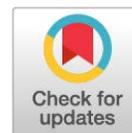


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов

Е.Р. Аравийская¹, А.Л. Бакулев², А.Г. Гаджигороева³, О.Г. Елисютина⁴, Р.М. Загртдинова⁵, Д.В. Заславский⁶, О.Р. Зиганшин⁷, А.В. Игнатовский⁸, М.М. Кохан⁹, Л.С. Круглова², О.И. Летяева⁷, А.Н. Львов^{2,10}, Е.В. Матушевская¹¹, Т.В. Медведева¹², Н.Б. Мигачева¹³, К.Н. Монахов¹, Н.Н. Мурашкин^{2,14,15}, О.Б. Немчанинова¹⁶, Н.М. Ненашева¹⁷, О.Ю. Олисова¹⁵, О.В. Правдина¹⁸, О.А. Притуло¹⁹, М.Н. Репецкая²⁰, Н.В. Романова²¹, А.В. Самцов²², О.А. Сидоренко²³, Е.С. Снарская¹⁵, Е.В. Соколовский¹, О.Б. Тамразова²⁴, Н.С. Татаурщикова²⁴, Е.С. Феденко⁴, Н.В. Федотова²⁵, Н.В. Шартанова⁴, Е.А. Шатохина^{2,10}, Л.А. Юсупова²⁶

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация

¹⁰ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

¹¹ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

¹² Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

¹⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

¹⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹⁶ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

¹⁸ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

¹⁹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

²⁰ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

²¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

²² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

²⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

²⁵ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация

²⁶ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В 2021 году прошло два совещания Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, косметологии, аллергологии. Рабочими группами двух совещаний Совета экспертов после обсуждения был оценён вклад дефицита филагрина в патогенез атопического дерматита и других заболеваний/ состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформированы рекомендации по применению эомолента, содержащего филагринол — стимулятор синтеза филагрина, одного из ключевых белков эпидермиса, с учётом роли последнего в развитии атопического дерматита и ксероза. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии атопического дерматита, ксероза различной этиологии, обсудили возможности вторичной профилактики атопического дерматита и выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов и месте эомолентов в клинической практике. Были высказаны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эомолентов при атопическом дерматите и ксерозе различной этиологии.

Впервые данный материал был опубликован в 2022 году в журнале «Кремлёвская медицина. Клинический вестник» (Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., и др. Практические вопросы применения эомолентов, содержащих модуляторы синтеза филагрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция Совета экспертов. Кремлёвская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 87–94. DOI: 10.26269/m4bj-f167). Повторная публикация с разрешения авторов и правообладателей.

Ключевые слова: атопический дерматит; ксероз; эомоленты; модулятор синтеза филагрина; дерматокосметическое средство с филагринолом.

Как цитировать

Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Елисютина О.Г., Загртдинова Р.М., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Игнатовский А.В., Кохан М.М., Круглова Л.С., Летяева О.И., Львов А.Н., Матушевская Е.В., Медведева Т.В., Мигачева Н.Б., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Немчинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Правдина О.В., Притуло О.А., Репецкая М.Н., Романова Н.В., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татаурщикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Шатохина Е.А., Юсупова Л.А. Практические вопросы применения эомолентов, содержащих модуляторы филагрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 245–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board

Elena R. Araviyskaya¹, Andrey L. Bakulev², Aida G. Gadzhigoroeva³, Olga G. Elisyutina⁴, Rizida M. Zagrdinova⁵, Denis V. Zaslavsky⁶, Oleg R. Ziganshin⁷, Andrey V. Ignatovskiy⁸, Muza M. Kokhan⁹, Larisa S. Kruglova², Olga I. Letyaeva⁷, Andrey N. Lvov^{2,10}, Elena V. Matushevskaya¹¹, Tatiana V. Medvedeva¹², Natalia B. Migacheva¹³, Konstantin N. Monakhov¹, Nikolay N. Murashkin^{2,14,15}, Olga B. Nemchaninova¹⁶, Natalia M. Nenasheva¹⁷, Olga Yu. Olisova¹⁵, Olga V. Pravdina¹⁸, Olga A. Pritulo¹⁹, Marina N. Repetskaya²⁰, Nadezhda V. Romanova²¹, Alexey V. Samtsov²², Olga A. Sidorenko²³, Elena S. Snarskaya¹⁵, Evgeny V. Sokolovskiy¹, Olga B. Tamrazova²⁴, Natalia S. Tataurshchikova²⁴, Elena S. Fedenko⁴, Natalia V. Fedotova²⁵, Natalia V. Shartanova⁴, Eugenia A. Shatokhina^{2,10}, Luiza A. Yusupova²⁶

