

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Братковская Анна Вадимовна

**Прогностическая оценка уровня нарушений экспрессии белка филаггрина FLG у больных
атопическим дерматитом с применением метода тейп-стриппинг *in vivo* до и после
терапии**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Снарская Елена Сергеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Атопический дерматит: определение.....	12
1.2. Эпидемиология и бремя заболевания.....	12
1.3. Современные представления о патогенезе атопического дерматита.....	12
1.3.1. Филаггрин как центральный компонент эпидермального барьера.....	13
1.3.2. Ген FLG и комплекс эпидермальной дифференцировки	14
1.3.3. Вторичные (приобретенные) механизмы дефицита филаггрина	15
1.4. Последствия дефицита филаггрина.....	18
1.4.1. Ультраструктурные изменения рогового слоя	18
1.4.2. Повышенная восприимчивость к инфекциям	19
1.4.3. Барьерная функция и субклинические изменения в непораженной коже.....	19
1.4.4. Иммунологические последствия дефицита филаггрина	20
1.4.5. Клинико-фенотипические особенности дефицита филаггрина.....	21
1.5. Особенности иммунного ответа при атопическом дерматите.....	21
1.6. Диагностика атопического дерматита.....	25
1.6.1. Клинические критерии и роль зуда	25
1.6.2. Типичная морфология и возраст-зависимое распределение высыпаний	25
1.6.3. Инструменты оценки тяжести и влияния на качество жизни.....	27
1.6.4. Неинвазивные методы оценки барьерной функции кожи.....	28
1.6.5. Тейп-стриппинг – неинвазивный метод оценки эпидермального барьера.....	28
1.7. Лечение атопического дерматита	32
1.7.1. Базисная терапия	32
1.7.2. Топические противовоспалительные препараты	33
1.7.3. Фототерапия и системная терапия.....	34
1.7.4. Перспективы терапии, направленной на восстановление экспрессии филаггрина и барьерной функции кожи	34
1.7.5. Использование модуляторов синтеза филаггрина	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2. Методы исследования.....	41
2.2.1. Используемые анкеты и опросники	41
2.3. Иммуногистохимическое исследование	42

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
3.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	46
3.2. Уровень экспрессии белка филагрина в эпидермальных кератиноцитах у пациентов с atopическим дерматитом различных фенотипов по данным тейп-стриппинга и иммуногистохимического исследования	50
3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня филагрина и степени тяжести клинических проявлений у пациентов с atopическим дерматитом	51
3.4. Оценка диагностической ценности уровня филагрина.....	71
3.5. Линейная регрессия.....	74
3.6. Характеристика групп пациентов по динамике клинических индексов atopического дерматита и лабораторного исследования уровня филагрина в процессе наблюдения	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ А	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	125
ПРИЛОЖЕНИЕ В	126
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	128
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастной вариабельностью локализации и морфологии очагов [1]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения за 2018 г., в Российской Федерации заболеваемость составила 188,2 на 100 000 населения, распространенность – 426,3 на 100 000 [2]. Эти показатели подчеркивают высокую медико-социальную значимость проблемы [1].

Клинические проявления АтД существенно ухудшают качество жизни, нарушают сон и снижают работоспособность, формируя значимое медицинское, социальное и экономическое бремя [3]. Психосоциальные последствия затрагивают и семьи пациентов: у части больных отмечаются тревожно-депрессивные расстройства и иные нарушения, особенно при частых обострениях и недостаточном длительном контроле заболевания [4–8].

Современный взгляд на патогенез АтД включает генетические, иммунологические и средовые факторы, прежде всего приводящие к грубым функциональным нарушениям структур кожного барьера и вследствие этого к устойчивой иммунной дисрегуляции [9]. При этом ключевым звеном в современном сценарии развития патофизиологических процессов при АтД считается выраженная дисфункция кожного барьера в связи с дефицитом белка филагрина (ФЛГ) как основного структурного компонента эпидермального барьера [10,11]. Уровень ФЛГ может снижаться как вследствие мутаций с потерей функции гена FLG, так и приобретенно – под влиянием цитокинов Th2-профиля (IL-4/IL-13) и факторов окружающей среды [12]. Филаггрин – белок терминальной дифференцировки, обеспечивающий агрегацию промежуточных филаментов кератина, формирование прочного каркаса рогового слоя и образование компонентов натурального увлажняющего фактора, включая пирролидонкарбоновую и урокановую кислоты; благодаря этому поддерживаются гидратация и слабокислый pH рогового слоя [12]. Снижение метаболитов ФЛГ нарушает когезию корнеоцитов, повышает pH и активность сериновых протеаз, инициирует TSLP-опосредованный врожденный/Th2-каскад с участием ILC2, что усугубляет барьерную дисфункцию [13]. В результате нарастает трансэпидермальная потеря воды, увеличивается чрескожное проникновение аллергенов, повышается риск сенсibilизации и инфекционных осложнений [12].

