

УДК 616.5-002:615.26]-085

Няньковська О.С.^{1,2}, Няньковський С.Л.^{1,2}, Городиловська М.І.¹, Камуть Н.В.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Інститут наук про здоров'я, Медичний коледж Жешувського університету, м. Жешув, Польща

Значення дисфункції шкірного бар'єра при atopічному дерматиті та можливості її корекції

Резюме. Атопічний дерматит (АД) — це хронічний рецидивуючий екзематозний дерматоз, який уражає до 20 % дітей та 10 % дорослих. Патолофізіологія передбачає взаємодію між дисфункціональним шкірним бар'єром та спотвореною вродженою й набутою імунною реакцією 2-го типу з невідповідною активацією клітин Th2 і вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу. Порушення шкірного бар'єра при АД включає аномалії ороговілої оболонки, ліпідних ламелей, щільних з'єднань, мікробіому, що також може бути і на шкірі без уражень АД, таким чином, припускається, що дефекти епідермального бар'єра передують розвитку клінічних проявів АД і, зрештою, інших пов'язаних алергічних захворювань. Численні фактори, включно з імунною дисрегуляцією, дефектами диференціації термінального епітелію, як-от відсутність філагрину, дефіцитом антимікробних пептидів, зміненням складом міжклітинних ліпідів рогового шару та зміненням мікробіомом шкіри, спричиняють дефекти шкірного бар'єра. Пом'якшувальні засоби відіграють ключову роль у профілактиці, лікуванні й підтриманні ремісії АД. Крем Бепантен® Сенсідерм має спеціальну формулу без гормонів, яка полегшує симптоми АД легкого та помірного ступенів тяжкості шляхом відновлення пошкодженого шкірного бар'єра.

Ключові слова: шкірний бар'єр; філагрин; корнеодесмосоми; ліпідні ламелі; атопічний дерматит; емолієнти; крем Бепантен® Сенсідерм

Атопічний дерматит (АД) — це хронічний рецидивуючий екзематозний дерматоз, який уражає до 20 % дітей та 10 % дорослих [1, 2], причому у 45 % випадків дебют захворювання відбувається протягом перших 6 місяців життя [1]. Згідно з дослідженням Global Burden of Disease, його поширеність залишалася стабільною протягом 1997–2017 років у розвинутих західних країнах, тоді як у країнах, що розвиваються, вона все ще зростає, що пов'язано зі збільшенням індустріалізації [2].

Сімейний анамнез АД є найсильнішим ідентифікованим фактором ризику, оскільки спадковість АД оцінюється приблизно в 75 % [3, 4]. Поліморфізми генів імунної відповіді включають зміни в сигнальному шляху Т-хелперів (Th) 2-го типу та інших пов'язаних з імунною системою факторів, як-от інтерлейкін (IL)-31, IL-33, стромальний лімфопоетин тимуса (TSLP) та його рецептори, Toll-подібний рецептор (TLR) 2 і високоафінний рецептор IgE [5]. Гени, що кодують білки

шкірного бар'єра, також були причетні до розвитку АД [6]. Мутації гена філагрину є найсильнішим фактором ризику (у 3–5 разів вищий ризик розвитку АД) [4, 7, 8] і можуть бути початковим кроком розвитку як АД, так і інших атопічних захворювань [1, 5, 9].

Патолофізіологія передбачає взаємодію між дисфункціональним шкірним бар'єром та спотвореною вродженою й набутою імунною реакцією 2-го типу [4, 5, 10] з невідповідною активацією клітин Th2 і вроджених лімфоїдних клітин 2-го типу (ILC2) [11], особливо в гострій фазі, з продукцією IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-31 [12, 13]. Згодом, після тривалої активації клітин Th2, Th22 і, меншою мірою, Th17, відбувається активація Th1 [4, 5, 11, 12], а при хронічних ураженнях спостерігається збільшення клітин Th1, інтерферону γ , IL-5, IL-12 та GM-CSF [10].

Основні імунні шляхи, що задіюються, відрізняються між різними етнічними групами та можуть дик-

тувати різні клінічні прояви: більш висока активація Th2/Th22 у європейських американців [14], сильніші шляхи Th17/Th22 в азіатів, ослаблена активація Th1/Th17 в афроамериканців і сильний перекид Th17 у дітей з раннім початком АД [15, 16].

АД часто асоціюється з іншими супутніми atopічними захворюваннями, причому зростає кількість доказів того, що дефекти шкіри можуть провокувати подальші atopічні прояви шляхом посилення проникнення алергену через дефектний епідерміс та спотворення імунної відповіді 2-го типу, що викликає IgE-опосередковану сенсibilізацію до харчових алергенів і алергенів навколишнього середовища, а це робить людей схильними до інших atopічних захворювань, які об'єднують у так званий atopічний марш [1].

Однак, оскільки гіперреактивність імунної відповіді при АД наявна не у всіх пацієнтів [17, 18], необхідне було додаткове пояснення патогенезу цього захворювання. Щоб розрізнити різні імунологічні стани, АД часто поділяють на дві підкатегорії, які називаються «неatopічний АД» та «справжній АД» на основі того, чи є у пацієнта підвищений рівень IgE, що є ознакою імунної гіперреактивності [18, 19]. Справжній АД асоціюється з розвитком харчової алергії, астми та алергічного риніту (atopічний марш) [18, 20].

Шкірний бар'єр при АД

Шкіра забезпечує чудовий бар'єр для запобігання проникненню патогенів і алергенів, мінімізуючи фізичні та хімічні впливи і контролюючи нормальну невідчутну втрату води [1, 21, 22]. Шкірний бар'єр складається з рогового шару (РШ; повітряно-рідинний бар'єр), щільних з'єднань (рідина — рідина), клітин Лангерганса і клітин вродженого імунітету (імунологіч-

ний бар'єр) та мікробіому (біологічний бар'єр) [23, 24]. Хімічні та фізичні властивості рогового шару і щільних з'єднань контролюють проникнення шкідливих речовин навколишнього середовища, тоді як конкурентний мікробіом та взаємодія між вродженою та набутою імунною системами забезпечують негайний і тривалий захист від патогенів [25]. Порушення шкірного бар'єра при АД включає аномалії орогової оболонки, ліпідних ламелей, щільних з'єднань, мікробіому (рис. 1), що також може бути і на шкірі без уражень АД, таким чином, припускається, що дефекти епідермального бар'єра передують розвитку клінічних проявів АД [26] і, зрештою, інших пов'язаних алергічних захворювань.

Роговий шар при АД

РШ, що складається з безперервного шару збагачених білком клітин (корнеоцитів), з'єднаних корнеодесмосомами, вбудованих у внутрішньоклітинний матрикс багатошарових організованих ліпідів (рис. 2) [21], є головним бар'єром проти проникнення зовнішніх агентів. Він обмежує колонізацію патогенів через низький вміст води, кислий рН, резидентну мікрофлору й поверхневі антимікробні ліпіди та пептиди [21, 28].

Корнеоцити утворюють ороговілу оболонку, міцну білково-ліпідну полімерну структуру [21], що складається з інволюкрину, лорикрину, малих білків, багатих на пролін (SPRP), енвоплакіну, периплакіну та інгібітора цистеїнової протеази А, які «зшиваються» трансглутаміназою [29]. Внутрішня поверхня орогової оболонки пов'язана з внутрішньоклітинними кератиновими філаментами [22], а інволюкрин, енвоплакін і периплакін зовнішньої поверхні утворюють ковалентні ефірні зв'язки з ω -гідроксицерамідами в міжклітинному ліпідному цементі [21, 22]. Зовнішній ліпідний подвійний шар плазматичної мембрани замінюється шаром ацилцерамідів, утворюючи ліпідну оболонку корнеоцитів [30].