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁰ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

¹¹ Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

¹² Research Institute of Medical Mycology named after P.N. Kashkin of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

¹⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁵ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹⁸ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

²⁰ Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

²¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²² Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

²³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²⁵ Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

²⁶ Kazan State Medical Academy under the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Leading experts in the field of dermatovenereology, cosmetology, and allergology took part in the meeting of the expert board. Following the discussion, the working groups of the Expert board assessed the role of filaggrin deficiency in the pathogenesis of atopic dermatitis and other diseases/conditions accompanied by xerosis. In addition, they formed recommendations for the use of emollient Admera, taking into account the role of filaggrin in the development of atopic dermatitis and xerosis. The experts comprehensively analyzed the best basic therapy for atopic dermatitis, xerosis of diverse etiologies secondary preventive options for atopic dermatitis and developed unified recommendations on the principles of managing such patients. In addition, they also established the place of emollients in clinical practice. Additional educational, informational, and organizational activities were proposed to help patients and doctors understand the problem of using emollients in atopic dermatitis and xerosis of diverse etiologies.

This article was first published in the *Kremlin Medicine Journal* (Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, et al. Practical issues on the application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. Resolution of the Council of experts. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;1:87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167). This article published with permission from authors and copyright holder.

Keywords: atopic dermatitis; xerosis; emollients; filaggrin synthesis modulator; dermatocosmetic product with filaggrinol.

To cite this article

Araviyskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, Elisyutina OG, Zagrdinova RM, Zaslavsky DV, Ziganshin OR, Ignatovsky AV, Kokhan MM, Kruglova LS, Letyaeva OI, Lvov AN, Matushevskaya EV, Medvedeva TV, Migacheva NB, Monakhov KN, Murashkin NN, Nemchaninova OB, Nenasheva NM, Olisova OYu, Pravdina OV, Pritulo OA, Repetskaya MN, Romanova NV, Samtsov AV, Sidorenko OA, Snarskaya ES, Sokolovskiy EV, Tamrazova OB, Tataurshchikova NS, Fedenko ES, Fedotova NV, Shartanova NV, Shatokhina EA, Yusupova LA. Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):245–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 году было проведено два Совета экспертов на тему «Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггина, в ведении пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом». Сопровождающихся ксерозом. Рабочими группами Совета экспертов после обсуждения оценён вклад дефицита филаггина в патогенез АтД и других заболеваний/ состояний, сопровождающихся ксерозом, и разработаны рекомендации по применению эмолента Адмера с учётом роли филаггина в развитии АтД и ксероза. Эксперты рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии при АтД, ксерозе различной этиологии; обсудили возможности вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации по применению эмолентов в клинической практике. Были даны рекомендации о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

Впервые данный материал был опубликован в 2022 году в журнале «Кремлёвская медицина. Клинический вестник» [1].

ФИЛАГГРИН И ЕГО РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Исследования последних десятилетий, посвящённые изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТЖ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть связана с разными причинами, в частности при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггина [2].

Филаггрин (от англ. Filament AGGRegating proteIN) — структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггина, высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса [3].

Во время посттрансляционного процессинга профилаггрин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется на отдельные полипептиды филаггина,

размер каждого из них составляет приблизительно 35 кДа. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом — кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггрин также связывается с кератином 1-го и 10-го типа, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [4]. Интересно, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггрин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [5]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин), и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, трансурокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [6].

Вследствие нарушения синтеза филаггина, его недостаточности, генетических мутаций возникает несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также отсутствию натуральной защитной гидролипидной плёнки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, АтД, ихтиоза и других патологий [7].

ФУНКЦИИ ФИЛАГГРИНА И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Филаггрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между клетками эпидермального слоя, кроме того, вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система натурального увлажняющего фактора состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие натурального увлажняющего фактора: аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (pyrrolidone carboxylic acid, PCA), мочевины, молочная кислота, пироглутаминовая кислота, сахара, органические кислоты, пептиды, ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.), лимонная кислота и её производные [8]. Натуральный увлажняющий фактор формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды, колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [9]. Трансурокаиновая

кислота под действием ультрафиолета трансформируется в дисуроканиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее свойство, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез керамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (церамиды / холестерин / жирные кислоты) и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от ультрафиолетового облучения. Таким образом, филаггрин — незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера.

