Клиническая дерматология и венерология
2019, т. 18, № 2, с. 193-202
https://doi.org/10.17116/klinderma201918021193

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2019, vol. 18, no 2, pp. 193-202
https://doi.org/10.17116/klinderma201918021193

Ксероз кожи: симптом, синдром или болезнь?

© О.Б. ТАМРАЗОВА[1,2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Сухая кожа — очень частая проблема, с которой сталкивается в те или иные периоды жизни каждый человек. Данное состояние может носить как транзиторный, так и постоянный характер, может быть генерализованным и ограниченным. Триггерами развития ксероза является негативное воздействие метеорологических факторов, бытовой химии, воды, лекарственных средств, косметических процедур и т.д. Сухость кожи, возникающая после воздействия раздражающих факторов, можно рассматривать как симптоматическую. Среди фоновых факторов, влияющих на гидратацию кожи, выделяют генетические детерминанты и возрастные особенности. Наследственно обусловленный ксероз кожи лежит в основе развития различных дерматозов и прежде всего атопического дерматита, при котором сухость кожи — важный синдром заболевания, предрасполагающий к его тяжелому течению. Наиболее тяжелым проявлением наследственного ксероза кожи является ихтиоз.

В статье большое внимание уделено естественным факторам и механизмам зашиты рогового слоя от дегидратации: водно-липидной мантии; филаггрину, естественным хумиктантам (компоненты натурального увлажняющего фактора, глицерин, гиалуроновая кислота), эпидермальным липидам и т.д.

Для терапии ксероза кожи любого генеза рекомендуется применять современные увлажняющие средства, богатые физиологическими липидами и натуральными хумиктантами, которые эффективно восстанавливают эпидермальный барьер.

Ключевые слова: сухость кожи, ксероз кожи, физиологические липиды, хумиктанты, эмоленты.

О.Б. Тамразова — д.м.н., проф.; https://orcid.org/0000-0003-3261-6718

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Тамразова О.Б. Ксероз кожи: симптом, синдром или болезнь? *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):193-202. https://doi.org/10.17116/klinderma201918021193

Skin xerosis: symptom, syndrome or disease?

© O.B. TAMRAZOVA[1,2]

[1]Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[2]Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia

ABSTRACT

Dry skin is a very common problem in certain life periods of every person. This condition may be both transient and permanent, generalized and local. Trigger of xerosis is negative influence of meteorological factors, household chemicals, water, medicines, cosmetic procedures, etc. Skin xerosis occurring after exposure to irritants may be considered as symptomatic. Background factors affecting skin hydration include genetic determinants and age. Hereditary xerosis underlies the development of various dermatoses and, above all, atopic dermatitis. Skin xerosis is an important syndrome in this case predisposing to severe course of disease. The most severe manifestation of hereditary xerosis is ichthyosis.

Natural factors and mechanisms of protection of the stratum corneum from dehydration are under special attention in the article: water-lipid mantle; filaggrin, natural humectants (components of the natural moisturizing factor, glycerin, and hyaluronic acid), epidermal lipids, etc.

It is advisable to use modern moisturizers consisting of physiological lipids and natural humectants for the treatment of skin xerosis of any genesis. These medicines effectively restore epidermal barrier.

Keywords: skin dryness, skin xerosis, physiological lipids, humectants, emollients.

O.B. Tamrazova — Doctor of Medicine, Professor; https://orcid.org/0000-0003-3261-6718

TO CITE THIS ARTICLE:
Tamrazova OB. Skin xerosis: symptom, syndrome or disease? *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(2):193-202. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma201918021193

Автор, ответственный за переписку: Тамразова Ольга Борисовна — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия; Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Corresponding author: Tamrazova Ol'ga Borisovna — Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia; Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Сухая кожа, или ксероз кожи, является распространенным состоянием в общей популяции и может служить фоном для развития многочисленных дерматозов. Сухая кожа характеризуется шелушением разной степени выраженности, мелкими трещинами, поверхность ее кажется растрескавшейся, грубой на ощупь. Основным признаком ксероза является уменьшение влаги в поверхностных слоях.

Субъективно пациентов беспокоят чувство стягивания, жжение, легкий зуд. При длительно существующем ксерозе и сопровождающим его зуде пациенты растирают и расчесывают кожу, что обусловливает инфильтрацию и пигментацию кожных покровов [1]. Ксероз кожи сопровождается снижением качества жизни пациентов и может осложниться разнообразными аллергодерматозами и инфекционными заболеваниями кожи.

Несмотря на широкую распространенность ксероза кожи среди населения, у дерматологов пока нет единого мнения относительно определения этого заболевания. Что такое ксероз кожи? Это симптом, синдром или самостоятельная нозология? Сухость кожи может быть как временным, так и постоянным явлением, передающимся по наследству.

Чаще всего ксероз кожи является транзиторным состоянием и наблюдается в определенный период времени у практически здоровых людей. Сухость кожи провоцируется воздействием разнообразных негативных факторов внешней среды. После их устранения состояние кожных покровов нормализуется. Такая сухость кожи является приобретенной. Чаще всего повреждение кожных покровов вызывается непосредственным влиянием факторов окружающей среды на поверхностные слои вследствие неправильного ухода (применение мыла, гелей, косметических средств, детергентов, слабые растворители и т.д.), действия пищевых раздражителей (овощные, фруктовые, мясные соки, масла и т.д.) или неблагоприятных климатических условий (высокая температура и сухой воздух, сильный ветер, длительное пребывание на холоде, инсоляция). Негативное влияние на кожные покровы также могут оказывать химически агрессивные вещества, попадающие на кожу при выполнении профессиональных или бытовых обязанностей [2].

В большинстве случаев речь идет об ограниченном поражении. Сухость кожи при данных состояниях можно рассматривать как остаточные проявления простого контактного дерматита, которые повторяют очертания очагов воздействия раздражающего фактора [3].

По сути, сухость кожи будет являться симптомом, сопровождающим ирритантный (раздражительный, или простой контактный) дерматит [4].