Площа поверхні корнеоцитів при АД у пошкодженій шкірі значно менша [31]. Утворюються білки орогової оболонки, як-от лорикрин, інволюкрин і SPRP3 (ї їх кодуючі гени) [32–37], транслюючи дуже пізній початок кінцевого диференціювання в зернистих кератиноцитах [34]. Крім того, відсутність або низький рівень SPRP, що спеціалізуються на перехресних зв'язках лорикринів, відповідає за двошарову дезорганізацію [32, 35] та корелює зі свербіжем та супутньою астмою [32].

Філагрин (FLG) — це білок, який агрегує кератинові нитки та утворює щільні пучки в цитоскелеті кератиноцитів, таким чином сприяючи руйнуванню та сплюсненню корнеоцитів [7, 38, 39]. Після деградації FLG вивільняє гігроскопічні амінокислоти та інші молекули, зокрема трансуроканову кислоту та піролідон-5-карбонову

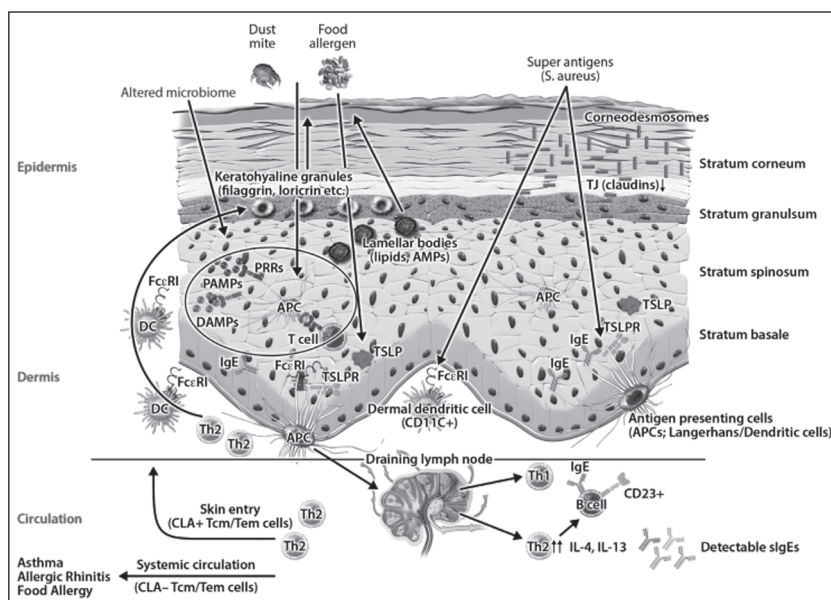


Рисунок 1. Порушення шкірного бар'єра при АД [27]. Численні фактори, включно з імунною дисрегуляцією, дефектами диференціації термінального епітелію, як-от відсутність філагрину (FLG), дефіцитом антимікробних пептидів (AMP), зміним складом міжклітинних ліпідів рогового шару та зміним мікробіомом шкіри, спричиняють дефекти шкірного бар'єра

кислоту, які разом з іонами натрію та хлориду, сечовиною та лактатом утворюють природний зволожуючий фактор (NMF). Це важливо для низького pH шкіри, кислого епідермального градієнта pH, гідратації шкіри, ультрафіолетового захисту та цілісності епідермального бар'єра [7, 38, 39]. FLG спричиняє дезорганізацію кератинових ниток, зниження рівня NMF, порушення навантаження на пластинчасте тіло та аномальну архітектуру пластинчастого подвійного шару [38, 40, 41].

Варіанти втрати функцій FLG викликають ichthyosis vulgaris, який проявляється ксерозом, лущенням, пілярним кератозом, долонною та підшовною гіперлінійністю та сильним зв'язком з atopічними розладами [42]. Кілька мутацій втрати функцій у гені FLG виникають переважно при АД [6, 8, 43]. Мутації FLG наявні у 7–10 % європейців, частіше в популяції Північної Європи [38, 43], ніж у Східній і Південній Європі [44–46], та з різними частотами та мутаціями, зареєстрованими в інших етнічних групах [47].

Мутації FLG особливо пов'язані з раннім початком АД [8, 44, 48], гіперлінійністю долонь [39, 49], деякі варіанти пов'язані з помірним або тяжким АД [44, 47], а експресія FLG обернено корелює з тяжкістю АД [32]. Також статус NMF та FLG корелює з гіперлінійністю долонь при АД від середнього до важкого ступеня [39].

Вік початку сильно корелює зі статусом FLG, що вказує на дисфункцію шкірного бар'єра як потенційну причину atopічного розладу [8]. Пацієнти з АД та харчовою алергією мають нижчі рівні продуктів розпаду FLG у неуразітій шкірі [50], а мутації FLG створюють підвищений ризик алергічної сенсibiлізації у дітей з екземою [44] та підвищений ризик астми, алергічного риніту та харчової алергії. Це свідчить про те, що дисфункція шкірного бар'єра може посилити чезрешкірний вплив алергену, подальший розвиток сенсibiлізації та прояв алергічної відповіді чезр бар'єри інших органів (слизова оболонка носа, кон'юнктиви та порожнини рота, травний тракт, легені) [39, 40, 51, 52].

Фактично прозапальні цитокіни, а саме IL-4, також викликають дефіцит філагрину при АД [37]. Дупілумаб, людське моноклональне антитіло, спрямоване проти α -субодиниці рецептора IL-4, спільного для IL-4 та IL-13 [53], індукує збільшення FLG, а також інших маркерів порушення бар'єра, а саме LOR, клаудинів та ELOVL3, вже на 4-му тижні терапії

[54]. Подібний ефект було виявлено в інгібіторів янускінази (JAK) і перорального подвійного інгібітора JAK/тирозинкінази селезінки, що поліпшувало епідермальну гіперплазію разом із пригніченням шляхів цитокінів Th2, Th17/Th22 і Th1 [55].

Корнеодесмосоми є основною міжклітинною адгезивною структурою РШ та забезпечують міцність корнеоцитів [56, 57]. Їх позаклітинні частини містять два десмосомальних кадгерини, десмоглеїн 1 і десмоколін 1, та корнеодесмозин (основну конституційну відмінність десмосом) [56, 58]. Ген CDSN знижується в шкірі

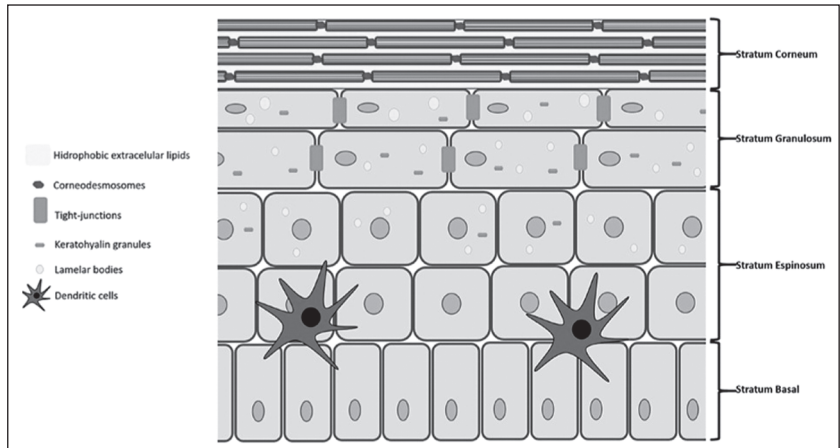


Рисунок 2. Шкірний бар'єр. Роговий шар складається з безперервного шару корнеоцитів, з'єднаних корнеодесмосомами, вбудованих у міжклітинний матрикс із багатощарових організованих ліпідів. Пластинчасті тільця, наявні в кератиноцитах верхнього остистого та зернистого шарів, містять попередники ліпідів, які виділяються на межі з роговим шаром. Усередині зернистого шару щільні з'єднання перекривають парацелюлярний шлях, щоб зменшити проникність епітелію. Епідермальні дендритні клітини забезпечують зв'язок між вродженою та набутою імунною системою. Клітини Лангерганса подовжують свої дендритні відростки, щоб поглинати антигени навколишнього середовища на зовнішній стороні щільних контактів, а потім мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де відбувається презентація антигену лімфоцитам [1]

