

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

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

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

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

Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 15.07.2021, **принята к печати:** 26.10.2021

Атопический дерматит (АтД) представляет собой многофакторное воспалительное заболевание кожи, одним из элементов патогенеза которого является дисфункция эпидермального барьера. Раннее развитие АтД ассоциировано с нарушением функции филаггрина — белка, участвующего в агрегации кератиновых филаментов в верхних слоях эпидермиса и удержании липидов и белков между корнеоцитами. Зачастую нарушение функции филаггрина сопровождается присоединением вторичной инфекции и высоким риском развития других аллергических заболеваний. Происходит это по причине нарушения процесса терминальной дифференцировки клеток эпидермиса и, как следствие, целостности кожного барьера. В связи с этим основой терапии АтД является длительное регулярное использование эмоленов. Более эффективного лечения пациентов с АтД удалось добиться с внедрением в практику нового класса эмоленов («эмоленты плюс»), снижающих активность воспалительных процессов в коже за счет замещения структурных компонентов нарушенного эпидермального барьера.

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, эмоленты, филагринол, эпидермальный барьер, роговой слой, керамиды

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):XX–XX. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman A. Ivanov¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman V. Epishev¹,
Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Alena A. Savelova¹

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

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

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities

Atopic dermatitis (AtD) is multifactorial inflammatory skin disease, one of the aspects of its pathogenesis is epidermal barrier dysfunction. Early development of AtD is associated with filaggrin dysfunction. Filaggrin is a protein involved in aggregation of keratin filaments in the upper layers of epidermis and the retention of lipids and proteins between corneocytes. Frequently, filaggrin dysfunction can be accompanied with secondary infection and high risk of other allergic diseases development. This can happen due to disturbance in terminal differentiation of epidermal cells and, as consequence, malfunction of epidermal barrier. Thus, the long regular use of emollients is the basis of AtD therapy. New class of emollients ("emollients plus") allowed us to achieve more significant treatment results in patients with AtD. These emollients reduce inflammatory process activity in the skin by replacing structural components of abnormal epidermal barrier.

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, emollient, filagrinol, epidermal barrier, corneal layer, ceramides

For citation: Murashkin Nikolay N., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Savelova Alena A. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):XX–XX. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) – воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи, происходящие на фоне генетической предрасположенности организма к развитию этой болезни [1]. В настоящее время АтД является глобальной проблемой здравоохранения, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни больных и их близких, социальные и экономические аспекты их жизнедеятельности [2, 3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост распространенности и заболеваемости АтД, наиболее характерный для стран с высокой степенью урбанизации, благоприятной экономической обстановкой, а также для быстроразвивающихся стран [4]. Так, в промышленно развитых странах распространенность АтД за последние 30 лет выросла в три раза [5]. При этом заболевание встречается в среднем у 20% детского и у 7% взрослого населения [6, 7]. Систематический обзор международных эпидемиологических исследований в период между 1990 и 2010 гг. показал, что распространенность АтД в детском возрасте постепенно увеличивается в быстроразвивающихся странах Западной Европы, Восточной Азии и Африки [8, 9]. Распространенность АтД в США у детей в возрасте от 0 до 17 лет в 2003–2004 гг. составляла 10,7%, но несколькими годами позже (2007–2008 гг.) она уже достигла 12,9% [10].

СТРУКТУРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Эпидермальный барьер осуществляет защитную функцию, а также поддерживает гидратацию и внутриклеточный гомеостаз кожи за счет своей избирательной проницаемости. Барьер состоит из трех непрерывно взаимодействующих друг с другом структур: рогового слоя, TJs-барьера (tight junctions barrier) и иммунологического барьера в виде клеток Лангерганса [11]. А. Kubo и соавт. использовали интересную метафору — «три мушкетера», которая подчеркивает важность взаимодействия этих структур, совместно образующих единый высокоорганизованный эпидермальный барьер [12]. Одним из основных компонентов кожного барьера является роговой слой, образующийся в результате процесса дифференцировки и ороговения кератиноцитов [13]. Удобнее всего представлять роговой слой в виде модели «кирпичной стены», в которой клетки кожи (корнеоциты) являются «кирпичиками», а «цемент» представляют собой межклеточные липиды/церамиды [14].