Большую роль в развитии приобретенного ксероза кожи играет вода. Так, частое мытье рук, посещение бассейнов, пребывание во влажной среде негативно сказываются на состоянии кожных покровов. Бóльший вред оказывает горячая, чем холодная вода. Согласно результатам исследований, вода может стать вредным профессиональным фактором, если работник вынужден:

— более 2 ч в день контактировать с водой или столько же времени носить резиновые перчатки (контакт с потом кожи рук многие дерматологи рассматривают как более серьезный раздражающий фактор по сравнению с чистой водой);

— мыть руки более 20 раз в день (особенно при использовании щелочесодержащих дезинфицирующих средств).

Длительность контакта с водой учитывается в определении профессиональных вредностей при различных видах трудовой деятельности службой охраны труда [5].

Значимой причиной сухости кожных покровов могут стать побочные эффекты лекарственных препаратов. Так, наружно используемые спирты, салициловая кислота, ретиноиды, азелаиновая кислота, бензоилпероксид, эмульсия бензилбензоата и другие средства приводят к выраженной сухости обрабатываемых участков кожи, а системное применение ацитретина и изотретиноина, никотиновой кислоты, диуретиков, препаратов, снижающих уровень холестерина и т.д. характеризуется появлением генерализованной сухости кожных покровов. Шелушение, стойкая эритема и истончение кожи также могут являться следствием неоднократных агрессивных косметических процедур — пилинга, лазерной шлифовки, дермабразии [1].

На состояние кожи сильное влияние оказывают физиологические изменения, происходящие в организме с возрастом. Так, в течение жизни существуют несколько возрастных периодов, характеризующихся повышенной сухостью кожных покровов. Выделяют период новорожденности, который нередко сопровождается физиологической неонатальной десквамацией, детский и старческий возраст [6].

Наиболее значимой возрастной группой пациентов с ксерозом кожи являются лица старше 70 лет. По некоторым оценкам, сухость кожи отмечается у 75% людей пожилого и старческого возраста. Наиболее выраженные изменения кожных покровов наблюдаются на нижних конечностях/голенях, где на фоне ксероза может развиться сухая экзема. Заболевание может носить генерализованный характер и распространиться на другие участки тела. Зуд более выражен ночью, а также после горячей ванны и применения моющих средств. Причиной возникновения сенильной сухости кожных покровов является снижение уровня половых гормонов, стимулирующих сальные железы, а также инволютивные дистрофические процессы (низкий уровень митозов кератиноцитов, снижение синтеза церамидов и филаггрина), происходящие в коже [7].

Наследственно обусловленная сухость кожи объясняется генетическими мутациями, обусловливающими структурные и функциональные нарушения в поверхностных слоях эпидермиса. Данные изменения в коже обычно сопровождают пациентов с момента рождения и до старости, а неблагоприятное воздействие окружающей среды и образа жизни может значительно влиять на степень проявления сухости кожи и развитие аллергических заболеваний у данных индивидов. В многочисленных исследованиях у пациентов с выраженным ксерозом были выявлены повреждения тканеспецифических генов, контролирующих состояние эпидермального барьера, синтез липидов, активность протеаз и ингибиторов протеаз и других структурных компонентов поверхностных слоев кожного покрова. Так, у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) кожные покровы характеризуются низким уровнем церамидов 1-го и 3-го классов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, повышением трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) и сниженной гидратацией [8, 9].

Наследственно обусловленный ксероз кожи, с одной стороны, может являться одним из проявлений дерматозов (например, экземы, псориаза и т.д.), а с другой — быть фоном для инфекционных (пиодермии) и аллергических заболеваний кожи (АтД и т.д.). При АтД сухость кожи можно рассматривать как важный синдром, который будет предрасполагать к тяжелому течению заболевания.

Наиболее тяжелым проявлением ксероза кожи является ихтиоз.

Ихтиоз (от *греч*. ихтис — рыба) — это группа наследственных заболеваний, которая характеризуется нарушениями ороговения и клинически проявляется сухой кожей, покрытой многочисленными серебристыми чешуйками. Различают несколько клинических форм, обусловленных различными генными мутациями: среди них вульгарный ихтиоз (дефицит филаггрина, мутация в *FLG*-гене), Х-сцепленный ихтиоз (дефицит фермента стеролсульфатазы), ламеллярный ихтиоз (недостаточность трансглутаминазы) и т.д.

Патологический процесс при ихтиозе — гиперкератоз сопровождается появлением на коже чешуек, напоминающих рыбью чешую. Ороговение выражено в различной степени — от едва заметной шероховатости до тяжелейших изменений эпидермиса, нарушающих развитие ребенка и несовместимых с жизнью (например, плод Арлекина). При ихтиозах выраженная сухость кожных покровов является основным и обязательным признаком дерматоза. Данная разновидность ксероза — нозологическая форма/самостоятельное заболевание.

Разнообразные состояния, предрасполагающие к ксерозу кожи, представлены в **табл. 1.**

Патогенетические механизмы ксероза кожи

Ксероз кожи — это состояние, затрагивающее в основном только поверхностные структуры (эпидермис) и характеризующееся снижением внутрикожной влаги. Дермальные и гиподермальные структуры не вовлекаются в патологический процесс. Значительную роль в развитии сухости кожи играет состояние рогового слоя.

До 1964 г. дерматологи рассматривали роговой слой как пассивную, метаболически неактивную

***Таблица 1*. Факторы, предрасполагающие к ксерозу кожи**

***Table 1*. Factors predisposing to skin xerosis**

Фактор	Проявления
Генетическая предрасположенность	Дефицит филаггрина *(FLG),* SCCE — сериновая (*KLK7*), LEKTI — лимфоэпителиальный ингибитор типа Kazal (*SPINK5*) и цистатина А — ингибитора сериновых протеаз (*CSTA*) и т.д.
Возраст	Новорожденный возраст (неонатальная сухость кожи); — детский возраст; — старческий возраст (сенильный ксероз)
Дерматозы	— АтД; — простой дерматит; — аллергический дерматит; — токсикодермии; — экземы; — псориаз; — инфицирование кожи *St. aureus* и т.д.
Соматические заболевания	Гипотиреоз, онкологические заболевания, синдром мальабсорбции и т.д.
Воздействие физических факторов	УФО, ветер, холод, ионизирующее излучение, кондиционированный воздух, отопление и т.д.
Химические агенты	Ятрогения (общая и наружная терапия); — вода, мыло, детергенты, спирты и т.д.
Механические повреждения	Трение, ссадины и т.д.

