-типе 5 (ЛЕКТИ), кодируемый геном SPINK 5, также подавляет активность SCCE. Повышенная экспрессия данных энзимов и сниженная активность ингибиторов протеаз способствуют нарушению целостности эпидермального барьера, характерного для больных атопическим дерматитом [31—33].

В последнее время дефекты барьерной функции кожи рассматриваются как один из важных фенотипических признаков атопического дерматита [34].

Одни авторы рассматривают нарушение эпидермального барьера кожи как первичное звено развития атопического дерматита, что способствует проникновению аллергенов, впоследствии инициирующих воспалительный ответ и гиперреактивность кожи [35, 36]. Другие полагают, что нарушение эпидермального барьера является вторичным процессом вследствие воспаления, которое развивается в ответ на проникновение аллергенов и раздражителей в кожу [37].

Снижение уровня керамидов кожи, изменение содержания липидов и pH кожи, повышение экспрессии химотрипсиназных энзимов в роговом слое обуславливают нарушение барьера эпидермиса.

Таким образом, развитие атопического дерматита является результатом сложного взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, что приводит к инициации воспалительного ответа в коже [38].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что наружная терапия является патогенетически обоснованной и необходимой для каждого пациента, страдающего атопическим дерматитом. Наружная терапия основывается на регулярном использовании очищающих, смягчающих/увлажняющих средств, а в период обострения заболевания — топических глюкокортикостероидных препаратов и/или топических блокаторов кальциневрина, при этом не исключая использования средств базовой терапии (смягчающих/увлажняющих средств). Однако данные подходы к наружной терапии, в частности ежедневное использование средств базовой терапии, все еще не нашли должного понимания у врачей и пациентов. Использование данных средств рекомендуется не только в периоды обострения заболевания, но и в период ремиссии, что обусловлено нарушением целостности кожного покрова, повышением трансэпидермальной потери воды, повышенной чувствительностью к раздражителям.

Пациенты, страдающие атопическим дерматитом, нуждаются в ежедневных гигиенических процедурах с использованием гипоаллергенных очища-

ющих увлажняющих средств, нейтральных (pH 5,5) и не раздражающих кожу.

При использовании средств базового ухода рекомендуется учитывать возраст пациента, индивидуальные предпочтения, а также характер кожного воспалительного процесса. По механизму действия различают средства увлажняющие и смягчающие (эмоленты). Смягчающие средства способствуют удержанию влаги в роговом слое кожи путем окклюзии. Увлажняющие средства содержат натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor), к которому относят мочевины, молочную кислоту, глицерин, гиалуроновую кислоту, мукополисахариды. Кроме того, в состав некоторых средств входят липиды (церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты), необходимые для уменьшения трансэпидермальной потери воды, восстановления рогового слоя кожи, а также подавления роста патогенной флоры, в частности *S. aureus*.

Отсутствие в терапии атопического дерматита средств базового ухода приводит к повышению системной абсорбции топических глюкокортикостероидов и, следовательно, к усилению их побочных эффектов [38—44]. В ходе ранее проводившихся исследований было показано, что ежедневное использование смягчающих/увлажняющих средств приводит к более быстрому разрешению симптомов обострения, повышает эффективность терапии топическими кортикостероидами и уменьшает потребность в их применении [43, 44].

В связи с этим представляет интерес линия косметических средств «Эмолиум» (АО «Непентес», Варшава, Польша), разработанная для комплексного ухода за сухой кожей, склонной к атопии: средства гигиены (кремовый гель для мытья, эмульсия для ванн), увлажняющие и восполняющие дефицит липидов в коже средства базового ухода (крем, эмульсия для тела, специальный крем, специальная эмульсия для тела). Данные средства содержат в своем составе компоненты, которые смягчают и увлажняют кожу, восстанавливают воднолипидный слой, предотвращают потерю влаги, оказывают регенерирующее действие (масло макадамии, масло карите, аллентоил, пантенол, гиалуронат натрия, кукурузное масло, парафиновое масло, триглицериды, молочная кислота, мочевины, глицерин, Arlasilk®, Phospholipid GLA, Fucogel®).

### Материал и методы

Под клиническим наблюдением в отделении детской дерматологии ФГУ «ГНЦД» находились 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек), больных атопическим дерматитом. Возраст пациентов колебался от 6 месяцев до 18 лет (средний возраст  $3,9 \pm 3,7$  года). В возрасте от 6 мес. до 1 года было 8 детей, от 1 года до 3 лет — 8, от 3 до 7 лет — 9 детей и старше 7 лет — 5 пациентов.