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка, что способствует образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот натурального увлажняющего фактора, трансэпидермальной потере воды и чрезмерной десквамации [10]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия в клинических проявлениях и степени нарушения защитного слоя кожи [11].

Мутации в гене *FLG* вызывают полную потерю экспрессируемого белка по этому аллелю (*FLG LoF*) [12]. На сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают широкий спектр мутаций *FLG LoF* в различных этнических группах: выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций *FLG* [13]. У пациентов, гомозиготных по нулевым аллелям *FLG*, наблюдается выраженный дефицит белка филаггина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. У гетерозиготных людей наблюдаются различные степени снижения выработки филаггина в коже, что клинически проявляется ксерозом, АтД, аллергическими и простыми дерматитами [14]. До 50% всех случаев среднетяжелого и тяжелого АтД в Северной Европе наблюдается у пациентов с нулевыми мутациями *FLG* и представляет собой наиболее значимые генетические факторы риска, выявленные для АтД (общее увеличение рисков в 3,12–4,78 раза) [15].

Особое значение для функционирования кожного барьера имеет не только наличие или отсутствие мутации в *FLG*, но и оценка внутригенных вариаций числа копий (copy number variation, CNV) с аллелями, кодирующими 10, 11 или 12 мономеров филаггина. Эти вариантные аллели приводят к различным уровням белка филаггина в эпидермисе. Низкий CNV независимо от классических мутаций с потерей функции в *FLG* является фактором риска АтД. Каждый дополнительный повтор *FLG* снижает риск развития АтД в 0,88 раза, что позволяет предположить, что даже небольшое увеличение экспрессии *FLG* может быть терапевтически значимым. Низкий CNV также может способствовать более

высокой абсорбции кожей химических агентов, что может стать причиной развития системных токсических реакций. Надо отметить, что комплекс эпидермальной дифференцировки помимо *FLG* включает ещё около 60 различных генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее значимыми из них являются *FLG2* (отвечает за структуру и функции рогового слоя), *GATA3* (фактор транскрипции для *FLG* и *FLG2*) и *SPRR3* [16, 17].

Известно, что у пациентов с мутациями в гене филаггина отмечается повышенный риск развития АтД, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [10]. В коже пациентов с АтД происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате к нарушению барьерной функции кожи [18]. Такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггина и характеризуется тяжёлым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями иммуноглобулина E (immunoglobulin, Ig) и аллергической сенсibilизацией [19]. Кроме того, у таких пациентов с атопией и мутациями в гене филаггина индекс тяжести заболевания SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается. При наличии нулевых мутаций *FLG* у пациентов с АтД чаще отмечается тяжёлая степень тяжести, они имеют большую частоту рецидивов и госпитализаций [20], при этом ксероз и воспаление кожи при АтД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов [21]. К ещё большему снижению экспрессии филаггина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление. Так, IL-31, цитокин Th₂-клеток, снижает экспрессию гена филаггина [22, 23]. Интересно, что недавнее исследование показало, что IL-33 (алармин), которые в избытке вырабатываются в эпидермисе пациентов с АтД, также обладают способностью снижать экспрессию *FLG* [24].

Показано, что у больных АтД и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов рода *Candida* и *Malassezia* [25]. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггина предрасполагает к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу. В рутинной клинической практике заподозрить наличие мутаций гена филаггина можно по ряду признаков, таких как семейный характер патологии, ранее начало заболевания у детей, более тяжёлое течение АтД, высокий уровень сенсibilизации, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный кератоз, мелкопластинчатое шелушение, прогрессирующее атопическое марша [26].

ЭМОЛЕНТ, СОДЕРЖАЩИЙ ФИЛАГРИНОЛ

Одним из индукторов активности филагрина является филагринол, который содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилагрина [27]. Среди них рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR), который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилагрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез собственного филагрина [28, 29].