мертвую структуру — аморфную волокнистую структуру («кладбище» дегенерированных корнеоцитов) [10].

А.М. Клигман первым стал развивать корнеобиологию — научное направление, изучающее анатомо-физиологические особенности рогового слоя. Понятия «корнеобиология» и последующая за ней «корнеотерапия» были основаны на экспериментальных исследованиях, анатомии, физиологии и биологии рогового слоя [10—12].

В последующих наблюдениях было выявлено, что для поддержания биомеханических свойств рогового слоя необходимо сохранять уровень внутрикожной воды не ниже 10—13% от массы [13]. Влага в роговой слой попадает из нижележащих слоев путем миграции и удерживается в нем. Нарушения нормальных функций кожи и сухость наблюдают при повреждении механизмов сохранения влаги, при этом ее уровень падает ниже 10% [14].

Исследования в области корнеологии подтвердили, что роговой слой регулирует градиент воды между внешней средой и глубжележащими тканями. Диффузия воды в роговом слое является пассивным процессом и регулируется соматическим фоном в организме и факторами окружающей среды.

Всю имеющуюся воду в эпидермисе можно условно разделить на динамическую (трансэпидермальная вода) и статическую влагу. Динамическая вода попадает в кожу благодаря циркулирующей в дерме крови, мигрирует через базальную мембрану в эпидермис и, в конечном итоге, испаряется с поверхности кожи. Это движение воды играет ключевую роль в обеспечении эпидермиса, лишенного кровеносных сосудов, питательными веществами. Статическая вода — это влага, которая удерживается в роговом слое, сохраняющаяся между липидными бислоями и внутри корнеоцитов. Такое расположение воды поддерживает механические свойства рогового слоя, повышает пластичность эпидермиса, поддерживает гидрофильные свойства кератина.

Механизмы, от которых зависит ТЭПВ, будут различны на разных уровнях кожных покровов **(табл. 2)**.

Естественные факторы и механизмы защиты кожи

Эпидермис представлен многослойным ороговевшим эпителием, который подвержен постоянному обновлению. Основным физиологическим процессом, участвующим в поддержании эпидермального гомеостаза, является дифференцировка кератиноцитов. Барьерная функция и гигроскопичность кожного покрова зависят от рогового слоя, который, с одной стороны, осуществляет физический барьер, ограничивающий избыточную ТЭПВ, а с другой — препятствует проникновению извне инородных веществ (химические и физические агенты, бактерии, вирусы и грибы). Анатомо-физиологические нарушения в корнеоцитах — основная причина сухости кожи. Метаболическая и ферментативная активности эпидермального слоя играют ключевую роль в поддержании этой барьерной функции. Ее нарушение обусловлено качественным и количественным изменением состава межклеточной жидкости, секретируемой корнеоцитами. Естественными факторами и механизмами защиты рогового слоя от дегидратации являются:

— водно-липидная мантия;

— синтез и трансформация белка филаггрина;

— естественные хумиктанты (компоненты натурального увлажняющего фактора, глицерин, гиалуроновая кислота);

— функционирование рогового конверта;

— межклеточные эпидермальные липиды;

— регуляция десквамативных процессов в эпидермисе.

Водно-липидная мантия представляет собой водно-жировую эмульсионную пленку, которая покрывает кожу. Поверхностная пленка оказывает легкий окклюзионный эффект, препятствуя ТЭПВ, формирует кислую реакцию кожи (pH 5,4—5,9) и является активной средой для многочисленных обменных процессов, происходящих в роговом слое. Результаты недавних исследований показали, что большую роль в формировании кислотной водно-липидной мантии играют секрет потовых эккриновых желез, кожное сало и продукты жизнедеятельности сапрофитных микроорганизмов, а также компоненты эпидермального липидного синтеза и натурального увлажняющего фактора.

Роль филаггрина и других структурных белков в функционировании эпидермиса

Филаггрин (от англ. *filament aggregating protein*) является наиболее значимым белком, поддерживаю-

***Таблица 2*. Механизмы ТЭПВ**

***Table 2*. Mechanisms of transepidermal water loss**

Механизм	Характеристика факторов
Скорость диффузии воды из дермы в эпидермис (эндогенное движение воды)	Зависит от гидратированности дермы, вазодилатации, концентрации в дерме глицерина, гиалуроновой кислоты и других хумиктантов
Скорость диффузии воды внутри рогового слоя	Зависит от способности рогового слоя удерживать воду (состояния водно-липидной мантии, секреции кожного сала, концентрации компонентов натурального увлажняющего фактора и эпидермальных липидов)
Скорость потери воды при поверхностном испарении	Зависит от влажности окружающей среды

щим гомеостаз эпидермиса. Это структурный белок кожи, секретируемый зернистым слоем эпидермиса в виде полимера (профилаггрин), состоящего из 10—12 связанных моночастиц, заключенных в кератогиалиновые гранулы. В роговом слое профилаггрин в результате дефосфорилирования и разложения образует мономеры филаггрина.

Результаты ранних исследований [15] доказали, что нарушение уровня филаггрина ассоциировано с развитием вульгарного ихтиоза — врожденного заболевания с нарушением кератинизации. В исследованиях от 1996 г. сообщалось о снижении уровня филаггрина в коже у больных АтД, однако генетический механизм, лежащий в основе данного нарушения, был описан только спустя десятилетие (в 2006 г.) из-за сложности определения гена *FLG* [16, 17]. Позднее было доказано, что мутации, обусловливающие снижение синтеза белка филаггрина, являются основным предрасполагающим фактором развития ксероза кожи и напрямую ассоциированы с АтД [18]. Учитывая тот факт, что у пациентов с АтД частота мутаций гена *FLG* в европейской и азиатской популяции достигает 25 и 50% соответственно, можно предположить, что именно данное нарушение, обусловливающее ксероз кожи, принципиально значимо для развития аллергодерматоза [19].