Пациентов наблюдали в течение 8 нед.

Все больные в период обострения использовали препарат Унидерм (мометазона фураат 0,001 г) в форме крема до уменьшения признаков острого воспаления 1 раз в день в течение 7 дней (у детей моложе 2 лет в течение 5 дней), затем через день — 7 дней, затем 2 раза в нед. — 14 дней. В течение первой недели терапию сочетали с применением специального крема Эмолиум и специальной эмульсии Эмолиум с содержанием 5% мочевины, затем использовали крем Эмолиум и эмульсию Эмолиум для тела с содержанием 3% мочевины. В течение всего периода лечения пациенты применяли эмульсию Эмолиум для ванн и крем-гель для умывания Эмолиум.

Системная терапия включала применение антигистаминных препаратов, дезинтоксикационных и гипосенсибилизирующих средств.

Для объективной оценки степени тяжести клинических проявлений и эффективности терапии у всех больных был использован индекс SCORAD. Значения индекса SCORAD менее 20 баллов соответствовали легкой степени тяжести заболевания, от 20 до 60 — средней степени тяжести, более 60 — тяжелой.

Для оценки эффективности лечения на каждом визите у больного проводилось измерение влажности кожи (корнеометрия) с помощью датчика Corneometer® CM 825; трансэпидермальной потери воды кожей с помощью датчика Tewameter® TM 300; pH-метрия кожи с помощью датчика Skin-pH-Meter® PH 905 на оборудовании Multi Probe Adapter MPA 5 производства COURAGE+KHAZAKA electronic GmbH (Германия). Расчеты и сохранение результатов исследования каждого датчика проводились с помощью программного обеспечения в базе данных. Результаты регистрировались в виде цифровых значений. Пределы нормальных значений показателей корнеометрии составляли от 40 и выше, теваметрии — ниже 12, pH-метрии в пределах 5,5—5,8.

Критериями эффективности лечения служило достижение положительных клинических результатов в виде уменьшения или полного разрешения зуда, признаков воспаления кожи и положительной динамики показателей инструментальных методов обследования кожи.

Заключительная клиническая оценка эффективности терапии проводилась на 8-й нед. и определялась следующим образом:

- клиническое выздоровление — полное разрешение кожного воспалительного процесса;
- значительное улучшение — снижение величины индекса SCORAD не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными;
- улучшение — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 75%, но более 25% по сравнению с исходными данными;
- без изменений — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными;

- ухудшение — усиление вовлечения кожных покровов в патологический процесс по сравнению с исходными данными.

## Результаты

Средняя величина индекса SCORAD до лечения составила  $47,4 \pm 17,9$  балла. Дети с легкими клиническими проявлениями заболевания (индекс SCORAD менее 20 баллов) в выборку не включались.

Клинические проявления средней степени тяжести наблюдались у 24 (80%) больных (средняя величина индекса SCORAD  $39,3 \pm 7,4$  балла), тяжелые клинические проявления (средняя величина индекса SCORAD  $68,2 \pm 10,7$  балла) — у 6 (24%) пациентов.

Экссудативная форма отмечалась у 8 (26,7%) пациентов, эритематозно-сквамозная форма — у 11 (36,7%), эритематозно-сквамозная с лихенификацией — у 9 (30%), лихеноидная — у 2 (6,7%) больных.

Экссудативная форма атопического дерматита характеризовалась эритемой, отеком кожи, на фоне которой имелись милиарные и лентикулярные папулы, микровезикулы, серозные корочки. Высыпания локализовались преимущественно на коже лица в области щек, подбородка, на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, туловище, ягодицах. Больных беспокоил зуд кожных покровов от умеренного до выраженного.

При эритематозно-сквамозной форме преимущественная локализация высыпаний наблюдалась на туловище, в области крупных кожных складок (локтевые, подколенные, паховые, паховобедренные), шеи, тыла кистей, лучезапястных, голеностопных суставов, на сгибательных и разгибательных поверхностях конечностей. Кожный патологический процесс характеризовался сгруппированными лентикулярными папулами, сливающимися в эритематозно-сквамозные бляшки с умеренной инфильтрацией, без четких контуров. На поверхности высыпаний выявлялись геморрагические корочки, чешуйки, эскориации, трещины. Отмечалась выраженная сухость кожных покровов, отрубевидное шелушение кожи. Пациентов беспокоил выраженный зуд кожи.

При эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией очаги воспаления были представлены полушаровидными папулами бледно-розового цвета, образующими эритематозно-сквамозные бляшки, очагами лихенификации, покрытыми эскориациями, геморрагическими корочками, мелкопластинчатыми чешуйками. Высыпания располагались симметрично, преимущественно на коже век, в периоральной области, на переднебоковой поверхности шеи, в области локтевых и подколенных сгибов, лучезапястных и голеностопных суставов, тыла кистей. Отмечались отечность, синопность и шелушение век, выраженные складки

под нижним веком (симптом Денье—Моргана), выраженная дисхромия кожи на туловище и конечностях в виде крупноочаговых гипер- и гипопигментаций. Зуд выраженный, постоянный, иногда приступообразный.

Лихеноидная форма наблюдалась у 2 подростков и характеризовалась наличием очагов инфильтрации и лихенификации кожи, множественными экскориациями, геморрагическими корочками в пределах очагов воспаления. Высыпания преимущественно располагались на лице в периорбикулярной и периоральной областях, на шее, в области декольте, локтевых, лучезапястных и подколенных сгибов, на тыле кистей. Больные жаловались на интенсивный зуд.

На 7-й день от начала лечения наблюдалось улучшение кожного процесса, характеризующееся уменьшением или разрешением эритемы, отечности, инфильтрации, папулезных элементов в очагах воспаления. Шелушение и сухость кожи уменьшились у всех пациентов. Зуд кожи уменьшился или полностью регрессировал. Средний показатель индекса SCORAD у пациентов составил  $17,6 \pm 11,4$  балла. У 1 (3,3%) пациента кожный патологический процесс полностью разрешился, у 18 (60%) пациентов наблюдались легкие клинические проявления атопического дерматита, у 11 (36,7%) — клинические проявления средней степени тяжести. Клиническое выздоровление наблюдалось у 1 (3,3%) пациента, значительное улучшение — у 8 (26,7%), улуч-