Единственным эмоментом на российском рынке дерматокосметики, который содержит филагринол — модулятор синтеза белка филагрина, является Адмера. При местном применении филагринол стимулирует созревание профилагрина, активируя участвующие в дефосфорилировании профилагрина аденозинтрифосфатазы и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [30]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс её старения, и восстанавливает влагодерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации в ней. Филагринол, стимулируя синтез филагрина, способствует также пополнению запасов натурального увлажняющего фактора. Кроме филагринола в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как керамид РС104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18-бета-глицирретиновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АгД или ксерозе, но и активирует синтез собственного филагрина, тем самым помогает восстанавливать структуру кожи и поддерживать оптимальный уровень её увлажнённости.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании эмульсии 8%-ого филагринола (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) 2 раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Выявлено, что гидратация увеличивалась на 13; 19; 26; 33;

39 и 44% к 10; 20; 30; 40; 50 и 60-му дням соответственно в группе, использующей эмульсию с филагринолом, тогда как уровень гидратации в контрольной группе оставался практически без изменения. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по таким показателям, как общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования эмульсии с филагринолом со временем увеличивались и составляли 6,83; 7,63; 8,18; 8,63; 8,98; 9,50 и 9,73 в дни 0; 10; 20; 30; 40; 50 и 60 соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23 на 60-й день [31]. Кроме того, при наружном применении эмульсия с филагринолом предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения. После обработки эмульсией 8%-ого филагринола показано снижение продукции малондиальдегида на 35,4% после однократного применения и на 49,8% после 10 дней повторного местного применения [32].

В ходе первого российского открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования с участием 35 детей в возрасте 4–17 лет с АгД лёгкой и средней степени тяжести, проходившего в июне–августе 2020 г., изучалась эффективность и безопасность использования крема Адмера на фоне комплексной терапии (бальнео- и антибактериальной) [33]. В ходе исследования продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 33% за 4 нед и составило $24,28 \pm 11,49$ против $36,226 \pm 12,321$ на визите скрининга ($p < 0,001$). Оценка динамики индекса площади и тяжести экземы (Eczema area and severity index, EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ($p < 0,001$). После 4 нед терапии отмечено достоверное снижение индекса глобальной оценки исследователя (Investigator Global Assessment, IGA) на 14,3% — $1,543 \pm 0,561$ против $1,8 \pm 0,406$ на визите скрининга ($p = 0,003$). Оценка интенсивности ксероза, проводимая по визуально-аналоговой шкале, продемонстрировала снижение показателя на 39% через 4 нед использования крема Адмера — с $5,057 \pm 1,494$ до $3,086 \pm 1,463$ ($p < 0,001$). Проведённый инструментальный анализ параметров кожи показал статистически значимое уменьшение индекса трансэпидермальной потери воды относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й нед терапии ($p < 0,001$): на визите 1 среднее значение индекса составило $47,3 \pm 11,1$, на визите 2 — $41,6 \pm 8,7$, на визите 3 — $31,3 \pm 11,0$ г/м² в час. Уровень кислотности (pH) кожи в исследовании измерялся с помощью pH-метрии и не продемонстрировал статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 нед его применения ($p \geq 0,05$). Полученные средние результаты pH находились в пределах нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне щёк). По окончании 4-недельной терапии родители или усыновители пациентов оценивали удовлетворённость от применения косметического средства по пятибалльной шкале Ликерта: средний балл составил

4,6±0,4. Большинство родителей пациентов также положительно оценили органолептические свойства крема Адмера. Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления у 2 пациентов, которые, согласно экспертному заключению, не были связаны с применяемым эмоментом. Таким образом, был сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости исследуемого косметического средства.

В июне 2021 года закончено открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности 12-недельного применения эмомента Адмера крем в составе стандартной терапии АтД у 40 детей в возрасте 3–17 лет [34]. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием эмомента в качестве уходового средства приводит к уменьшению выраженности и тяжести АтД. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD, среднее значение которого снизилось на 70% ($p < 0,001$) — с 28,818±10,748 на визите скрининга до 8,515±10,102 через 84 дня, а также снижение этого показателя на 67% в группе детей, не получавших мометазона фураат в составе комплексной терапии. В рамках дополнительного анализа были исключены данные 11 пациентов, получавших мометазона фураат в комплексе терапии хотя бы 1 раз в течение исследования, и, соответственно, были проанализированы данные 29 пациентов. Согласно полученным результатам, отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$): среднее арифметическое суммарного балла на скрининге составило 29,6±11,707, через 14 дней терапии — 23,31±11,222, через 28 дней — 18,141±12,216, через 56 дней — 13,209±11,798, через 84 дня — 9,686±10,537 балла. В ходе проведения оценки степени тяжести АтД с учётом площади поражения по индексу EASI установлены следующие средние значения суммарного балла относительно исходного уровня ($p < 0,001$): через 14 дней терапии — 3,205±2,203, через 28 дней — 2,025±1,717, через 56 дней — 1,25±1,214, через 84 дня — 0,872±1,005 балла. Начиная с 4-й нед терапии и до её окончания балл по индексу IGA был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ($p < 0,001$). При оценке интенсивности ксероза по визуально-аналоговой шкале отмечена положительная динамика на всех контрольных визитах через 14; 28; 56 и 84 дня терапии ($p < 0,001$) по сравнению со скринингом: 3,225±1,187; 2,425±1,43; 1,55±1,518 и 1,175±1,412 балла соответственно. Исследование уровня увлажнённости кожного покрова объективными инструментальными методами также показало статистически значимую положительную динамику. Оценка гидратации кожи на щеках, в Т-зоне, на теле, на плечах, кистях, ногах показала статистически значимое уменьшение индекса трансэпидермальной потери воды по сравнению