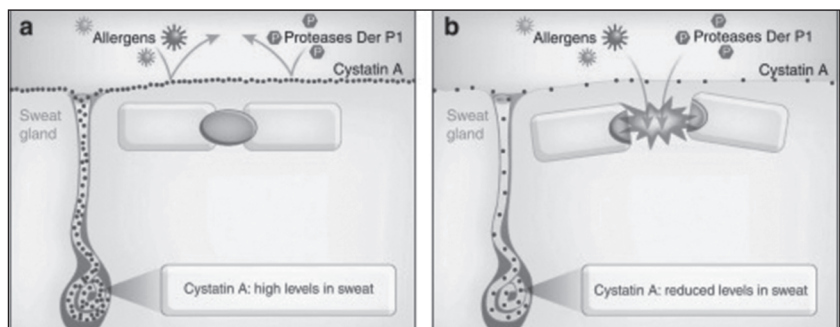


Рисунок 3. Інгібітори протеази захищають епідермальний бар'єр від руйнування екзогенними протеазами [62]. У нормальній шкірі (панель а) інгібітор протеази цистатин А (чорні крапки) виділяється з потом і потрапляє на поверхню шкіри, утворюючи захисний шар. Екзогенні протеази, наприклад, кліщів домашнього пилу (Der P1) пригнічуються захисним шаром цистатину А і, як наслідок, не можуть руйнувати корнеодесмосоми (темно-сірі сфери), які з'єднують корнеоцити (світло-сірі прямокутники) рогового шару. При АД (панель б) змінена експресія цистатину А призводить до неповного захисного бар'єра проти активності екзогенних протеаз, що призводить до руйнування епідермального бар'єра та проникнення потенційного алергену, зокрема Der P1

з АД [34, 59], але цілісність корнеодесмосоми та експресія гена CDSN також можуть модулюватися цитокинами Th2 (IL-4, IL-13, IL-22, IL-25 та IL-31) [59]. У шкірі мишей та культивованих кератиноцитах людини IL-4 зменшує кількість корнеодесмосом і знижує експресію десмоглеїну 1 [60].

Екзогенні та ендогенні протеази контролюють розщеплення корнеодесмосом (рис. 3). Калікреїн-пов'язані пептидази (KLK) і катепсини, що виробляються кератиноцитами, беруть участь у розщепленні з'єднань корнеодесмосом [56–58], тоді як інгібітори протеази, як-от лімфоєпітеліальний інгібітор типу Kazal (LEKTI), кодований геном інгібітора серинової протеази Kazal типу 5 (SPINK5), пригнічують KLK [9, 61].

Десквамация слідує за розщепленням корнеодесмосоми залежно від pH. У глибокому РШ нейтральний pH забезпечує сильну взаємодію LEKTI і KLK та запобігає розщепленню корнеодесмосом. Однак, оскільки pH знижується в поверхневому РШ, LEKTI/KLK дисоціюють, сприяючи деградації та десквамации корнеодесмосом [57, 58].

Поліморфізм SPINK5 пов'язаний з АД у певних популяціях [63–65]. АД пов'язаний з підвищеною активністю серинових протеаз [66, 67], активність яких корелює із загальним IgE сироватки та еозинофілією периферичної крові [67]. Крім того, оскільки KLK5

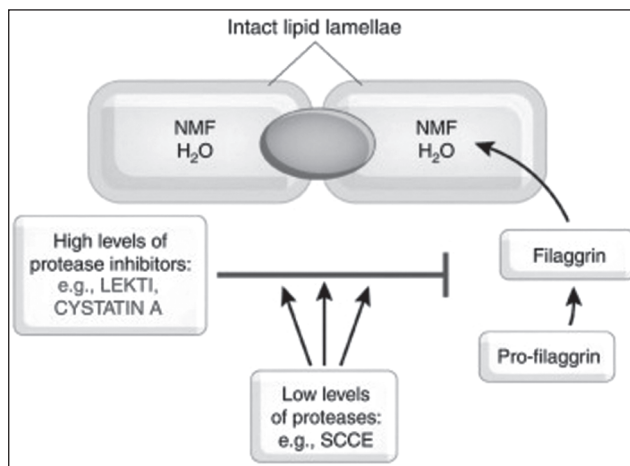


Рисунок 4. Структура епідермального бар'єра [62]. Високодиференційовані сплюснені кератиноцити, корнеоцити (сірі прямокутники), є будівельними блоками епідермального бар'єра. Вони містять природний зволожуючий фактор, отриманий з профілаггину, суміші гігроскопічних сполук, які допомагають підтримувати гідратацію шкіри. Водостійкий шар ліпідних ламелей (світло-сірий) охоплює корнеоцити, запобігаючи втраті води та перешкоджаючи проникності бар'єра. Корнеоцити утримуються разом корнеодесмосомами (темно-сірими сферами), цілісність яких залежить від суміші протеаз та інгібіторів протеаз. Баланс між експресією та активністю протеаз, як-от KLK7 (SCCE), і інгібіторів протеаз, як-от LEKTI і цистатин А, визначає швидкість десквамации (виділення корнеоцитів) і, отже, товщину бар'єра. За звичайних умов бар'єр руйнується лише у верхніх шарах РШ, створюючи пружний проникний бар'єр, який запобігає проникненню алергенів

посилює експресію мРНК TSLP, відсутність LEKTI також пов'язана з гіперекспресією в кератиноцитах TSLP [68], цитокіна, який посилює перекид Th2 не тільки під час процесу сенсibilізації, але й під час запальної петлі, яка підтримує АД.

Міжклітинні ліпіди, які становлять 10–15 % загальної маси РШ, утворюють позаклітинний матрикс РШ із щільно упакованими ліпідними шарами (ліпідними пластинками) [29, 30], які контролюють утримання води в РШ та запобігають проникненню алергенів (рис. 4) [69].

Ліпідні ламелі утворюються еквімолярним співвідношенням холестерину (25 %), вільних жирних кислот (ВЖК; 10–15 %) і керамідів (45–50 %) [30, 70, 71]. Також входить 5 % сульфату холестерину та невеликий відсоток видів тріацилгліцерину [22, 69]. Неправильне співвідношення ліпідів призводить до дисфункції шкірного бар'єра [29, 72]. Тому холестерин, кераміди та ВЖК повинні надходити в адекватному співвідношенні, щоб відновити порушення бар'єра. На гостро пошкодженій шкірі місцеве застосування одного або двох із трьох ключових ліпідів фактично затримує відновлення бар'єра, тоді як місцеві еквімолярні суміші нормалізують швидкість відновлення [70].