Основными функциями филаггрина являются нижеследующие.

1. Агрегация и введение кератиновых филамент (кератин 1, 10 и другие промежуточные филаменты) в цитоскелет кератиноцитов, что способствует их уплотнению и формированию ороговевших пластинок. В процессе дифференцировки клеточное ядро эпидермальных клеток распадается, сами клетки уплощаются, и молекулы кератина, находящиеся в них, выравниваются, создавая пластины, соединенные внеклеточными липидами [20]. Липидопротеиновый слой роговых клеток заменяет клеточную мембрану, формируя важный непроницаемый барьер, и обеспечивает механическую целостность кожи.

2. Образование компонентов натурального увлажняющего фактора (NMF — Natural Moisturizing Factor). При протеолитическом распаде филаггрина в роговом слое образуется «микстура» из поликарбоксиловых кислот и гигроскопичных аминокислот, мочевины, лактатных соединений и ионов металлов, которые связывают и сохраняют воду в корнеоцитах. Данная вода является основной статичной влагой пластин рогового слоя. При распаде белка-филаггрина в роговом слое образуются несколько активных соединений — глутамин, гистидин, мочевина, которые играют важную роль в поддержании гомеостаза рогового слоя [21].

Дефицит филаггрина обусловливает ТЭПВ, нарушение эпидермального барьера, а клинически проявляется сухостью кожи (генетически обусловленный ксероз). Отмечено, что частота встречаемости различных комбинаций мутаций генов *FLG* среди населения Европы значительно отличается от популяции в Азии. При обследовании европеоидов отмечено, что около 10% людей имеют одну или две мутации в своем генотипе. Степень клинических проявлений зависит от количества мутаций в геноме: при наличии одной мутации *FLG* отмечается синдром сухой кожи (ксероз), а наличие двух мутаций (частота встречаемости 1:400) обусловливает развитие вульгарного ихтиоза [22—25].

Результаты недавних исследований показали, что эпигенетические модификации, такие как метилирование *FLG*-гена при нулевых мутациях, увеличивают риск развития АтД в 5—6 раз. Данный факт свидетельствует о важности сочетанного взаимодействия между эпигенетическими (негативным влиянием факторов внешней среды) и генетическими факторами при определении прогноза развития АтД [26]. Иными словами, клинические проявления сухости кожи и развившийся на этом фоне АтД во многом зависят не только от наличия гена *FLG*, но и в большей степени от образа жизни пациента и воздействия экзогенных факторов на кожные покровы.

В пожилом и старческом возрасте при сенильном ксерозе отмечается выраженное снижение выработки филаггрина, что еще раз подтверждает важность той роли, которую играет данный белок в генезе сухой кожи [27].

Структуры плотных соединений (TJ) состоят из белков окклюдина, клаудина, белков семейства JAM, ZO-1 и -2. В эпидермисе проявляется очень сложная закономерность локализации белков TJ, что обусловливает различный состав белковых комплексов в разных слоях. Белки плотных соединений выполняют роль эпидермальных «ворот» и в литературе описаны как вторичный эпидермальный барьер [28].

Проницаемость кожных покровов напрямую зависит от размера и ионной специфичности проникающих молекул. Уменьшение белков даже в неповрежденной коже приводит:

— к предрасположенности к инфицированию вирусом простого герпеса 1-го типа;

— повышению парацеллюлярной проницаемости и нарушению контроля за межклеточными потоками электролитов, гормонов и цитокинов;

— значительному риску аллергии на крупные молекулы [29, 30].

Эпидермальные липиды и эпидермальный липидный барьер. В среднем роговой слой состоит из 20 слоев корнеоцитов, каждый из которых составляет 30 мкм в диаметре. Роговой слой имеет сложное строение и представлен корнеоцитами, соединенными между собой корнеодесмосомами и окруженными липидами.

Липиды, окружающие роговые пластинки, формируют сложную пластинчато-гелевую структуру,

представляющую собой параллельные друг другу липидные пласты (фазы), между которыми расположена тонкая прослойка воды. Липидные пласты в роговом слое существуют и в кристаллической, и в беспорядочной фазе, и их 3D-структура характеризуется определенной устойчивостью [31].

Формирование ламеллярных структур из синтезированных клетками зернистого слоя липидов происходит на границе зернистого и рогового слоев кожи при участии двух основных ферментов — фосфолипазы А2 и В-глюкоцереброзидазы. Для правильного протекания данного процесса синтеза очень важны хорошая гидратация поверхностных слоев кожи и слабокислая среда (pH).

В эпидермисе происходит активный липидогенез. Большинство жирных кислот, которые являются компонентами более сложных липидов (церамиды), могут быть синтезированы кератиноцитами *de novo* в зернистом слое [32, 33].

Эпидермальные липиды синтезируются пластинчатыми телами (гранулы Одланда) зернистого слоя эпидермиса и в процессе дифференцировки мигрируют в роговой слой, формируя липидные слои [34]. Синтезированные кератиноцитами липиды с помощью энзимов трансформируют глюкозофинголипиды в смесь неполярных липидов, в том числе церамидов (50% от безводной массы матрикса рогового слоя), свободных стеролов, комбинацию ненасыщенных и насыщенных свободных жирных кислот (10—20%) и холестерина (25%) [35, 36].

Эта пропорция между липидами важна для нормального функционирования барьера. Изменение соотношения между липидами сопровождается нарушением водного баланса рогового слоя, что выражается в развитии сухости кожи [37].

Церамиды (от *лат.* cera — воск). В здоровой коже церамиды являются преобладающими липидами [38]. Церамиды имеют довольно сложное химическое строение. Большинство из них представляют собой длинные цепи сфингоидного основания с количеством атомов углерода от 16 до 22, реже они представлены дигидросфингозином, фитосфингозином и 6-гидроксисфингозином. Сфингоидные основания, этерифицированные линолевой кислотой или α-гидроксикислотами, образуют химическую связь с белками, благодаря чему липидный барьер скрепляется с роговыми конвертами корнеоцитов [39, 40].