с исходным уровнем через 28 и 84 дня терапии ($p < 0,005$). По результатам рН-метрии не выявлено отклонения уровня кислотности (рН) кожи от физиологических показателей. По окончании 12 нед нанесения крема Адмера родители/усыновители пациентов оценивали удовлетворённость от применения косметического средства по пятибалльной шкале Ликерта: средний балл составил 4,75±0,588. Все опрошенные оценили удовлетворённость от применения крема ответами «удовлетворительно» (7,5%), «хорошо» (10%) и «отлично» (82,5%). Кроме того, установленное в исследовании снижение выраженности и тяжести АтД указывает на улучшение качества жизни пациентов. В ходе исследования не выявлено ни одного нежелательного явления. Большинству участников понравились органолептические свойства исследуемого крема, удовлетворённость от его применения в большинстве случаев была оценена на «отлично», а приверженность к использованию крема была высокой на протяжении всего курса использования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ И ВЫВОДЫ

В ходе совещания Советом экспертов выявлены накопившиеся проблемы, касающиеся применения эмоментов, и обозначены основные направления:

- целесообразность классификации эмоментов в зависимости от входящих в состав активных ингредиентов и механизмов их действия; преимущества новых классов эмоментов;
- персонализированный подход в выборе эмомента с учётом этиологии ксероза;
- возможности вторичной профилактики АтД посредством раннего назначения использования эмоментов у лиц с факторами риска развития АтД;
- недостаточная информированность о важности применения эмоментов как со стороны врачей-специалистов, так и самих пациентов.

Оценивая средство Адмера, эксперты высказались о научной обоснованности и высокой эффективности его применения. Отмечено, что необходимы дальнейшие исследования как по оценке эффективности Адмеры у пациентов с АтД и ксерозом кожи различной этиологии, так и профилактической ценности дерматокосметического средства, в том числе в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит филаггина отмечается при АтД, ксерозе, ихтиозе, инволютивных изменениях. Роль филаггина в поддержании структуры и функциональной активности эпидермиса хорошо изучена. Известна роль дефицита филаггина в прогрессировании атопического марша за счёт транскутанной сенсibilизации, развитии пищевой аллергии. Доказан повышенный риск аллергических реакций на арахис у пациентов со сниженным уровнем филаггина

в популяции США. Однако аналогичных данных по другим пищевым аллергенам в доступной литературе нет, что требует дальнейшего исследования данной проблемы. Среди дополнительных отягощающих факторов, влияющих на течение заболеваний, сопровождающихся синдромом сухой кожи, выделяют средовые (экологические), профессиональные, наличие соматических заболеваний, возрастные (физиологический ксероз новорождённых, инволютивный/возрастной ксероз кожи).

Несмотря на различные фенотипы АгД в реальной клинической практике эмоленты назначаются эмпирически, поэтому средствами выбора должны быть специально разработанные средства, например содержащие филагринол и другие активные ингредиенты, позволяющие решать несколько проблем, связанных с кожным барьером при АгД.

Появление новых эмолентов, выделение группы «эмоленты плюс» ставят перед специалистами важную задачу по созданию классификации продуктов этой группы.