Терминальная дифференцировка (кератинизация) является важным физиологическим процессом, заключающимся в вертикальной миграции базальных кератиноцитов через слои эпидермиса с последующими изменениями их строения и состава [14]. В процессе прохождения кератиноцитов через шиповатый и зернистый слои образуются ламеллярные тельца и кератогиалиновые гранулы [14]. Ламеллярные тельца (гранулы Одланда) образуются в шиповатом слое, содержат полярные липиды, гликофинголипиды, свободные стеролы, фосфолипиды, холестерин и катаболические ферменты, необходимые для формирования межклеточных липидов — «цемента» [15]. Кератогиалиновые гранулы выделяются в зернистом слое эпидермиса, состоят из профилаггина, лорикрина и кератиновых промежуточных филаментов (в основном

кератина 1 и 10) [14, 15]. Кератиновые филаменты, связанные с десмосомами корнеоцитов, называются корнеодесмосомами, которые состоят из таких молекул адгезии, как десмоглеин 1 (DSG1) и десмоколин 1 (DSC1), а также различных цитоплазматических якорных белков (плакоглобин, плакофилин, десмоплакин) [16]. Начальные этапы формирования рогового слоя происходят путем последовательной экспрессии основных белков [14]. Так, в кератогиалиновых гранулах осуществляется протеолиз профилаггина сериновыми протеазами с образованием белка филаггина, играющего первостепенную роль в агрегации кератиновых филаментов в верхних слоях эпидермиса и удержании вместе липидов и белков между корнеоцитами [14]. При переходе кератиноцитов из зернистого слоя в роговой начинается формирование корнеоцитов-«кирпичей» посредством потери клетками ядер, внутрицитоплазматических органелл и замещения плазмолеммы нерастворимым белковым матриксом — «роговым конвертом» [16]. Пусковым механизмом такого превращения выступают внутриклеточное повышение Ca^{2+} и активация ферментов трансклутаминазы (TGM) 1 и 3, которые скрепляют между собой различные структурные белки (лорикрин, инволюкрин, филаггин, кальций-связывающий белок S-100) и, в меньшей степени, богатые пролином белки — таким образом формируя «роговой конверт», или роговую оболочку, являющуюся важным компонентом эпидермального барьера [17].

Ламеллярные (пластинчатые) тельца, в свою очередь, направляются к апикальным поверхностям клеток зернистого слоя, соединяются с плазмолеммой кератиноцитов и секретируют свое содержимое в межклеточное пространство, образуя после процессов модификации и реорганизации межклеточные липиды и «липидный конверт» — липидную оболочку на внешней поверхности корнеоцитов [16, 18]. Формирование липидного конверта происходит за счет высвобождения из ламеллярных телец липидных дисков с ацилглюкозилцерамидами (в составе которых находится линолевая кислота, связанная с омега-гидроксицерамидом) и последующего последовательного окисления сложного эфира линолата липоксигеназами — 12R-липоксигеназой (12R-LOX) и эпидермальной липоксигеназой 3 (eLOX-3) [15, 16]. Указанные липоксигеназы совместно участвуют в окислительной трансформации линолевой кислоты, этерифицированной в омега-гидроксиацилцерамиде, в специфичный гепоксин и триоксин [18, 19], за счет чего происходит высвобождение омега-гидроксиацилцерамида и его ковалентное связывание с белками корнеоцитов посредством TGM-1. Так формируется «липидный конверт», который обеспечивает целостность кожного барьера и предотвращает трансэпидермальную потерю воды [19].

Таким образом, филаггин является основным связывающим кератин белком, обеспечивает целостность и прочность эпидермального барьера, а также участвует в синтезе липидов, поддержании pH эпидермиса и продукции натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor; NMF), отвечающего за сохранение и удержание воды в роговом слое [20, 21]. В свою очередь, профилаггин является источником филаггина и регулирует терминальную дифференцировку клеток эпидермиса [22].