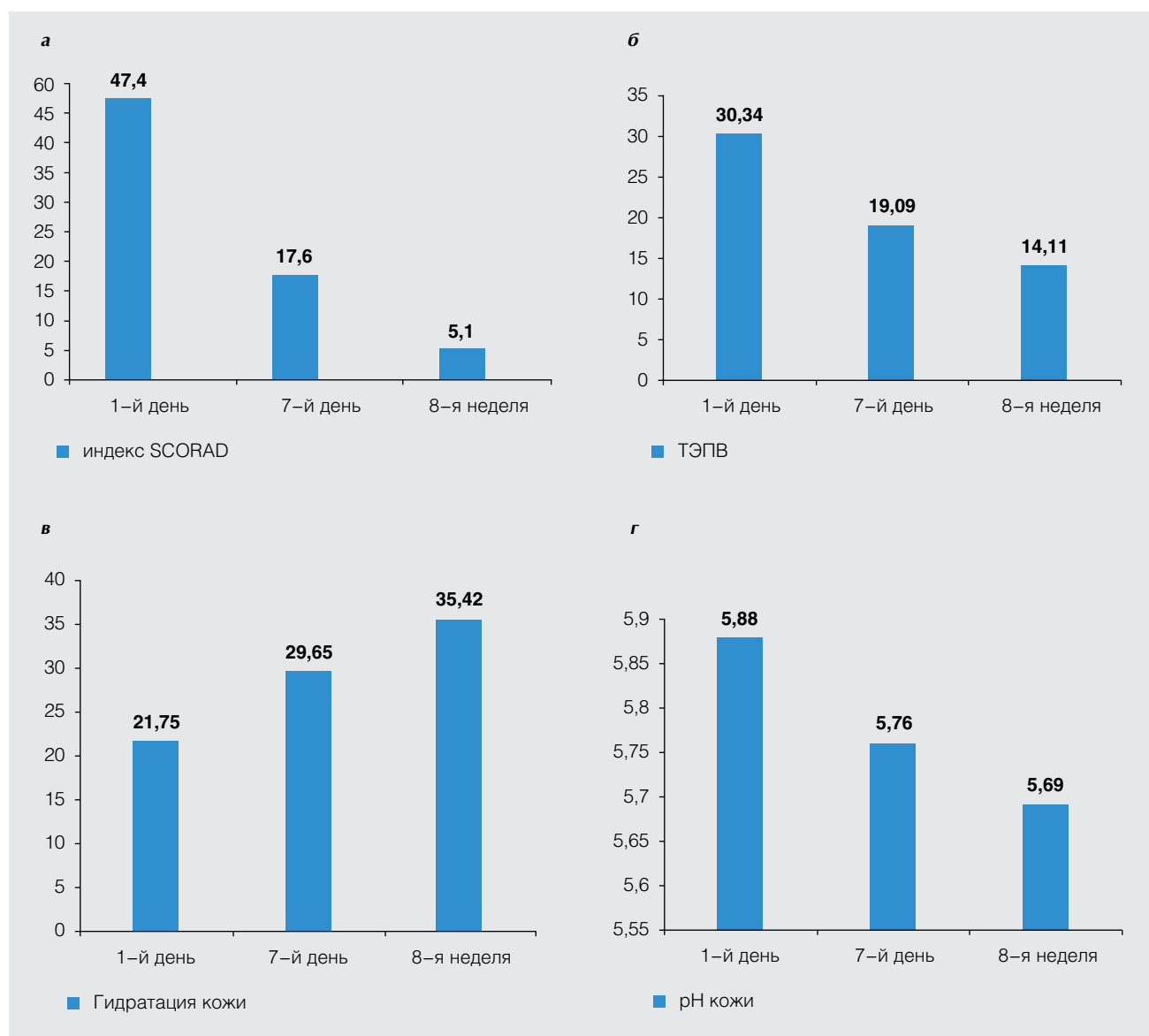


Рис. Динамика показателей индекса SCORAD (а), трансэпидермальной потери воды — ТЭПВ (б), гидратации кожи (в), pH кожи (г) у детей, больных атопическим дерматитом, на фоне лечения препаратом Унидерм и косметическими средствами линии Эмолиум

шение — у 20 (66,7%), отсутствие положительной динамики в лечении у 1 (3,3%) больного, ухудшения кожного процесса не отмечалось. Средний показатель корнеометрии составил  $29,6 \pm 5,6$ , средний показатель теваметрии —  $19,1 \pm 6,3$ , рН-метрии —  $5,69 \pm 0,2$ .

К концу 8-й нед. лечения средний показатель индекса SCORAD у пациентов составил  $5,1 \pm 6,1$  балла (см. рис., а). Клиническое выздоровление наблюдалось у 14 (46,72%), значительное улучшение — у 11 (36,7%), улучшение — у 5 (16,7%) пациентов ухудшения кожного процесса не было. Улучшение кожного процесса заключалось в частичном разрешении очагов воспаления, уменьшении степени выраженности эритемы, инфильтрации в очагах воспаления, а также сухости и шелушения кожных покровов. У всех наблюдавшихся пациентов интенсивность зуда уменьшилась, улучшился сон.

Средний показатель корнеометрии составил  $35,4 \pm 5,9$ , средний показатель теваметрии —  $14,11 \pm 4,9$ , рН-метрии —  $5,7 \pm 0,2$  (см. рис. б—д).

Все пациенты или лица, ухаживающие за детьми, отмечали хорошую переносимость косметических средств, приятные ощущения при нанесении, легкую впитываемость, быстрое устранение видимой сухости кожи.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало высокую клиническую эффективность (клиническое выздоровление у 46,7% детей к концу 8-й нед. лечения) и безопасность сочетанного использования топического глюкокортикостероидного препарата Унидерм и косметических средств линии Эмолиум в наружной терапии детей, больных атопическим дерматитом.

### Обсуждение

Результаты проведенного нами клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности косметических средств линии Эмолиум в комплексной терапии детей, больных атопическим дерматитом. В процессе ухода косметическими средствами линии Эмолиум клиническое улучшение характеризовалось уменьшением или разрешением сухости и шелушения кожных покровов, признаков воспаления и зуда кожи и сопровождалось повышением уровня увлажненности эпидермиса, снижением уровня трансэпидермальной потери воды и нормализацией рН кожи, по данным инструментальных методов обследования. Такая динамика показателей указывает на улучшение барьерной функции кожи, что позволяет рекомендовать использование данных косметических средств в период не только обострения, но и ремиссии заболевания для предотвращения повторных рецидивов болезни и улучшения качества жизни больных атопическим дерматитом.