В составе оптимального эмолента должны быть скомбинированы вещества с разными механизмами действия, например хумектант, окклюзив и кератолитик. Дополнительно эффективность уходовых средств повышается за счёт включения в состав смягчающих средств, в первую очередь керамидов и/или других физиологических липидов. Именно сочетание этих компонентов будет обеспечивать регенерацию эпидермиса. При наличии в составе дополнительных компонентов, усиливающих общее действие продукта, дающих в перспективе дополнительные преимущества пациентам, мы можем говорить об эмолентах нового уровня, так называемых «эмолентах плюс». Среди таких дополнительных компонентов можно выделить вещества, активирующие синтез филагрина; вещества, влияющие на микробиом кожи; антиоксиданты. Использование эмолентов, содержащих компоненты, усиливающих синтез филагрина, позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Главным преимуществом крема Адмера эксперты признали наличие в составе филагринола — стимулятора синтеза филагрина. Наличие других активных компонентов (ниацинамида, керамида РС 104, глицерола, 18-бета-глициретиновой кислоты, натуральных масел) обеспечивает множественные эффекты Адмера в отношении сухой и склонной к атопии кожи. Необходимо определение клинических и анамнестических критериев, которые смогли бы помочь в выделении группы пациентов, для которых крем Адмера будет приоритетен в качестве средства ухода: например, семейный характер заболевания, раннее начало проявлений, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный гиперкератоз, мелкопластинчатое шелушение. Эти критерии позволят лечащему врачу определять тех пациентов, кому эмолент с филагринолом будет показан в первую очередь как патогенетически обоснованное средство.

Эмоленты могут быть рассмотрены в качестве средств вторичной профилактики АгД. В ряде исследований было показано, что применение эмолентов снижает риск развития

атопического марша (PEBBLES, BEEP), однако данный вопрос требует дальнейших исследований, в том числе по выбору оптимального эмолента для вторичной профилактики АгД.

Необходимо расширять образовательные программы для пациентов. Школы пациента с АгД в реалиях современной пандемии необходимо переводить в онлайн-формат. Большой популярностью у пациентов пользуются мобильные приложения. Появление подобного ресурса, содержащего информационные и образовательные блоки, рекомендации по питанию, а также календарь-контроль использования медикаментов, назначенных лечащим врачом, значительно повысит комплаенс пациентов молодого возраста. В то же время по-прежнему актуальна информация на бумажных носителях для пациентов среднего возраста и старшей возрастной группы. Раздаточный материал по темам «Что такое АгД», «В чём смысл регулярного ухода за кожей при АгД», «Как правильно наносить и комбинировать эмоленты с глюкокортикоидами или ингибиторами кальциневрина», «Как ухаживать за кожей на участках мокнутия» востребован специалистами общей лечебной практики и педиатрами.

Требуется повышение информированности врачей смежных специальностей (педиатров, аллергологов, врачей общей практики, терапевтов, геронтологов и др.) по проблеме ксероза кожи.

Среди востребованных тем для научных публикаций эксперты отметили необходимость ряда статей по обзору эмолентов, сравнение их групп: исследования по особенностям АгД, ксероза кожи у пациентов с учётом возрастных аспектов; исследования по клиническому опыту применения Адмера после косметологических процедур, а также в качестве уходового средства при ксерозе кожи. Среди исследований, которые могут быть востребованы для повышения доказательной базы по использованию Адмеры как оптимального эмолента, эксперты особо выделили необходимость наблюдательного когортного многоцентрового, с длительным дистанционным наблюдением исследования эффективности крема в качестве профилактического ухода при АгД. Для клинической практики важно оценить изменение качества жизни на фоне применения крема Адмера, в первую очередь за счёт снижения зуда кожи и повышения качества сна пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Материалы по продукту были представлены компанией «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. Product materials were provided by Dr. Reddy's Laboratories. All decisions on the final text were made by the authors of the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., и др. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филагрина, в ведении пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совещания экспертов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167.
2. Брагина Е.Е. Филагрин и кератины в формировании защитного барьера // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 4. С. 651–660.
3. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y., et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood // *J Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127, N 3. P. 564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587
4. Ehrhardt P., Brandner J.M., Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier // *Experimental Dermatology.* 2008. Vol. 17, N 12. P. 1063–1072.
5. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier // *Exp Dermatology.* 2008. Vol. 17, N 12. P. 1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
6. Presland R.B., Fleckman P., Haydock P.V., 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. Vol. 267, N 33. P. 23772–23781.
7. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, N 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
8. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // *Дерматовенерология и косметология.* 2002. № 2. С. 23–25.
9. Фуникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза // *Косметолог.* 2013. № 1.
10. Комова Е.Г., Shintyapina A.B., Makarova S.I., et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children // *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014. Vol. 18, N 12. P. 791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
11. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet.* 2006. Vol. 38, N 3. P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743
12. Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H., et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J Invest Dermatol.* 2006. Vol. 126, N 8. P. 1770–1775. doi: 10.1038/sj.jid.5700459
13. Clark A.G., Hubisz M.J., Bustamante C.D., et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism // *Genome Res.* 2005. Vol. 15, N 11. P. 1496–1502. doi: 10.1101/gr.4107905
14. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 2. P. 326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
15. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131, N 2. P. 280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
 16. Liljedahl R.E., Johanson G., Korres de Paula H., et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin—a human experimental study // *Environ Health Perspect.* 2021. Vol. 129, N 1. P. 17002. doi: 10.1289/EHP7310
 17. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect // *J Invest Dermatol.* 2012. Vol. 132, N 1. P. 98–104. doi: 10.1038/jid.2011.342
 18. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Павлик Е.В. Роль филагрина в аллергологии детского возраста // *Здоровье ребенка.* 2013. № 2. С. 156–161.
 19. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и atopический дерматит [электронный ресурс] // *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание.* 2013. № 6.
 20. Rupnik H., Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 172, N 2. P. 455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
 21. Brown S.J., Irvine A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg.* 2008. Vol. 27, N 2. P. 128–137. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.001
 22. Taçi D., Simpson E.L., Beck L.A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial // *Lancet.* 2016. Vol. 387, N 10013. P. 40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
 23. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 129, N 2. P. 426–433. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042
 24. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* 2009. Vol. 122, Pt. 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
 25. Белозерова А.П. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных аллергодерматозами с мутациями гена филагрина // *Дерматология и венерология.* 2011. № 4. С. 24.
 26. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers // *J Am Acad Dermatol.* 2015. Vol. 72, N 3. P. 440–448. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.001

27. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables // *Lexicon Vevy Europe*. 2011. Vol. 26, N 1. P. 1–4.

28. Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P., et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // *J Invest Dermatol*. 2000. Vol. 115, N 6. P. 1072–1081. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00178.x

29. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, N 3. P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743

30. Favre A., Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol // *Lexicon Vevy*. 1987. Vol. 4. P. 49–51.

31. Rialdi G., Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol on human skin // *Lexicon Vevy*. 1988. Vol. 3. P. 30–38.

32. Rialdi G., Hauf E. Biochemical Evaluation of Filagrinol protection on the skin aspect through time (skin momentum) // *Lexicon Vevy Europe*. 1988. Vol. 2. P. 16–20.

33. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97, № 5. С. 52–65. doi: 10.25208/vdv1255

34. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. 2021. Т. 20, № 5. С. 435–440. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

REFERENCES

1. Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, et al. Practical issues on the application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;(1):87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167. (In Russ).
2. Bragina EE. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. *Plastic Sur Cosmetology*. 2011;(4):651–660. (In Russ).
3. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587
4. Ehrhardt P, Brandner Johanna M, Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatol*. 2008;17(12):1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
5. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatology*. 2008;17(12):1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
6. Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, 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(33):23772–23781.
7. 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
8. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Dry skin. Causes of occurrence. Principles of correction. *Dermatovenerology Cosmetology*. 2002;(2):23–25. (In Russ).
9. Funikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. Criteria for diagnosis. *Cosmetologist*. 2013;(1). (In Russ).
10. Komova EG, Shintyapina AB, Makarova SI, et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(12):791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
11. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;38(3):337–342. doi: 10.1038/ng1743
12. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1770–1775. doi: 10.1038/sj.jid.5700459
13. Clark AG, Hubisz MJ, Bustamante CD, et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism. *Genome Res*. 2005;15(11):1496–1502. doi: 10.1101/gr.4107905
14. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
15. 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
16. Liljedahl RE, Johanson G, Korres de Paula H, et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin—a human experimental study. *Environ Health Perspect*. 2021;129(1):17002. doi: 10.1289/EHP7310
17. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):98–104. doi: 10.1038/jid.2011.342
18. Volosovets AP, Krivopustov SP, Pavlik EV. The role of filaggrin in the allergology of childhood. *Child's Health*. 2013;(2):156–161. (In Russ).
19. Maksimova YV, Svechnikova EV, Maksimov VN, Lykova SG. Heredity and atopic dermatitis [Electronic resource]. *Med Education Siberia: Online Scientific Publication*. 2013;(6). (In Russ).
20. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
21. 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
22. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
23. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426–433, 433.e1–8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042

24. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
25. Belozerova AP. Indicators of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergodermatoses with mutations of the filaggrin gene. *Dermatol Venereol*. 2011;(4):24. (In Russ).
26. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):440–448. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.001
27. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables. *Lexicon Vevy Europe*. 2011;(1):1–4.
28. Presland RB, Boggess D, Lewis SP, et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1072–1081. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00178.x
29. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;38(3):337–342. doi: 10.1038/ng1743
30. Favre A, Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol. *Lexicon Vevy*. 1987;(4):49–51.
31. Rialdi G, Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol on human skin. *Lexicon Vevy*. 1988;(3):30–38.
32. Rialdi G, Hauf E. Biochemical Evaluation of Filagrinol protection on the skin aspect through time (skin momentum). *Lexicon Vevy Europe*. 1988;2:16–20.
33. Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2021;97(5):52–65. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1255
34. Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchyan ET, et al. Filaggrin and atopic dermatitis: clinical and pathogenetic parallels and possibilities of therapeutic correction. *Issues Modern Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

ОБ АВТОРАХ

* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;

eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Аравийская Елена Роальдовна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;

eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;

eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;

e-mail: aida2010@mail.ru

Загртдинова Ризид Миннесагитовна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0565-9149>;

e-mail: kafedra.derma@yandex.ru

Заславский Денис Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;

eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Зиганшин Олег Раисович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;

eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Игнатовский Андрей Викторович, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3048-2488>;

eLibrary SPIN: 8500-0451; e-mail: dermat@list.ru

Кохан Муза Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;

eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;

eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Летяева Ольга Ивановна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;

eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);

address: 24 Kashirskoyw shosse, Moscow, 115522, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;

eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena R. Araviyskaya, MD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;

eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru

Andrey L. Bakulev, MD; Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;

eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;

e-mail: aida2010@mail.ru

Rizida M. Zagrtdinova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0565-9149>;

e-mail: kafedra.derma@yandex.ru

Denis V. Zaslavsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>;

eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

Oleg R. Ziganshin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;

eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Andrey V. Ignatovsky, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3048-2488>;

eLibrary SPIN: 8500-0451; e-mail: dermat@list.ru

Muza M. Kokhan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-6644>;

eLibrary SPIN: 3470-9306; e-mail: mkokhan@yandex.ru

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;

eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru

Olga I. Letyaeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;

eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: matushevskaya@mail.ru

Медведева Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-6071>;
eLibrary SPIN: 5494-6144; e-mail: medvedeva43@mail.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Монахов Константин Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@gmail.com

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Немчанинова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: obnemchaninova@mail.ru

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Правдина Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1804-6248>;
eLibrary SPIN: 9338-3941; e-mail: pravdina76@yandex.ru

Притуло Ольга Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Репецкая Марина Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: proffrep@yandex.ru

Романова Надежда Витальевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3831-0912>;
eLibrary SPIN: 4781-2770; e-mail: n.v.romanova@mail.ru

Самцов Алексей Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Сидоренко Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: ola_ps@mail.ru

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Andrey N. Lvov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>;
eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

Elena V. Matushevskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: matushevskaya@mail.ru

Tatiana V. Medvedeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-6071>;
eLibrary SPIN: 5494-6144; e-mail: medvedeva43@mail.ru

Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: nbmigacheva@gmail.com

Konstantin N. Monakhov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>;
eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@gmail.com

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;
eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Olga B. Nemchaninova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: obnemchaninova@mail.ru

Natalia M. Nenasheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: 1444031@gmail.com

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Olga V. Pravdina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1804-6248>;
eLibrary SPIN: 9338-3941; e-mail: pravdina76@yandex.ru

Olga A. Pritulo, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;
eLibrary SPIN: 2988-8463; e-mail: 55550256@mail.ru

Marina N. Repetskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: proffrep@yandex.ru

Nadezhda V. Romanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3831-0912>;
eLibrary SPIN: 4781-2770; e-mail: n.v.romanova@mail.ru

Alexey V. Samtsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Olga A. Sidorenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: ola_ps@mail.ru

Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Татаурщикова Наталья Станиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: natalytataur@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Федотова Наталья Викторовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

Шартанова Наталия Валерьевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
eLibrary SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Юсупова Луиза Афгатовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

Natalia S. Tataurshchikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: natalytataur@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

Natalia V. Fedotova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

Natalia V. Shartanova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

Eugenia A. Shatokhina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
eLibrary SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Luiza A. Yusupova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author