Данные химические особенности лежат в основе способности церамидов формировать компактную и плотную структуру рогового слоя. Любые воздействия, разрушающие подобные связи с участием молекул церамидов или других составляющих межклеточного «цемента», резко усиливают ТЭПВ и способствуют проникновению в организм потенциально вредных экзогенных субстанций.

Церамиды в эпидермисе выполняют следующие функции:

— удержание воды в коже (являются хумиктантом);

— регуляция темпа десквамации;

— влияние на дифференцировку и синтез филаггрина кератиноцитами.

В исследованиях показано, что сфингозин способен регулировать темп обновления эпителиального пласта, препятствуя его быстрой смене, а также является сильным антимикробным агентом, обеспечивающим защиту кожи от микроорганизмов [41, 42].

При ранних электронно-микроскопических исследованиях кожных покровов у пациентов с ксерозом при АтД были получены доказательства нарушений липидных бислоев в роговом слое, а также дефектное или неполное формирование липидных гранул Одланда в зернистом слое [43, 44].

В ряде последних исследований убедительно доказано, что при генетически обусловленном ксерозе кожи, которое наблюдается при АтД и вульгарном ихтиозе, отмечается не только снижение общего уровня церамидов, но и изменение состава церамидов и/или соотношения церамидов и холестерина [45]. У пациентов с АтД жирные кислоты и церамиды имеют меньшую длину цепи, чем у здоровых пациентов, что может повышать проницаемость кожного барьера. Достоверно доказано, что у лиц с АтД отмечается дефицит церамидов 1-го и 3-го субкласса, что обусловливает значительное уменьшение гидратации рогового слоя [46].

Снижение уровня церамидов в коже при АтД может быть вызвано повышением экспрессии ферментов обработки липидов, таких как сфингомиелиназа и сфингомиелиназа деацилаза, или экспрессией новых ферментов, таких как глюкозилцерамиддеацилаза [47].

Роговой конверт. Роговой конверт представляет собой барьерную структуру, расположенную под мембраной кератиноцитов, которая состоит из плотно переплетенных нерастворимых протеинов и прикрепленных к ним экстрацеллюлярных липидов. Сборка рогового конверта начинается в шиповатом слое эпидермиса, где активируется синтез и накопление под клеточной мембраной белков — инволюкрина, периплакина и энвоплакина [48]. Данные протеины прошиваются между собой трансглутаминазами-1 и -5 [49]. Инволюкрин выполняет каркасную функцию, тогда как периплакин и энвоплакин связывают нити кератина с десмосомальными протеинами, обеспечивая плотное межклеточное соединение. Клетки рогового слоя соединяются между собой посредством корнеодесмосом. Десмоглеины — это гликопротеиновые комплексы, которые охватывают роговой конверт чешуек и встраиваются в межклеточный липидный цемент, повышая взаимодействие между соседними клетками [50]. Анатомо-функцио-

нальные изменения в роговом конверте приводят к нарушению барьерных свойств эпидермиса.

Десквамация чешуек рогового слоя регулируется протеолитическими ферментами и ингибиторами протеаз. Процесс кератинизации завершается десквамацией клеток рогового слоя. Регуляция данного процесса осуществляется протеолитическими калликреин-подобными пептидазами (KLK5, KLK7 и KLK14), разрушающими межклеточные соединения [51].

Обновление кожного покрова осуществляется за счет ферментного гидролиза корнеодесмосом, который регулирует процессы десквамации. Изменения в скорости и порядке разрушения корнеодесмосом влияют на толщину рогового слоя и внешний вид кожи (шелушение, сухость, ощущение раздражения и т.д.) [35].

Регуляция десквамативных процессов в роговом слое контролируется многочисленными факторами: экзогенными и эндогенными протеазами, активностью ингибиторов протеаз, структурными свойствами протеинов корнеодесмосом, pH кожи, внешними факторами агрессии. Негативную роль в разрушении эпидермального барьера играют протеолитические ферменты (протеазы), активность которых усиливается при ощелачивании кожи. Экзогенные протеазы, способствующие «растворению» десмосом, попадают на кожу с патогенной микрофлорой (стафилококки), клещами домашней пыли и т.д. Также неблагоприятное действие на целостность рогового слоя кожи оказывают химические агенты, мыло, детергенты, которые значительно повышают pH кожи и тем самым способствуют активизации эндогенных кожных протеаз и уменьшению синтеза эпидермальных липидов.

«Защищают» же корнеодесмосомы и контролируют активность протеаз ингибиторы протеаз, секретируемые в ламеллярных тельцах зернистого слоя (SKALP, SLPI, LEKTI, ингибитор активации плазминогена и т.д.), а также ионы металлов (например, цинк). Генетические дефекты в генах, кодирующих SCCE (*KLK7*), LEKTI (*SPINK5*) и цистатина A (*CSTA*) обусловливают повышенную активность протеаз, структурные нарушения в корнеодесмосомах и, как результат — дефектный барьер кожи и развитие таких воспалительных эксфолиативных заболеваний, как ихтиоз, синдром Нетертона, АтД, псориаз [52].

Естественные хумиктанты. Хумиктанты — это вещества, которые в силу своего особого химического строения обладают высокой влагоудерживающей способностью: напоминают магниты, которые «притягивают» к себе молекулы воды. К естественным увлажнителям относят все продукты гидролиза филаггрина (смеси аминокислот, производных аминокислот и солей, ионов и т.д.), ряд значимых хумиктантов (гиалуроновая кислота, глицерин и лактаты, не являющиеся производными филаггрина или мочевины). К увлажняющим компонентам также можно отнести и церамиды, которые способствуют удержанию влаги в коже (о них было рассказано выше).