РОЛЬ ФИЛАГГИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время доказано, что некоторые варианты нуклеотидной последовательности гена филаггина

(FLG) приводят к потере функции филаггрина, нарушению процесса терминальной дифференцировки клеток эпидермиса и, как следствие, нарушению целостности (дисфункции) эпидермального барьера и развитию АтД [23, 24]. По разным данным, такие варианты гена *FLG* имеются у 25–50% пациентов с АтД [25–27]. Однако сами они не являются единственным условием развития АтД, появление которого возможно только при взаимодействии множества неблагоприятных факторов — как внешних, так и внутренних [28]. Тем не менее, известно, что наиболее распространенные генетические аномалии гена *FLG*, особенно нуль- и гомозиготные мутации, связаны с ранним развитием АтД тяжелого течения, часто осложняющегося присоединением вторичной инфекции и развитием других аллергических заболеваний (пищевой аллергии, бронхиальной астмы и аллергического ринита) [29].

Возникновение атопических заболеваний на фоне АтД происходит в результате формирования транскутанной сенсibilизации к аллергенам внешней среды, проникающим через дефектный эпидермальный барьер во внутреннюю среду организма, где осуществляется их взаимодействие с антигенпрезентирующими иммунными клетками [29–31]. Развитие на фоне неконтролируемого тяжелого АтД аллергических заболеваний в раннем детском возрасте является типичной историей. Подобная картина наблюдается приблизительно у 60% детей с ранним началом АтД [9]. При этом присоединение сопутствующих аллергических патологий может как происходить по «классическому» пути «атопического марша» (пищевая аллергия сменяется бронхиальной астмой, а затем и аллергическим риноконъюнктивитом), так и проходить по множеству других различных траекторий с развитием одного или нескольких вышеперечисленных заболеваний вне зависимости от АтД [32–34]. В этой связи обращает на себя внимание ассоциация патологических вариантов гена *FLG* не только с развитием АтД, но и с более высоким риском развития пищевой аллергии в детском и подростковом возрасте (особенно в 10 и 18 лет жизни), а также с сенсibilизацией к аэроаллергенам до 10-летнего возраста и развитием аллергического ринита [35–37]. Лица с такими вариантами гена *FLG*, страдающие бронхиальной астмой, отличаются еще и более тяжелым течением болезни [31].

Как уже упоминалось выше, филаггрин участвует в поддержании (относительно низким) pH кожи [20, 21], что обеспечивает защиту от колонизации кожного покрова патогенными микроорганизмами. Так, например, железорегуляторная поверхностная детерминанта А, необходимая для колонизации кожи *Staphylococcus aureus*, подавляется кислой средой, обеспечиваемой филаггрином в неповрежденной коже [38]. Именно поэтому с кожи более 90% пациентов, страдающих АтД, удается выделить *S. aureus* [25]. Последний, как известно, ассоциирован с высоким риском развития сенсibilизации за счет выделения микроорганизмом суперантигенов, которые влияют на иммунный ответ организма [25]. Кроме того, патологические варианты гена *FLG* приводят к развитию такого заболевания, как вульгарный ихтиоз, который зачастую сопровождается АтД [39]. При подобном сочетании патологий наряду с типичными проявлениями АтД отмечаются генерализованное мелкопластинчатое шелушение, выраженный ксероз и фолликулярный кератоз кожи, а также характерный признак мутации гена *FLG* — гиперлинейность ладоней [40].

Немаловажное значение в патогенезе АтД имеют иммунные нарушения, характеризующиеся повышением уровней сывороточного иммуноглобулина Е (IgE), преобладанием в острой фазе заболевания Th2-клеток, продуцирующих большое количество провоспалительных интерлейкинов (IL-4, -5, -13, -22, -31 и -33), а также повышенной экспрессией кератиноцитами тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) [11]. Более того, повышение концентрации таких патогенетически значимых провоспалительных цитокинов, как IL-4 и -13, снижает экспрессию антимикробных пептидов и структурных компонентов кожи (в том числе филаггрина и клаудина 1), что приводит к дисфункции и нарушению целостности эпидермального барьера [41], что, в свою очередь, увеличивает риск присоединения вторичной инфекции [14, 41].

ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Поскольку в основе патогенеза АтД лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, главенствующими принципами лечения больных являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. В связи с этим в качестве первой линии терапии рекомендовано использовать топические глюкокортикостероиды (тГКС) с последующим переходом на поддерживающую терапию с нанесением в местах прежних высыпаний топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) или тГКС по интермиттирующей схеме с целью подавления остаточного минимального воспаления и предотвращения повторного обострения заболевания [42, 43]. Кроме того, необходимо соблюдать принципы базисной терапии, заключающиеся в регулярном длительном использовании эмолентов на всех этапах лечения (особенно на фоне поддерживающей терапии) и стадиях заболевания (как в стадию выраженных клинических проявлений, так и в стадию ремиссии) [44]. Именно такой подход к лечению АтД позволяет воздействовать на все звенья патологического процесса: способствует восстановлению целостности и функций эпидермального барьера, уменьшает активность воспалительного процесса и предотвращает транскутанную пенетрацию микроорганизмов и аллергенов [44]. Также эмоленты, восстанавливая целостность эпидермального барьера, способствуют уменьшению чувства зуда и выраженности ксероза кожи [45]. В связи с этим некоторые клинические рекомендации рассматривают эмоленты в качестве средств первой линии терапии при АтД легкой степени тяжести [45, 46]. Ежедневное применение эмолентов у больных АтД значительно увеличивает время ремиссии и уменьшает общее количество обострений [47]. Более того, некоторые исследования демонстрируют, что использование эмолентов с рождения у предрасположенных к атопическим заболеваниям младенцев снижает риск развития АтД на 32–50% (по сравнению с контрольной группой, не использующей эмоленты) [48, 49]. В настоящее время проводятся исследования, в которых изучается эффективность эмолентов для профилактики развития аллергических заболеваний путем снижения риска формирования транскутанной сенсibilизации [50, 51].

Обращает на себя внимание новый класс эмолентов — так называемые «эмоленты плюс», содержащие в составе активные действующие компоненты, в том числе растительного происхождения: экстракт проростков овса, сапонины и флавоноиды, глицирризиновую

кислоту и витамины. Новые эмоленты могут могут содержать филагринол — модулятор синтеза филаггрина, продукты распада филаггрина (компоненты NMF), а также предшественники образования керамидов, холестерина, свободных жирных кислот. Такие наружные средства не только увлажняют кожу и восстанавливают эпидермальный барьер, но и оказывают патогенетическое воздействие, замещая недостаточность структурных компонентов кожи извне, уменьшая активность воспаления, проявляя стероидсберегающий и противозудный эффекты, а также способствуя заживлению кожного покрова [43, 52, 53]. Установлено, что эффективность «эмолентов плюс» сопоставима с таковой у ТГКС средней степени активности, при этом «эмоленты плюс» обладают более благоприятным профилем безопасности [54, 55].