Глюкозилцераміди, сфінгомієлін і фосfolіпіди, що зберігаються в пластинчастих тільцях всередині кератиноцитів верхнього остистого і гранульозного шарів, є попередниками цих ліпідів РШ [71]. На межі РШ пластинчасті тільця зливаються з клітинною мембраною і секретують ці попередники ліпідів у позаклітинний простір, а також β -глюкоцереб्रोлидазу, кислу сфінгомієліназу та фосfolіпазу А, які далі метаболізуються, утворюючи кераміди та ВЖК [29, 71]. Кераміди містять переважно дуже довгі ланцюги жирних кислот, пов'язані через амід із ланцюгом сфінгозини [72], і містять значну кількість високогідрофобних ω -етерифікованих керамідів, розташованих у пластинчастих мембранах, які контролюють утримання води [73]. Сульфат холестерину розщеплюється стеролсульфатазою до холестерину [74]. Зменшення довжини ланцюгів керамідів та ВЖК [73, 75] створює короткий і менш конденсований керамід, мембрани з більш високою водонепроникністю [76]. Це може бути пов'язано зі зміненою експресією елонгаз жирних кислот (ELOVL) [77], наприклад зниженою експресією ELOVL1, ELOVL3 і ELOVL6 в ураженій шкірі [73, 78].

Підшкірні ліпіди (як кераміди, так і ВЖК) знижуються при АД (рис. 5) [75], і рівні керамідів значно корелюють із SCORAD та TEWL [79]. Зменшення ω -етерифікованих сфінгозинових керамідів жирних кислот у підшкірних клітинах пацієнтів з АД корелює з високим TEWL, сенсibilізацією до харчових алергенів і клінічними проявами харчової алергії [50].

Імунна відповідь, а саме цитокини Th2 (IL-4/IL-13) при АД, також відіграє негативну роль у метаболізмі керамідів [73, 79] шляхом зниження рівнів мРНК, що кодують сфінгомієліназу та глюкoцереб्रोлидазу, і знижує експресію ELOVL1, ELOVL3 та ELOVL6 [75, 78, 80].

Ці дефекти ліпідного бар'єра пов'язані з АД як у дітей, так і у дорослих. Однак деякі медіатори, пов'язані

з ліпідами, як-от жирна ацил-КоА-редуктаза 2 і 2-гідроксилаза жирних кислот, переважно знижуються при малюковій формі АД [15].

Щільні з'єднання (ЩЗ) — це з'єднання між клітинами, розташовані в зернистому шарі, які перекривають парацелюлярний шлях, щоб зменшити проникність епітелію та обмежити рух молекул у міжклітинному просторі [9, 81], а саме води, іонів, білків, а також дендритів клітин Лангерганса [9, 26, 82]. ЩЗ утворюються трансмембранними білками (клаудинами, оклюдінами, молекулою адгезії з'єднання А та трицелюніном) і білками цитозольних бляшок (Zonula occludens (ZO)-1, ZO-2, ZO-3, білок мульти-PDZ домену 1, мембрано-асоційована гуанілаткіназа та цингулін) [83–85].

Епідерміс дуже багатий на клаудин-1 і клаудин-488, але їх рівні знижуються при АД, викликаючи дисфункцію бар'єра, що оцінюється меншим трансепітеліальним електричним опором і вищою парацелюлярною проникністю [86, 87]. Миші зі значним зниженням клаудину-1 гинуть протягом першого дня життя через серйозний дефект епідермального бар'єра [88], змінений склад церамідів і недостатню обробку філагрину, підтверджуючи те, що дефектний гранульозний шар може призвести до аберрантного рогового шару [87, 89, 90]. Крім того, низькі рівні клаудину-1 у шкірі з ураженням АД [89, 90, 91] корелюють з аномальною епідермальною диференціацією та запаленням [87].

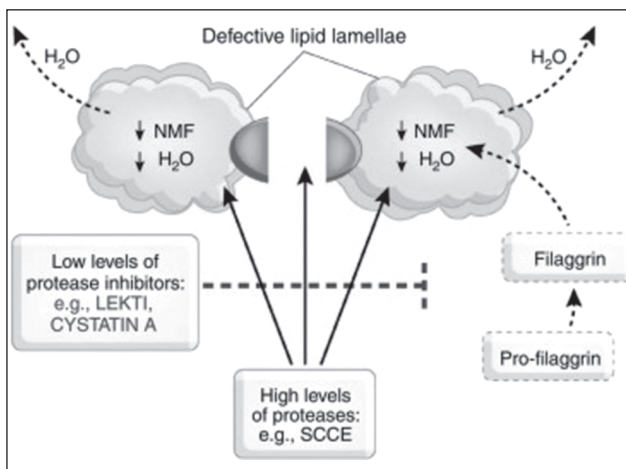


Рисунок 5. Дефектний епідермальний бар'єр при АД [62]. Це бар'єр із поганою проникністю, який пропускає алергени та втрачає вологу. Зміни в гені *FLG*, що кодує профілаггрин, призводять до зниження або відсутності експресії філаггрину, що негативно впливає на структуру корнеоцитів (сірих) — «цеглинок». Рівні природного зволожуючого фактора (NMF), отриманого з філаггрину, також впливають негативно, що призводить до зниження здатності корнеоцитів утримувати воду та супутнього підвищення рН. Підвищений рН сприяє активності серинової протеази та пригнічує ферменти, що беруть участь у синтезі ліпідних пластин (світло-сірі). Генетичні зміни в генах, що кодують *SCCE* (*KLK7*), *LEKTI* (*SPINK5*) і *цистатин А* (*CSTA*), призводять до підвищеної активності протеази, яка бере участь у десквамації — розщепленні з'єднань корнеодесмосом (темно-сірих сфер) між корнеоцитами, аналогічно «ржавінню»

Варіанти гена клаудину-1 (*CLDN1*) були пов'язані з ризиком АД в афроамериканській когорті [26, 86], з раннім початком АД в ефіопській когорті [92] та АД зі специфічним IgE до цвілі навколишнього середовища [93]. Також є докази того, що рівні клаудину-4, клаудину-23 і ZO-1 можуть бути знижені у деяких пацієнтів з АД [86, 91].

ЩЗ також мають вирішальне значення для стримування поширення вірусів, а зниження клаудину-1 підвищує сприйнятливості до інфекції вірусу простого герпесу 1 (*HSV-1*) [94].

Епідермальний імунологічний бар'єр включає як клітинний, так і гуморальний компоненти. Резидентні клітини шкіри мають велику групу спостережних рецепторів, які розпізнають патогени та інші ушкодження і активують вроджений імунітет за допомогою вироблення цитокінів, хемокинів та рекрутування нейтрофілів, моноцитів, макрофагів, дендритних клітин (ДК) і Т-лімфоцитів, які потім будуть залучені до набутої імунної відповіді [25].

Кератиноцити несуть мембранні та цитозольні рецептори розпізнавання патогенів (PRR), а саме TLR, RIG-I-подібні рецептори, NOD-подібні рецептори та рецептори ДНК [25, 95], які розпізнають асоційовані з патогенами молекулярні структури (PAMP), як-от бактеріальні ліпополісахариди або вірусна РНК, і пов'язані з пошкодженням молекулярні структури (DAMP), а саме гіалуронова кислота, білки теплового шоку, окиснені ліпіди або ліпопротеїни [25, 81, 96]. Після активації PAMP або DAMP кератиноцити виробляють антимікробні пептиди та запальні цитокіни [25, 96], а саме дефензини, кателіцидини, протеїни S100, рибонуклеази та дермцидин з широким спектром дії проти бактерій, вірусів, грибків і паразитів. Вони також мають імуномодуючі властивості та беруть участь у підтримці шкірного бар'єра [97]. Людські β-дефензини (HBD) і кателіцидини (LL-37) підвищуються при інфекції шкіри, запаленні або рані, але їх експресія нижча при АД [98, 99]. Крім того, Th2-похідні цитокіни пригнічують експресію HBD [99, 100] з TSLP, інгібуючи HBD-2 через JAK2/STAT3-залежний шлях [98]. Нижча експресія LL-37, HBD-2 і HBD-3 в ураженій шкірі асоціюється з екземою herpeticum та бактеріальними інфекціями шкіри [98, 101], і сприйнятливості до останніх ще більше посилюється через зниження рівня дермцидину в поті хворих на АД [102].