Глицерин является высокогигроскопичным веществом-хумиктантом, обладающим тремя гидроксильными группами, которые и определяют его сродство к воде. В поверхностные слои кожи глицерин попадает двумя путями: после процесса гидролиза в роговом слое компонентов кожного сала и трансдермально из микроциркуляторного русла. Глицерин является сопродуктом липолиза триглицеридов, который происходит с кожным салом в сальной железе. Содержание глицерина в эпидермисе напрямую зависит от активности сальных желез. Глицерин попадает в эпидермис и гематогенным путем (из дермы) через базальную мембрану при помощи трансмембранного протеина — аквапорина 3 (AQP3). Повышение в крови концентрации аквапорина 3 усиливает водно-глицериновый транспорт из дермы в базальные слои эпидермиса [53].

Глицерин абсорбирует воду, аналогичную своей массе, и удерживает в течение 3 дней. Оказывает хумиктантное действие при высокой влажности в окружающей среде, а при низкой влажности действует наоборот — «вытягивая» влагу на поверхность кожных покровов и усиливая десквамацию.

Гиалуроновая кислота — важнейший натуральный хумиктант-полисахарид из семейства глюкозаминогликанов, который синтезируется в дермальном слое фибробластами. Представляет собой главный элемент межклеточного матрикса соединительной ткани. Является несульфированным глюкозаминогликаном и состоит из повторяющихся полимерных дисахаридов D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных глюкуронидной β (1 → 3) связью. В зависимости от количества фрагментов гиалуроновая кислота может иметь различную массу и длину. Основное свойство гиалуроновой кислоты — способность связывать и удерживать воду. Одна молекула гиалуроновой кислоты «привязывает» к себе до 500 молекул воды. Обладает «эффектом памперса», т.е. способностью не отдавать влагу из кожи. Гиалуронат обеспечивает жизнедеятельность клеток, заполняя пространство между ними. Гиалуроновая кислота также принимает участие в процессе пролиферации клеток, способствуя транспортировке кислорода и питательных веществ к месту повреждения тканей и к очагам воспаления, активирует ангиогенез; оказывает иммунную регуляцию; обладает выраженным противовоспалительным действием [54—56].

Содержание гиалуроновой кислоты в дерме значительно выше, чем в эпидермисе, куда хумиктант попадает путем активной диффузии [57].

Дефицит гиалуроновой кислоты обусловливает ксероз кожи. Снижение уровня гиалуроната наблюдают с возрастом: заметно исчезает эпидермальная гиалуроновая кислота, тогда как она все еще присутствует в дерме, а также происходит постепенное уменьшение размера полимеров. Процессы распада

гиалуроната превалируют над синтезом при УФО (А- и В-лучи), несбалансированном питании, курении и стрессах.

Гиалуроновая кислота обладает уникальным свойством глубоко проникать в кожу в составе наружных средств без потери своих свойств. При нанесении чистого гиалуроната на кожу отмечают стягивание и высушивание верхних слоев. Для устранения данных неприятных ощущений необходимо сразу же после гиалуроновой кислоты нанести на кожу питательный крем. Предотвратить эффект сухости помогает питательная кремовая основа, которая создаст легкий окклюзионный эффект и вернет ощущение комфорта.

Тактика ведения пациентов с сухой кожей включает ряд рекомендаций

— Комплексное обследование, терапия основных соматических заболеваний.

— Всем пациентам с синдромом сухой кожи рекомендовано соблюдать достаточный питьевой режим, принимать сбалансированную пищу, обогащенную фруктами и овощами, а также продукты, богатые ненасыщенными жирными кислотами.

— Исключение воздействия негативных факторов внешней среды (длительный контакт с водой и детергентами, пребывание на солнце, холоде и ветре, а также в помещениях с пониженным уровнем увлажненности воздуха и т.д.).

— Благоприятно на состояние кожи влияют физические упражнения, которые стимулируют кровообращение, тем самым увеличивая передачу питательных веществ и кислорода кератиноцитам. Регулярные физические нагрузки способствуют регенерации эпителия, стимулируют физиологические процессы в дерме — выработку коллагена и гликополисахаридов.

— Пациентам с сухой кожей не рекомендуется курить табак, так как никотин оказывает сосудосуживающее действие и нарушает обменные процессы в коже.

— Предпочтение следует отдавать одежде из мягких натуральных тканей (хлопок и хлопковый трикотаж, шелк, кашемир), чтобы свести к минимуму механическое раздражение кожи и избегать гипергидроза.

— Не рекомендуется принимать долгие ванны, лучше пользоваться душем. Вода должна быть мягкой (с невысокой концентрацией солей кальция) и не горячей. Для очищения кожи более благоприятно применять pH-нейтральные жидкие моющие средства (синдеты, гели, кремы), не использовать губки. После душа рекомендуется применять увлажняющие средства.

Уход за кожей

Уход за сухой кожей основан на принципах корнеотерапии — совокупности различных воздействий, направленных на восстановление и защиту барьерных систем кожного покрова путем наружного применения увлажняющих средств. А.М. Клигман в своих исследованиях доказал, что активное применение липидовосполняющих средств поддерживает целостность не только рогового слоя, но и способствует дальнейшей регенерации более глубоких слоев кожи.

В основе терапии различных проявлений ксероза кожи лежат эпидермальная регидратация и восстановление барьерной функции на фоне применения липидов, сходных по составу с физиологическими эпидермальными липидами [58]. Местное применение физиологических липидов восстанавливает эпидермальный барьер путем формирования воздухопроницаемой жировой пленки на поверхности кожи, снижения ТЭПВ и стимуляции выработки собственных жировых компонентов. Церамиды, жирные кислоты, холестерол, наносимые на кожу, проходят через роговой слой и поглощаются пластинчатыми телами в зернистом слое [59].

Физиологические липиды, применяемые в наружных средствах, имеют ряд преимуществ по сравнению с нефизиологическими, которые в основном представляют собой производные вазелина и минеральные масла. Так, церамиды и жирные кислоты не создают окклюзию, глубоко проникают в роговой слой, являются структурными компонентами естественного эпидермального барьера, способствуют синтезу новых липидов и стимулируют дифференцировку кератиноцитов. При введении в наружные липидовосполняющие средства хумиктантов — влагоудерживающих компонентов, увлажняющий эффект эмолентов потенциируется [35].