### Заключение

Таким образом, сочетанное применение в наружной терапии больных атопическим дерматитом топических кортикостероидных препаратов и наружных увлажняющих/смягчающих средств позволяет достигнуть не только положительных клинических результатов, но и повышения увлажненности кожи, снижения трансэпидермальной потери воды. Кроме того, применение увлажняющих/смягчающих средств в наружной терапии атопического дерматита приводит к более быстрому разрешению симптомов обострения, повышает эффективность терапии топическими кортикостероидами и позволяет уменьшить длительность их использования.

### Литература

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483—1494.
2. Simpson C.R., Newton J., Hippisley-Cox J. et al. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for eczema in England. *J R Soc Med* 2009; 102: 108—117.
3. Levy R.M., Gelfand J.M., Yan A.C. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 109—115.
4. Schmitt J., Bauer A., Meurer M. Atopic eczema in adulthood. *Hautarzt* 2008; 59: 841—850.
5. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 1980; 92: 44—47.
6. Akdis C., 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. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:152—169.
7. Novak N., Bieber T., Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128—139.
8. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1892—1908.
9. Leung D.Y. Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 494—495.
10. Elias P. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 183—200.
11. Palmer C.N., Irvine A.D., 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: 441—446.
12. Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H. et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1770—1775.
13. Palmer C.N., Ismail T., Lee S.P. et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64—68.
14. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 504—507.
15. Stemmler S., Parwez Q., Petrasch-Parwez E. et al. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest. Dermatol.* 2007; 127: 722—724.
16. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., Irvine A.D., Rodriguez E., Diaz-Lacava A. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214—219.
17. Irvine A. D. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 504—507.
18. Brown S. J., Sandilands A., Zhao Y. et al. Prevalent and low frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early-onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1591—1594.

19. Marenholz I., Nickel R., Ruschendorf F. et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866—871.
20. Ruether A., Stoll M., Schwarz T. et al. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1093—1094.
21. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics *British Journal of Dermatology* 2010; 162: 472—477.
22. Zhang X., Liu S., Chen X. et al. Novel and Recurrent Mutations in the Filaggrin Gene in Chinese Patients with Ichthyosis Vulgaris *British Journal of Dermatology*. Accepted Date: 19-Feb-2010.
23. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151—1160.
24. Gallo R.L., Murakami M., Ohtake T. et al. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823—831.
25. Niyonsaba F., Nagaoka I., Ogawa H. Human defensins and cathelicidins in the skin: beyond direct antimicrobial properties. *Crit Rev Immunol* 2006; 26: 545—576.
26. Schroeder J.M., Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 469—486.
27. Niyonsaba F., Suzuki A., Ushio H. et al. The human antimicrobial peptide dermcidin activates normal human keratinocytes. *British Journal of Dermatology* 2009 Feb; 160(2): 243—9.
28. Howell M.D., Novak N., Bieber T. et al. Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 738—745.
29. Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N. et al. Antimicrobial peptides human b-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 594—604.
30. Wood L.C., Elias P.M., Calhoun C. et al. Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a preformed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 397—403.
31. Caubet C., Jonca N., Bratssand M. et al. Degradation of corneodesmosome protein by two serine protease of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1235—1244.
32. Ekholm I.E., Bratssand M., Egelrud T. Stratum corneum tryptic enzyme in normal epidermis: a missing link in the desquamation process? *J Invest Dermatol* 2000; 114: 56—63.
33. Suzuki Y., Nomura J., Koyama J. et al. The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 369—375.
34. Taieb A., Hanifin J., Cooper K. et al. Proceedings of the 4th Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15—17, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 378—390.
35. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 177—180.
36. Chamlin S.L., Kao J., Freiden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 198—208.
37. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 3—21.
38. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T., eds. *Handbook of Atopic Eczema*, 2nd edn., Springer, Heidelberg, 2006.
39. Kawashima M., Hayashi N., Nogita T. et al. The usefulness of moisturizers for maintenance of remission in atopic dermatitis. *Jpn J Dermatol* 2007; 117: 1139—1145.
40. Furue M., Furukawa F., Hide M. et al. Guidelines for therapy for atopic dermatitis 2004. *Jpn J Dermatol* 2004; 114: 135—142.
41. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol. Ther* 2004; 17 (Suppl 1): 43—48.
42. Levi K., Kwan A., Rhines A.S. et al. Emollient molecule effects on the drying stresses in human stratum corneum. *British Association of Dermatologists* 2010; 163: 695—703.
43. Long C., Mills C., Finlay A. A practical guide to topical therapy in children *Br J Dermatol* 1998; 138: 293—296.
44. Chamlin S.L., Kao J., Freiden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 198—208.