Епідермальні ДК, а саме клітини Лангерганса (LC), мають подібні PRR, які після активації індують подовження дендритів для поглинання антигенів, перш ніж бар'єри ЩЗ знову закривають міжклітинний простір [82]. Потім ДК мігрують до регіонарних лімфатичних вузлів, де вони представляють антиген лімфоцитам [103]. Таким чином, вроджена імунна система створює ефективний захист від патогенів та ініціює адаптивну імунну відповідь [95]. Дермальні вроджені лімфоїдні клітини (ILC) також сприяють природному імунному захисту та зв'язку з набутою імунною відповіддю [104], але при АД існує дуже значне переважання IL-5/IL-13, що продукує ILC (ILC2), викликаючи перехід до імунної відповіді 2-го типу [105, 106].

Біологічний бар'єр та *Staphylococcus aureus* при АД

Шкірні коменси є важливими для рівноваги мікробіому шкіри та активації резидентних Т-клітин і кератиноцитів, оскільки вони навчають їх боротися зі шкірними патогенами [107]. При АД ця рівновага порушується і значно порушує біологічний бар'єр та посилює інфекційні ускладнення [108, 109].

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) колонізує шкіру при АД, що суттєво корелює з активністю захворювання [110]. Фактори ризику для колонізації *S. aureus* включають зниження рівня філагрину та продуктів його розпаду, зниження рівня коагулазонегативного стафілококу, зміну ліпідного профілю, дефіцит антимікробних пептидів та надмірну експресію цитокінів Th2 [111–114], оскільки IL-4 та IL-13 знижують регуляцію LL-37 і HBD-3 [112]. Крім того, менша кількість коагулазонегативних стафілококів, таких як *S. epidermidis* і *S. hominis*, сприяє зміні місцевим застосуванням коагулазонегативних штамів *Staphylococcus* та інших непатогенних бактерій [111, 115], які також зменшують показники SCORAD і свербіж, полегшують запалення шкіри [116]. Крім того, антимікробне або протизапальне лікування загострень АД також збільшує різноманітність мікробіому шкіри [115].

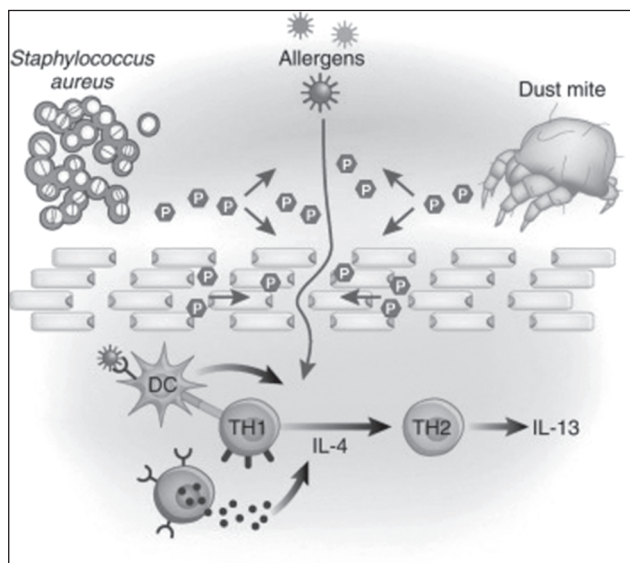


Рисунок 6. Дефект епідермального бар'єра при АД [62]. Гіперактивність деградуючих протеаз (темно-сірі шестикутники), що знаходяться в епідермісі, та екзогенні протеази (темно-сірі шестикутники), наприклад, від кліщів домашнього пилу та *S. aureus*, полегшують розщеплення з'єднань корнеодесмосом. Це лише одна подія в руйнуванні епідермального бар'єра, який забезпечує проникнення алергенів. Дендритні клітини (DC), знайдені в дермі, поглинають і представляють ці алергени (темно-сірі зірочки) допоміжним Т-клітинам (TH) і рекрутують CD4+ Т-клітини (темно-сірі). Активовані ДК та IL-4, що експресуються CD4+ Т-клітинами, сприяють переключенню TH1 на TH2 з наступним вивільненням прозапальних цитокінів і підвищенням рівня IgE. Клінічним результатом такого типу реакції є атопія та астма

Екзотоксини *S. aureus* збільшують рівень прозапальних цитокінів та протеаз, які впливають на кератиноцити та різні імунні клітини шкіри при АД [112]. Токсин-1 синдрому токсичного шоку (TSST-1), стафілококові ентеротоксини (SEA, SEB, SEC, SED), ексfolіативні токсини (ETA та ETB) і лейкоцидин [117] поводяться як суперантигени та індують поліклональну проліферацію Т- і В-клітин і перемикання на IgE та вироблення алергенспецифічних IgE у В-клітинах слизової оболонки [112, 118], а SEB збільшує експресію IL-31, що впливає на свербіж, пригнічує диференціювання кератиноцитів та експресію філагрину [112].

S. aureus може порушувати толерантність до їжі та підвищувати харчову сенсibilізацію [119]. Назальне носійство *S. aureus* і колонізація шкіри частіше трапляються у дітей з АД та харчовою алергією, а також у пацієнтів з алергічним ринітом [120–122]. Колонізація MRSA пов'язана з вищим рівнем специфічного IgE до арахісу [123], а також підвищенням і постійним рівнем специфічного IgE до яєчного білка та арахісу, незалежно від тяжкості АД [119].

При АД порочне коло між інфекцією *S. aureus* та загостренням АД індукуює TSLP і сприяє запаленню типу Th2/Th17, IgE-специфічній алергенній сенсibilізації та пошкодженню тканин [112].

Таким чином, колонізація *S. aureus* та дисбактеріоз при АД впливають на тяжкість захворювання (IgE анти-*S. aureus* токсини), ще більше порушують шкірний бар'єр (рис. 6), посилюють харчову сенсibilізацію, пригнічують індукцію оральної толерантності та сприяють алергічним реакціям в інших органах, які можна вважати рушіями атопічного маршу [119].

Пібивачи підсумки щодо патофізіології АД, зазначимо, що основною метою його лікування є зняття свербіжу, зменшення запалення та відновлення шкірного бар'єра.

Дисфункція шкірного бар'єра має вирішальне значення в патогенезі АД, тому пом'якшувальні засоби відіграють ключову роль у профілактиці, лікуванні й підтриманні ремісії. Рекомендовано застосовувати зволожувальні мийні засоби, що не подразнюють шкіру. Після купання шкіру пацієнта слід легкими рухами осушити та нанести зволожувальні засоби/емолієнти, щоб запобігти втраті вологи і пересушуванню шкіри [124].

Застосування зволожувальних засобів підвищує гідратацію шкіри. Емолієнти можуть самостійно зменшити запалення та тяжкість АД. Крім того, їх використання знижує кількість призначених протизапальних середників, необхідних для боротьби з хворобою. Вони також є важливим компонентом підтримуючого лікування та профілактики загострень [125].