Эмоленты линейки Cerave в терапии ксероза кожи различного генеза

Лечебная косметика марки *Cerave* была разработана совместно с ведущими дерматологами США в 2005 г. Инновационные средства марки *Cerave* восстанавливают гидролипидный барьер кожи с помощью комбинации церамидов и технологии MVE. Название марки отражает ключевые особенности всех средств *Cerave*. «CERA» обозначает комбинацию трех наиболее значимых для эпидермиса церамидов 1,3 и 6-II, а «VE» — запатентованную технологию последовательного высвобождения активных компонентов MVE, которая обеспечивает пролонгированный эффект. Все активные компоненты, в том числе церамиды и гиалуроновая кислота, находятся в многослойных сферах. При попадании на кожу микросферы постепенно открываются, последовательно высвобождая активные компоненты. В сравнении с обычным косметическим средством, в котором система доставки активных компонентов происходит «одним всплеском», т.е. однократно, технология доставки MVE обеспечивает постепенное, последовательное поступление активных компонентов в кожу.

Линейка увлажняющих средств *Cerave* представлена кремом и лосьоном. Средства *Cerave* восстанавливают гидролипидный барьер физиологическими липидами (комбинации трех церамидов 1,3 и 6-II, жирных кислот и холестерола) и гидратируют кожу за счет имеющейся в препаратах гиалуроновой кислоты.

Увлажняющий лосьон имеет легкую и нежирную текстуру. Данное средство рекомендовано при легкой сухости, а также в качестве базового ухода за кожей в летнее время года. Увлажняющий крем отличает более насыщенная текстура. Применяется при наследственно обусловленном ксерозе и выраженной сухости кожи, вызванной различными причинами.

Эффективность средств доказана в клинических исследованиях [60, 61]. Применение увлажняющего крема в монотерапии продемонстрировало значительное уменьшение выраженности таких основных симптомов АтД, как сухость, шелушение и зуд [60]. Применение средств *Cerave* в комплексной терапии АтД позволяет сократить длительность лечения. Показаниями к назначению увлажняющего крема и лосьона являются сухая кожа и ксерозы различной этиологии. Насыщенная текстура увлажняющего крема более удобна для нанесения на отдельные очаги. Легкая и нежирная текстура увлажняющего лосьона удобна для нанесения при распространенном кожном процессе.

Заключение

Сухость кожи (или ксероз) является очень распространенным заболеванием в общей популяции. Несмотря на то что ксероз кожи может быть обязательным проявлением и фоном для развития ряда дерматозов (ихтиоз, АтД и т.д.), в большинстве случаев данное состояние наблюдают у здоровых людей в определенные возрастные периоды или же при воздействии провоцирующих агрессивных факторов. Основными патофизиологическими проявлениями ксероза являются дегидратация с повышением ТЭПВ и, как следствие, нарушение барьерной функции. В терапии сухой кожи, помимо общих мероприятий по уходу, приоритетным считают местное применение препаратов, содержащих элементы, необходимые для восстановления эпидермального барьера. Наиболее эффективными увлажняющими средствами являются препараты, содержащие физиологические липиды и хумиктанты, способствующие восстановлению межклеточных липидных бислоев, снижающие ТЭПВ и способствующие нормальной дифференцировке кератиноцитов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тамразова О.Б. Синдром сухой кожи. *Con Med. Дерматология*. 2014;3:25-31.
Tamrazova OB. Dry skin syndrome. *Consilium Medicum. Dermatovenerologiya*. 2014;3:25-31. (In Russ.).
2. Проценко Т.В., Проценко О.А. Синдром сухой кожи в дерматологии: механизмы формирования и лечебно-косметический уход. *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*. 2009;3:62-65.
Protsenko TV, Protsenko OA. Dry skin syndrome in dermatology: mechanisms of formation and medical and cosmetic care. *Ukrainskii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2009;3:62-65. (In Russ.).
3. Самцов А.В., Барбинов В.В. *Дерматовенерология: учебник для медицинских вузов*. СПб. 2008;352.
Samtsov AV, Barbinov VV. *Dermatovenerologiya: uchebnik dlya meditsinskikh vuzov*. SPb. 2008;352. (In Russ.).
4. Ramírez C, Jacob SE. Dermatitis de manos. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:363-373.
5. Meding B, Lindahl G, Alderling M, Wrangsjo K, Anveden Berglind I. Is skin exposure to water mainly occupational or non- occupational? A population-based study. *Br J dermatol*. 2013;168:1281-1286.
6. Тамразова О.Б. Особенности ухода за кожей новорожденных детей. *Con med. Педиатрия*. 2014;1:77-82.
Tamrazova OB. Features skin care for newborns. *Consilium medicum. Pediatriya*. 2014;1:77-82. (In Russ.).
7. Engelke M, Jensen JM, Ekanayake-Mudiyanselage S, Proksch E. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*. 1997;137: 219-225.
8. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:102-105.
9. Thune P. Evaluation of the hydration and water binding capacity in atopic skin and so-called dry skin. *Acta Derm Venereol*. 1989;144(Suppl): 133-135.
10. Kligman AM. *The biology of the stratum corneum*. In: The Epidermis. Eds. Montagna W, Lobitz WB. New York: Academic Press, 1964; 387-433.
11. Kligman AM. Chapter 3: How the Dead Stratum Corneum Became Alive. Skin edited by Elias and Feingold, NY—London: Taylor and Francis. 2011;15.
12. Kligman AM. Chapter 3: A brief history of how the dead stratum corneum became alive. Skin Barrier. Eds. Elias PM, Feingold KR. NY—London: Taylor and Francis. 2006;15-24.
13. Clark C. How to choose a suitable emollient. *Pharm J*. 2004;273:351-353.
14. Rycroft RJG. Low humidity and microtrauma. *Am J Ind Med*. 1985;8:371-373.
15. Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol*. 1985;84:191-194.
16. Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res*. 1996;288:442-446.
17. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet Mar.* 2006;38(3):337-342.
18. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H,Lee SP, Goudie DR, Sandilands A,Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441-446.
19. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergology International*. 2018;67:3-11.
20. Scott IR, Harding CR Filagrrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol*. 1986;115:84-92.
21. Bouwstra JA, Groenink HW, Kempenaar JA, Romeijjn SG, Ponec M. Water distribution and natural moisturizer factor content in hunman skin equiv-

alents are regulated by environmental relative humidity. *J Invest Dermatol*. 2008;125:288-293.

22. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:792-799.
23. Wong WJ, Richardson T, Seykora JT, Cotsarelis G, Simon MC. Hypoxia-inducible factors regulate filaggrin expression and epidermal barrier function. *J Invest Dermatol*. 2015;135:454-461.
24. Fluhr JW, Elias PM, Man MQ, Hupe M, Selden C, Sundberg JP. Is the filaggrin histidine-urocanic acid pathway essential for stratum corneum acidification? *J Invest Dermatol*. 2010;130:2141-2144.
25. Vavrova K, Henkes D, Struver K, Sochorova M, Skolova B, Witting MY, Friess W, Schreml S, Meier RJ, Schäfer-Korting M, Fluhr JW, Küchler S. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D-skin construct. *J Invest Dermatol*. 2014;134:746-753.
26. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e420-e423.
27. Takahashi M, Tezuka T. The content of free amino acids in the stratum corneum is increased in senile xerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004;295:448-452.
28. Kirschner N, Brandner JM. Barriers and more: functions of tight junction proteins in the skin. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Jun;1257:158-166.
29. O'Neill CA, Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp Dermatol*. 2011;20:88-91.
30. Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2525-2532.
31. Garidel P, Fölting B, Schaller I, Kerth A. The microstructure of the stratum corneum lipid barrier: mid-infrared spectroscopic studies of hydrated ceramide: palmitic acid: cholesterol model systems. *Biophys Chem*. 2010 Aug;150(1-3):144-156.
32. Khnykin D, Miner J, Jahnsen R. Role of fatty acid transporters in epidermis Implications for health and disease *Dermatoendocrinol*. 2011 Apr-Jun;3(2):53-61.
33. Feingold KR. The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Adv Lipid Res*. 1991;24:57-82.
34. Feingold KR, Mao-Quian M, Menon GK, Cho SS, Brown BE, Elias PM. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J Clin Invest*. 1990;86:1738-1745.
35. Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients-recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:768-774.
36. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125:183-200.
37. Loden M, Maibach HI. *Treatment of Dry Skin Syndrome*. Berlin—Heidelberg: Springer-Verlag, 2012;592.
38. Del Rosso J, Zeichner J, Alexis A, Cohen D, Berson D. Understanding the Epidermal Barrier in Healthy and Compromised Skin: Clinically Relevant Information for the Dermatology Practitioner. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 Apr;9(4 Suppl 1):S2-S8.
39. Musakawa Y, Narita H, Shimizu E, et al. Characterization of overall ceramide species in human stratum corneum. *J Lipid Res* 2008;49:1466-1467.
40. Coderch L, López O de la Maza A, Parra JL Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):107-129.
41. Bouwstra JA, Ponec M. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2080-2095.
42. Garidel P, Fölting B, Schaller I, Kerth A.The microstructure of the stratum corneum lipid barrier: mid-infrared spectroscopic studies of hydrated ceramide:palmitic acid:cholesterol model systems. *Biophys Chem*. 2010 Aug;150(1-3):144-156.
43. Fartasch M, Diepgen TL. The barrier function in atopic dry skin. Disturbance of membrane-coating granule exocytosis and formation of epidermal lipids? *Acta Derm Venereol* Suppl (Stockh). 1992;176:26-31.
44. Werner Y, Lindberg M, Forslind B. Membrane-coating granules in «dry» non-eczematous skin of patients with atopic dermatitis. A quantitative electron microscopic study. *Acta Derm Venereol*. 1987;67:385-390.
45. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, Hotta M, Takagi Y, Masukawa Y, Kitahara T, Takema Y, Koyano S, Yamazaki S, Hatamochi A. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2511-2514.
46. Janssens M, Mulder AA, van Smeden J, Pilgram GS, Wolterbeek R, Lavrijsen AP, Koning RI, Koster AJ, Bouwstra JA. Electron diffraction study of lipids in non-lesional stratum corneum of atopic eczema patients. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Aug;1828(8):1814-1821.
47. Janssens M, Woodfolk JA. Skin Barrier Defects in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 May;14(5):433.
48. DiColandrea T, Karashima T, Maatta A, Watt FM. Subcellular distribution of envoplakin and periplakin insights into their role as precursors of the epidermal cornified envelope. *J Cell Biol*. 2000;151:573-586.
49. Eckert RL, Sturniolo MT, Broome AM, Ruse M, Rorke EA. Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124:481-492.
50. Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol*. 2005;124:1099-1110.
51. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, Haasum Y, Egelrud T. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2005;124:198-203.
52. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*. 2003;148:665-669.
53. Kiwada H, Barichello JM, Jamakawa N. Combined effect of liposomalization and addition of glycerol on the transdermal delivery of isosorbide 5-nitrate in rat skin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008;357:199-205.
54. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, Matou S, West D, Delisser H, et al. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol*. 2007;26:58-68.
55. Soltés L, Mendichi R, Kogan G, Schiller J, Stankovska M, Arnhold J. Degradative action of reactive oxygen species on hyaluronan. *Biomacromolecules*. 2006;7:659-668.
56. Jackson DG. Immunological functions of hyaluronan and its receptors in the lymphatics. *Immunol Rev*. 2009;230:216-231.
57. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1;4(3):253-258.
58. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Bever HV, Tiongco-Recto M, Kim K-H, Soebono H, Munasir Z, Diana IA, Luk D. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis *Asia Pac Allergy*. 2016 Apr;6(2):120-128.
59. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125:183-200.
60. Lynde CW, Andriessen A. A cohort study on a ceramide-containing cleanser and moisturizer used for atopic dermatitis. *Cutis*. 2014 Apr;93(4):207-213.
61. Draelos ZD. The effect of ceramide-containing skin care products on eczema resolution duration. *Cutis*. 2008 Jan;81(1):87-91.

Поступила в редакцию 04.02.19
Received 04.02.19

Принята к печати 12.02.19
Accepted 12.02.19