Одним из новых представителей группы «эмоленты плюс» является крем, содержащий в своем составе филагринол, керамид РС104, ниацинамид, 18-бета-глициретиновую кислоту, глицерол и смесь натуральных растительных масел (ши, манго, алоэ, какао). Рассмотрим состав более подробно. Филагринол — это активный ингредиент, получаемый из неомыляемых фракций растительных масел (оливы, сои, ростков пшеницы) и экстракта пыльцы растений, опыляемых насекомыми, с низким аллергенным потенциалом. Филагринол стимулирует выработку филаггрина, способствуя организации и агрегации кератина и усилению образования NMF [56]. Ниацинамид (никотинамид), также известен как витамин В₃, является водорастворимым жизненно необходимым витамином, способствует снижению выраженности воспаления, уменьшению трансэпидермальной потери воды, увеличению толщины рогового слоя эпидермиса, усилению дифференцировки клеток, а также повышенному синтезу керамидов, свободных жирных кислот и холестерина [57]. Керамиды — это сфинголипиды, связанные с длинноцепочечными жирными кислотами, они участвуют в образовании «липидного конверта», что делает их крайне важным компонентом нормально функционирующего эпидермального барьера. Также керамиды подавляют действие ферментов, таких как эластаза и коллагеназа, которые разрушают коллаген, эластин и другие структурные белки кожи, обеспечивая таким образом хорошее состояние «цемента», удерживающего ороговевшие клетки (корнеоциты-«кирпичи») [58]. Глициретиновая кислота (глицирризин) образуется в результате гидролиза глицирризиновой кислоты, полученной из травянистого растения лакрицы (*Glycyrrhiza glabra*), и обладает значительной противовоспалительной и противоаллергической активностью за счет подавления экспрессии медиаторов воспаления [59]. Масло ши оказывает увлажняющее и противовоспалительное действие, характеризуется высоким содержанием витаминов А и Е [60]. Какао-масло используют для сохранения мягкости и эластичности кожи, оно легко впитывается кожей, создает барьер между чувствительной кожей и окружающей средой, а также помогает удерживать влагу [61]. Кроме того, масло какао содержит полифенолы, которые подавляют выработку иммуноглобулина IgE [62]. Масло алоэ хорошо увлажняет кожу, обладает противовоспалительными, противозудными, обезболивающими и ранозаживляющими свойствами [52]. Масло манго обладает естественными смягчающими свойствами, ранозаживляющей и регенерирующей активностью [63]. Подобное сочетание активных веществ позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза АТД, обеспечивая комплексный патогенетический подход к лечению пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение увлажняющих средств рекомендовано как для осуществления первичной профилактики АТД, так и для проведения базисной терапии, которая является обязательной, неотъемлемой частью лечения АТД. Расширение понимания патофизиологического процесса АТД привело к появлению нового класса эмолентов, содержащих керамиды, липиды, активные вещества растительного происхождения и естественные увлажняющие факторы. Такой состав позволяет целенаправленно воздействовать на патологический процесс АТД, модифицируя течение и тяжесть заболевания, предупреждая тем самым развитие его осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

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

Л.А. Опрятин

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

Э.Т. Амбарчян

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: 10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d
- Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):26–30. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012
- Xu X, van Galen LS, Koh MJ, et al. Factors influencing quality of life in children with atopic dermatitis and their caregivers: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15990. doi: 10.1038/s41598-019-51129-5
- Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol*. 2013;41(2):73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69283-0
- Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2002;22(1):1–24. doi: 10.1016/s0889-8561(03)00066-3
- National Center for Health Statistics. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) body composition procedures manual*. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, MD; 2006.
- Deckers I.A., McLean S., Linssen S., et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: A systematic review of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803
- Kowalska-Oleędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess*. 2019;8(1):126–128. doi: 10.1080/21556660.2019.1619570
- Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251
- Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867
- Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012;122(2):440–447. doi: 10.1172/JCI57416
- Michael JC, Simon GD, Yiannis V, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133
- Bosko CA. Skin Barrier Insights: From Bricks and Mortar to Molecules and Microbes. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1s):s63–s67.
- Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control*. 2006;34(10):S98–S110. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.295
- Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol*. 2015;27(6):269–280. doi: 10.1093/intimm/dxv013
- Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1150–1158. doi: 10.1172/JCI28521
- Natsuga K. Epidermal barriers. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a018218. doi: 10.1101/cshperspect.a018218
- Muñoz-García A, Thomas CP, Keeney DS, et al. The importance of the lipoxygenase-hepoxilin pathway in the mammalian epidermal barrier. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):401–408. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.08.020
- Nakagawa N, Sakai S, Matsumoto M, et al. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):755–763. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22317.x
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
- Presland RB, Haydock PV, Fleckman P, et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene. Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *J Biol Chem*. 1992;267:23772–23781.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767
- Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):128–137. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.001
- Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The Role of Skin Barrier in the Pathogenesis of Food Allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382
- Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int*. 2011;60(1):1–9. doi: 10.2332/allergolint.10-RAI-0270
- Brown SJ, McLean WH. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol*. 2009;129(3):543–552. doi: 10.1038/jid.2008.413
- O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. doi: 10.1016/j.jaci.2008.08.002
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
- McPherson T. Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):649–655. doi: 10.4103/0019-5154.193674
- McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
- Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):6773. doi: 10.4168/aaair.2011.3.2.67
- Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
- Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):895–906. doi: 10.1111/bjd.17766
- Chan A, Terry W, Zhang H, et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(2):147–155. doi: 10.1111/cea.13077
- Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratchy RJ, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):876–882.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.033
- Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1361–1370. e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
- Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
- Rabinowitz LG, Esterly NB. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. *Pediatr Rev*. 1994;15(6):220–226; quiz 226. doi: 10.1542/pir.15.6-220
- Sehgal VN, Khurana A, Mendiratta V, et al. Atopic dermatitis: Clinical connotations, especially a focus on concomitant atopic undertones in immunocompromised/susceptible genetic and metabolic disorders. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):241–250. doi: 10.4103/0019-5154.182433
- Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):150–155. doi: 10.1016/j.jaci.2007.04.031
- Arakawa H, Shimojo N, Katoh N, et al. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy. *Allergol Int*. 2020;69(1):84–90. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.006
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682.
- Reda AM, Ayman E, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East empha-

- sizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):366–373. doi: 10.1080/09546634.2018.1524823
45. Catherine M., Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:836931. doi: 10.1155/2012/836931
46. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
47. Hebert AA, Rippke, F, Weber TM, et al. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):641–655. doi: 10.1007/s40257-020-00529-9
48. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):587–593. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.011
49. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
50. Lowe A, Su J, Tang M, et al. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024594. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024594
51. Lødrup Carlsen KC, Rehder EM, Skjerven HO, et al. Preventing atopic dermatitis and ALLergies in children — the PreventADALL study. *Allergy.* 2018;73(10):2063–2070. doi: 10.1111/all.13468
52. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res.* 2017;15(3-4):75–87. doi: 10.3121/cmr.2017.1363
53. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214(1):61–67. doi: 10.1159/000096915
54. Hon KL, Pong NH, Wang SS, et al. Acceptability and efficacy of an emollient containing ceramide-precursor lipids and moisturizing factors for atopic dermatitis in pediatric patients. *Drugs R D.* 2013;13(1):37–42. doi: 10.1007/s40268-013-0004-x
55. Wollenberg A, Fölster-Holst R, Saint Aroman M, et al. Effects of a protein-free oat plantlet extract on microinflammation and skin barrier function in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32 (Suppl 1):1–15. doi: 10.1111/jdv.14846
56. *Topical skin care compositions.* Patent. Publication Number: WO 2018/198039 A1. Publication Date: 01.11.2018. International Application No: PCT/IB2018/052866. International Filing Date: 25.04.2018. Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.
57. Mohammed D, Crowther JM, Matts PJ, et al. Influence of niacinamide containing formulations on the molecular and biophysical properties of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2013;441(1–2):192–201. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.043
58. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):107–129. doi: 10.2165/00128071-200304020-00004
59. Kim ME, Kim HK, Kim DH, et al. Glycyrrhetic acid from licorice root impairs dendritic cells maturation and Th1 immune responses. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):329–335. doi: 10.3109/08923973.2013.768636
60. Akihisa T, Kojima N, Kikuchi T, et al. Anti-inflammatory and chemopreventive effects of triterpene cinnamates and acetates from shea fat. *J Oleo Sci.* 2010;59(6):273–280. doi: 10.5650/jos.59.273
61. Scapagnini G, Davinelli S, Di Renzo L, et al. Cocoa bioactive compounds: significance and potential for the maintenance of skin health. *Nutrients.* 2014;6(8):3202–3213. doi: 10.3390/nu6083202
62. Abril-Gil M, Massot-Cladera M, Pérez-Cano FJ, et al. A diet enriched with cocoa prevents IgE synthesis in a rat allergy model. *Pharmacol Res.* 2012;65(6):603–608. doi: 10.1016/j.phrs.2012.02.001
63. Mandawgade SD, Patravale VB. Formulation and evaluation of exotic fat based cosmeceuticals for skin repair. *Indian J Pharm Sci.* 2008;70(4):539–542. doi: 10.4103/0250-474X.44615