Усі світові рекомендації щодо лікування атопічного дерматиту велику увагу приділяють зволожуючій терапії. Так, Європейські настанови щодо лікування АД у дорослих та дітей регламентують [126]:

— базисна терапія емолієнтами є основою лікування АД для зменшення симптомів та профілактики рецидивів;

— емолієнти краще наносити одразу після ванни чи душу, коли шкіра ще трохи волога;

— довгострокова підтримуюча терапія емоліентами (наприклад, двічі на тиждень) під час ремісії може продовжити тривалість періодів без рецидивів;

— емолієнти повинні призначатись у великій кількості (приблизно 250 г на тиждень);

— терапія емоліентами є ключовою в лікуванні АД у вагітних, і їй слід пропонувати вагітним жінкам з АД як базову щоденну терапію.

Настанови Національного інституту здоров'я і до-скональності допомоги (Великобританія) щодо лікуван-ня АД у дітей до 12 років [127]:

— емолієнти є основою лікування, і їх слід викорис-товувати завжди, на всіх етапах лікування;

— дітям з atopічною екземою треба застосовувати емолієнти без ароматизаторів для щоденного зволо-ження;

— емолієнти повинні призначатись у великій кіль-кості (від 250 до 500 г на тиждень);

— емолієнти потрібно призначати у більших кіль-костях і частіше, ніж інші види лікування.

Настанови щодо лікування АД у дорослих та дітей Американської академії дерматології [128]:

— емолієнти є основою лікування легкого ступеня тяжкості АД та частиною схеми лікування середнього та тяжкого ступенів АД;

— зволожуючі засоби можуть самі по собі трохи зменшити запалення та тяжкість АД;

— часте повторне застосування емолієнтів мінімізує сухість шкіри;

— застосування зволожуючих засобів одразу після купання підтримує належний рівень гідратації;

— зволожуючі засоби мають бути невід'ємною час-тиною лікування, оскільки існують переконливі докази того, що їх використання може зменшити тяжкість за-хворювання та потребу у фармакологічному втручанні.

Яким повинен бути ідеальний емолієнт?

Американська академія дерматології зазначає, що ідеальний емолієнт повинен бути:

— безпечним;

— ефективним;

— доступним;

— без барвників, віддушок, ароматизаторів та ін-ших потенційно алергенних речовин;

— емолієнт повинен усувати дефекти шкірного бар'єра.

На фармацевтичному ринку України з'явилась но-винка — крем Бепантен® Сенсідерм, який підходить для немовлят, дітей та дорослих, зокрема і вагітних, з проявами АД.

Крем Бепантен® Сенсідерм має спеціальну форму-лу без гормонів, яка полегшує симптоми АД легкого та помірного ступенів тяжкості шляхом відновлення по-шкодженого шкірного бар'єра.

Відновлює шкіру трьома способами:

— ліпідно-ламелярна технологія містить спеці-альну суміш шкірних ліпідів, які подібні до пластин-частих ліпідів шкіри; такі ліпіди інтегруються в шкіру та зв'язуються з ліпідами пошкодженої шкіри, запо-внюючи прогалини та розташовуючись у правильно-

му порядку для відновлення природного шкірного бар'єра [129];

— містить 3,5% пантенол для поліпшення зволо-ження та відновлення шкірного бар'єра [124, 130];

— містить хумектанти (це тип зволожувачів, які складаються з гігроскопічних речовин, що допома-гають роговому шару шкіри поглинати воду шляхом залучення води з дерми та вологого середовища в епі-дерміс) — декспантенол (провітамін В₅), гліцерин, пен-тиленгліколь, натрію піролідонкабонат — та природні ліпіди, що зволожують шкіру [124].

Таким чином, розуміючи патофізіологічні меха-нізми, що лежать в основі atopічного дерматиту, хро-нічного екзематозного захворювання, яке вражає до 20 % дітей та 10 % дорослих, основну увагу слід при-ділити дисфункції шкірного бар'єра, що проявляється у вигляді порушень рогового шару, ліпідних ламелів, щільних з'єднань і мікробіому шкіри. Ці порушення не тільки передують розвитку клінічних симптомів АД, але й можуть сприяти виникненню інших алергіч-них захворювань. Використання емолієнтів, зокрема клінічно дослідженого крему Бепантен® Сенсідерм, дозволяє завдяки спеціальній формулі відновити по-шкоджений шкірний бар'єр, поліпшити зволожен-ня шкіри, значно поліпшити якість життя пацієнтів, зменшуючи необхідність у фармакологічному ліку-ванні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Gomes T, Calado R, Gonçalo M. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2021;79:207-216. 10.29021/spdv.79.3.1405.
2. Laughter MR, Maymone MB, Mashayekhi S, Arents BW, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the GBD Study — 1990 to 2017. *Br J Dermatol*. 2020;184:304-9. doi: 10.1111/bjd.19580.
3. Elmoose C, Thomsen SF. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy*. 2015;2015:1-7. doi: 10.1155/2015/902359.
4. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
5. Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
6. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic der- matitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
7. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.002.
8. Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, Wang J, Polymeropoulos C, Birzniece G, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10:2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7.
9. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a re- quirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012;132:949-63. doi: 10.1038/jid.2011.435.
10. Fujii M. Current understanding of pathophysiological mecha- nisms of atopic dermatitis: interactions among skin barrier dysfunction,

immune abnormalities and pruritus. *Biol Pharm Bull.* 2020;43:12-9. doi: 10.1248/bpb.b19-00088.

11. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019;28:756-68. doi: 10.1111/exd.13911.

12. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32:606-13. doi: 10.20344/amp.11963.

13. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:433-40. doi: 10.1111/ddg.13819.

14. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1840-52. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.

15. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:2094-106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040.

16. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1639-51. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.

17. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-8.

18. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2009;129:1892-1908; doi: 10.1038/jid.2009.133.

19. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.

20. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118-27.

21. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008;17:1063-72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.

22. Madison KC. Barrier Function of the Skin: "La Raison d'Être" of the Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121:231-41. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x.

23. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest.* 2012;122:440-7.

24. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. How the innate immune system trains immunity: lessons from studying atopic dermatitis and cutaneous bacteria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:153-6. doi: 10.1111/ddg.12843.

25. Sun L, Liu W, Zhang L. The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defense, Psoriasis, and Atopic Dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:1-13. doi: 10.1155/2019/1824624.

26. Brandner J, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck L, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015;3:e974451. doi: 10.4161/21688370.2014.974451.

27. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 May;10(3):207-215.

28. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007;29:3-14.

29. Lee A-Y. Molecular Mechanism of Epidermal Barrier Dysfunction as Primary Abnormalities. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1194. doi: 10.3390/ijms21041194.

30. Kubo A, Amagai M. Skin Barrier. In: Kang S, Amagai M, Bruckner A, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2019: 206-31.

31. Igawa S, Kishibe M, Honma M, Murakami M, Mizuno Y, Suga Y, et al. Aberrant distribution patterns of corneodesmosomal com-

ponents of tape-stripped corneocytes in atopic dermatitis and related skin conditions (ichthyosis vulgaris, Netherton syndrome and peeling skin syndrome type B). *J Dermatol Sci.* 2013;72:54-60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.05.004.

32. Trzeciak M, Sakowicz-Burkiewicz M, Wesseling M, Dobaczewska D, Glen J, Nowicki R, et al. Expression of Cornified Envelope Proteins in Skin and Its Relationship with Atopic Dermatitis Phenotype. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:36-41. doi: 10.2340/00015555-2482.

33. Trzeciak M, Olszewska B, Sakowicz-Burkiewicz M, Sokółowska-Wojdyło M, Jankau J, et al. Expression Profiles of Genes Encoding Cornified Envelope Proteins in Atopic Dermatitis and Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Nutrients.* 2020;12:862. doi: 10.3390/nu12030862.

34. Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, Nograles KE, Shemer A, Fuentes-Duculan J, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1235-44.e58. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.031.

35. Carregaro F, Stefanini ACB, Henrique T, Tajara EH. Study of small proline-rich proteins (SPRRs) in health and disease: a review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2013;305:857-66. doi: 10.1007/s00403-013-1415-9.

36. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008;126:332-7.

37. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:7-12. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.012.

38. Brown SJ, Irwin McLean WH. One Remarkable Molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132:751-62. doi: 10.1038/jid.2011.393.

39. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2020;124:36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008.

40. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1538-46.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.068.

41. Vávrová K, Henkes D, Strüver K, Sochorová M, Školová B, Witting MY, et al. Filaggrin Deficiency Leads to Impaired Lipid Profile and Altered Acidification Pathways in a 3D Skin Construct. *J Invest Dermatol.* 2014;134:746-53. doi: 10.1038/jid.2013.402.

42. Thyssen JP, Godoy-Gijón E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol.* 2013;168:1155-66. doi: 10.1111/bjd.12219.

43. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1361-70.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.03.

44. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 Filaggrin Mutations Do Not Confer Susceptibility to Psoriasis and Atopic Dermatitis in Italian Patients. *Dermatology.* 2008;216:83-4. doi: 10.1159/000109365.

45. Jurakic Tonic R, Kezic S, Jakasa I, Ljubojevic Hadzavdic S, Balic A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34:1789-94. doi: 10.1111/jdv.16232.

46. González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A, Rello L, et al. Prevalence of FLG loss-

of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020;37:98-102. doi: 10.1111/pde.1402.

47. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Kra-ya AA, Hoffstad O, et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1269-76. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946.

48. Luukkainen T, Kiiski V, Ahola M, Mandelin J, Virtanen H, Pöyhönen M, et al. The Value of FLG Null Mutations in Predicting Treatment Response in Atopic Dermatitis: An Observational Study in Finnish Patients. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:456-63. doi: 10.2340/00015555-2578.

49. Lowe AJ, Lee B, Orchard D, King E, Abramson MJ, Allen KJ, et al. Palm reading and water divining: A cross-sectional study of the accuracy of palmar hyperlinearity and transepidermal water loss to identify individuals with a filaggrin gene null mutation. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1186-8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.08.

50. Leung DYM, Calatroni A, Zaramela LS, LeBeau PK, Dyjack N, Brar K, et al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Sci Transl Med.* 2019;11. doi: 10.1126/scitranslmed.aav2685.

51. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2009;41:596-601. doi: 10.1038/ng.347.

52. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1203-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.014.

53. Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:525-38. doi: 10.1080/14712598.2020.1722998.

54. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:155-72. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022.

55. Pavel AB, Song T, Kim HJ, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1011-24. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.013.

56. Ishida-Yamamoto A, Igawa S. The biology and regulation of corneodesmosomes. *Cell Tissue Res.* 2015;360:477-82. doi: 10.1007/s00441-014-2037-z.

57. Rawlings AV, Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res.* 2013;351:217-35. doi: 10.1007/s00441-012-1501-x.

58. Ishida-Yamamoto A, Igawa S, Kishibe M. Order and disorder in corneocyte adhesion. *J Dermatol.* 2011;38:645-54. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01227.

59. Lee UH, Kim BE, Kim DJ, Cho YG, Ye YM, Leung DY. Atopic dermatitis is associated with reduced corneodesmosin expression: role of cytokine modulation and effects on viral penetration. *Br J Dermatol.* 2017;176:537-40. doi: 10.1111/bjd.15010.

60. Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, Crumrine D, Sakai T, Kurahashi R, et al. The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2013;22:30-5. doi: 10.1111/exd.12047.

61. Furio L, Hovnanian A. Netherton syndrome: defective kallikrein inhibition in the skin leads to skin inflammation and allergy. *Biol Chem.* 2014;395:945-58. doi: 10.1515/hsz-2014-0137.

62. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug;129(8):1892-908. doi: 10.1038/jid.2009.133. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19494826.

63. Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:572-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.

64. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:636-8. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1114.

65. Li Y, Li Y, Li W, Guo X, Zhou S, Zheng H. Genetic polymorphisms in serine protease inhibitor Kazal-type 5 and risk of atopic dermatitis. *Medicine.* 2020;99:e21256. doi: 10.1097/MD.00000000000021256.

66. Voegeli R, Rawlings AV, Breternitz M, Doppler S, Schreier T, Fluhr JW. Increased stratum corneum serine protease activity in acute eczematous atopic skin. *Br J Dermatol.* 2009;161:70-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09142.x.

67. Nomura H, Suganuma M, Takeichi T, Kono M, Isokane Y, Sunagawa K, et al. Multifaceted analyses of epidermal serine protease activity in patients with atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:913. doi: 10.3390/ijms21030913.

68. Takai T. TSLP Expression: Cellular Sources, Triggers, and Regulatory Mechanisms. *Allergol Int.* 2012;61:3-17. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0395.

69. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RH. Lipids in the Skin and pH. *Curr Probl Dermatol.* 2018;54:64-70. doi: 10.1159/000489519.

70. Elias PM. Stratum Corneum Defensive Functions: An Integrated View. *J Invest Dermatol.* 2005;125:183-200. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23668.x.

71. van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841:295-313. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.006.

72. Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2136-8. doi: 10.1038/jid.2011.175.

73. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 2018;3:e98006. doi: 10.1172/jci.insight.98006.

74. Rabionet M, Gorgas K, Sandhoff R. Ceramide synthesis in the epidermis. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841:422-34. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.08.011.

75. Boer DEC, van Smeden J, Al-Khakany H, Melnik E, van Dijk R, Absalah S, et al. Skin of atopic dermatitis patients shows disturbed β -glucocerebrosidase and acid sphingomyelinase activity that relates to changes in stratum corneum lipid composition. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865:158673. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158673.

76. Pullmannová P, Pavliková L, Kováčik A, Maixner J, Vávrová K. Permeability and microstructure of model stratum corneum lipid membranes containing ceramides with long (C16) and very long (C24) acyl chains. *Biophys Chem.* 2017;224:20-31. doi: 10.1016/j.bpc.2017.03.004.

77. Elias PM. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Biol Lipids*. 2014;1841:323-30. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.10.001.
78. Danso M, Boiten W, van Drongelen V, Gmelig Meijling K, Gooris G, El Ghalbzouri A, et al. Altered expression of epidermal lipid biosynthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *J Dermatol Sci*. 2017;88: 57-66.
79. Tonic RJ, Jakasa I, Hadzavdic SL, Goorden SM, Vlugt KJG, Siet FS, et al. Altered levels of sphingosine, sphinganine and their ceramides in atopic dermatitis are related to skin barrier function, disease severity and local cytokine milieu. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1958. doi: 10.3390/ijms21061958.
80. Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Fujiwara S. Interleukin-4 depresses levels of transcripts for acid-sphingomyelinase and glucocerebrosidase and the amount of ceramide in acetone-wounded epidermis, as demonstrated in a living skin equivalent. *J Dermatol Sci*. 2007;47:45-7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.02.010.
81. Bäslér K, Bergmann S, Heisig M, Naegel A, Zorn-Kruppa M, Brandner JM. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J Control Release*. 2016;242:105-18. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.007.
82. Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206:2937-46. doi: 10.1084/jem.20091527.
83. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91:472-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
84. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci*. 2014;19:542-56. doi: 10.2741/4225.
85. Niessen CM. Tight Junctions/Adherens Junctions: Basic Structure and Function. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2525-32. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
86. Benedetto A De, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:773-86.
87. Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y, Murota H, Suzuki K, Tamura A, et al. Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:E4061-8. doi: 10.1073/pnas.1525474113.
88. Furuse M, Hata M, Furuse K, Yoshida Y, Haratake A, Sugitani Y, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier. *J Cell Biol*. 2002;156:1099-111. doi: 10.1083/jcb.200110122.
89. Gruber R, Börnchen C, Rose K, Daubmann A, Volksdorf T, Wladykowski E, et al. Diverse Regulation of Claudin-1 and Claudin-4 in Atopic Dermatitis. *Am J Pathol*. 2015;185:2777-89. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.06.021.
90. Bergmann S, von Buenau B, Vidal-Y-Sy S, Haftek M, Wladykowski E, Houdek P, et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently. *Sci Rep*. 2020;10:2024. doi: 10.1038/s41598-020-58718-9.
91. Yuki T, Tobiiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. Koval M, ed. *PLoS One*. 2016;11:e0161759. doi: 10.1371/journal.pone.0161759.
92. Asad S, Winge MC, Wahlgren CF, Bilcha KD, Nordenskjöld M, Taylan F, et al. The tight junction gene Claudin-1 is associated with atopic dermatitis among Ethiopians. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:1939-41. doi: 10.1111/jdv.13806.
93. Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, et al. Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:827-30.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.040.
94. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:242-6.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.014.
95. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen Recognition by the Innate Immune System. *Int Rev Immunol*. 2011;30:16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
96. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160:116-25. doi: 10.1111/imm.13152.
97. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26:989-98. doi: 10.1111/exd.13314.
98. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190:155-66. doi: 10.1111/cei.13013.
99. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151-60. doi: 10.1056/NEJMoa021481.
100. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3262.
101. Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, Hata TR, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β -defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163:659-61. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09892.x.
102. Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Stevanovic S, et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol*. 2005;174:8003-10. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.8003.
103. Schwarz T. Immunology. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th Ed. Amsterdam: Elsevier, 2018: 81-99.
104. Doherty TA, Broide DH. Group 2 innate lymphoid cells: new players in human allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:1-11.
105. Bao K, Reinhardt RL. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015;75:25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.008.
106. Rafei-Shamsabadi DA, Klose CS, Halim TY, Tanriver Y, Jakob T. Context Dependent Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Skin Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:1-14. doi: 10.3389/fimmu.2019.02591.
107. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, Alkotob SS, Chan S, Bahnson HT, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75:2185-205. doi: 10.1111/all.14304.
108. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:3-12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002.

109. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
110. Hill SE, Yung A, Rademaker M. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance in children with atopic dermatitis: A New Zealand experience. *Australas J Dermatol.* 2011;52:27-31. doi: 10.1111/j.1440-0960.2010.00714.x.
111. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
112. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DY. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11:593-603. doi: 10.4168/air.2019.11.5.593.
113. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, Kezic S, Irvine AD, Geoghegan JA, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to corneocytes from atopic dermatitis patients is controlled by natural moisturizing factor levels. *MBio.* 2018;9:e01184-18. doi: 10.1128/mBio.01184-18.
114. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26:484-97. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
115. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22:850-9. doi: 10.1101/gr.131029.111.
116. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen KM, Frick JS, Kirschning CJ, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 Cells. *J Invest Dermatol.* 2014;134:96-104. doi: 10.1038/jid.2013.291.
117. Błazewicz I, Jaskiewicz M, Piechowicz L, Neubauer D, Nowicki RJ, Kamysz W, et al. Activity of antimicrobial peptides and conventional antibiotics against superantigen positive *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2018;35:74-82. doi: 10.5114/ada.2018.62141.
118. Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Chevetron E, Sutton BJ. The Allergic March from *Staphylococcus aureus* Superantigens to Immunoglobulin E. In: Marone G, editor. *Superantigens and Superallergens*. Berlin: KARGER, 2007: 106-36. doi: 10.1159/000100861.
119. Tsilochristou O, du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:494-503. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.025.
120. Riechelmann H, Essig A, Deutschle T, Rau A, Rothermel B, Weschta M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in house dust mite allergic patients and healthy controls. *Allergy.* 2005;60:1418-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00902.x.
121. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishima K. Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:449-54. doi: 10.1067/mai.2000.104256.
122. Zeldin Y, Weiler Z, Cohen A, Kalinin M, Schlesinger M, Kidon M, et al. Efficacy of nasal *Staphylococcus aureus* eradication by topical nasal mupirocin in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:608-11. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60053-1.
123. Jones AL, Curran-Everett D, Leung DYM. Food allergy is associated with *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1247-1248. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.010.
124. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І. Сучасні рекомендації щодо лікування atopічного дерматиту й харчової алергії в дітей. *Здоров'я дитини.* 2021. № 8. С. 520-528. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248707>.
125. Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Городиловська М.І. Атопічний дерматит — актуальна проблема сучасної педіатрії. *Здоров'я дитини.* 2019. № 4. С. 250-255. DOI: 10.22141/2224-0551.14.4.2019.174039.
126. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1436. doi: 10.1111/jdv.15719. PMID: 29676534.
127. Baron SE, Cohen SN, Archer CB, on behalf of British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners, Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2012 May;37(Iss. s1, 1):7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x>.
128. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, 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 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMID: PMC4326095.
129. Stettler H et al. Improved itch relief with new product formulation for topical treatment in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: results from an exploratory trial. *Key Opinions in Medicine.* 2016 Apr;11(Iss. 7).
130. Proksch E et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment.* 28:8:766-773.

Отримано/Received 02. 10.2024

Рецензовано/Revised 17. 10.2024

Прийнято до друку/Accepted 25. 10.2024

Information about authors

O. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland; e-mail: lena.nyank@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>

S. Nyankovsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

M. Horodylovskaya, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

N. Kamut, Associate Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0905-7842>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.S. Nyankovska^{1,2}, S.L. Nyankovsky^{1,2}, M.I. Horodylovska¹, N.V. Kamut¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Institute of Health Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland

**Significance of skin barrier dysfunction
in atopic dermatitis and its correction**

Abstract. Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing eczematous dermatosis that affects up to 20 % of children and 10 % of adults. Pathophysiology involves an interplay between a dysfunctional skin barrier and skewed type 2 innate and adaptive immune responses, with an inappropriate activation of Th2 cells and type 2 innate lymphoid cells. Impaired skin barrier in AD includes abnormalities in the cornified envelope, lipid lamellae, tight junctions and cutaneous microbiome, which are also present in non-lesional AD skin, thus suggesting that epidermal barrier defects precede the development of the clinical AD manifestations, and other related allergic diseases. Multiple factors, including immune dysregula-

tion, defects in terminal epithelial differentiation such as lack of filaggrin, deficiency of antimicrobial peptides, altered composition of stratum corneum intercellular lipids, and altered skin microbiome, cause skin barrier defects. Emollients play a key role in the prevention, treatment and maintenance of AD remission. Bepanthen® Sensiderm cream has a special hormone-free formula that relieves the symptoms of mild to moderate AD by restoring the damaged skin barrier.

Keywords: skin barrier; filaggrin; corneodesmosomes; lipid lamellae; atopic dermatitis; emollients; Bepanthen® Sensiderm cream