С практической точки зрения это определяет приоритет барьер-ориентированных подходов как обязательной составляющей терапии наряду с противовоспалительным лечением

[1]. Регулярное применение эмоленов уменьшает трансэпидермальную потерю воды, облегчает симптомы ксероза, снижает потребность в топических кортикостероидах и способствует удлинению ремиссий [14,15]. В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями восстановление барьерной функции рассматривается как базисная терапия для пациентов с АтД [1,16].

Эмоленты показаны всем пациентам вне зависимости от степени тяжести; подчеркивается необходимость регулярного и частого применения – около 3–4 раз в сутки – как самостоятельно, так и после водных процедур [1,17]. Традиционно эмоленты включают увлажнители (глицерол, мочевины, молочная кислота) и окклюзивы (вазелин, жидкий парафин) с вспомогательными компонентами [18,19]. Современные композиции («эмоленты плюс»), которые комбинируют эмолент с немедикаментозными активными ингредиентами (например, растительными экстрактами, бактериальными лизатами), способны не только улучшать гидратацию, но и опосредованно влиять на барьерную функцию: модулировать дифференцировку кератиноцитов, нормализовать рН и потенциально повышать экспрессию структурных белков, включая ФЛГ [20–22].

Таким образом, представляется клинически актуальным и обоснованным исследование эффективности эмолента, содержащего филаггрина, в составе комплексной противовоспалительной терапии пациентов с АтД различной степени тяжести в восстановлении барьерной функции кожи с исследованием биомаркеров эпидермальной дифференцировки, а именно белка филаггрина.

Степень разработанности темы исследования

Центральным патогенетическим звеном АтД является дисфункция эпидермального барьера, ассоциированная с дефицитом филаггрина [11]. Помимо наследуемых вариантов потери функции гена FLG, снижение уровня белка формируется вторично под влиянием Th2-воспаления и экзогенных факторов, что сопровождается повышением трансэпидермальной потери воды и проницаемости рогового слоя [12]. Современные данные показывают, что LoF-варианты мутаций гена FLG повышают риск развития АтД при неполной пенетрантности; связь с тяжестью заболевания остается вариабельной и модифицируется воспалением и средовыми факторами [23]. На этом фоне восстановление FLG-зависимых механизмов барьерной функции сохраняет высокий интерес в современных исследованиях.

Направления коррекции дефицита ФЛГ включают подходы прямой заместительной терапии, опосредованного влияния через предшественников и метаболиты натурального увлажняющего фактора (например, L-гистидин, цис-урокаиновая кислота), а также модуляции

экспрессии/метаболизма ФЛГ (в т.ч. через PPAR- α и биологически активные экстракты) [24]. Эти решения демонстрируют потенциал улучшения барьерной функции и противовоспалительного ответа, однако для рутинного внедрения требуются дополнительные исследования.

В рамках восстановления кожного барьера эомоленты занимают основополагающее значение в рамках базовой терапии [25]. Отдельные формулы, нацеленные на поддержку оси ФЛГ/НУФ (включая филагринол-содержащие композиции), рассматриваются как потенциально патогенетически обоснованные стратегии, однако массив клинических данных пока ограничен – прежде всего в части прямой оценки динамики ФЛГ и долгосрочных исходов [26,27].

Настоящее исследование направлено на восполнение этих пробелов посредством стандартизованной неинвазивной оценки барьерной функции и иммуногистохимической верификации уровня ФЛГ, а также клинической оценки эффективности адьювантной барьер-ориентированной терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – Оптимизация диагностики и терапии атопического дерматита на основании изучения динамики уровня экспрессии белка филагрина в эпителиоцитах кожи неинвазивным методом тейп-стриппинг с последующим иммуногистохимическим исследованием.

Задачи исследования:

1. Провести клиническую стратификацию пациентов с атопическим дерматитом с определением степени тяжести заболевания согласно шкалам IGA, EASI, опросникам РОЕМ, ELMAN и оценкой влияния заболевания на качество жизни по опроснику ДИКЖ.
2. Изучить уровень экспрессии барьерного белка филагрина в эпидермальных кератиноцитах у пациентов с атопическим дерматитом основных фенотипов неинвазивным методом тейп-стриппинга с последующим иммуногистохимическим исследованием.
3. Выявить наличие корреляционных связей между уровнем экспрессии белка филагрина и степенью тяжести клинических проявлений у пациентов с атопическим дерматитом.
4. Оценить диагностическую ценность прямой верификации барьерного маркера филагрина (тейп-стриппинг + ИГХ) как инструмента мониторинга эффективности базовой терапии с целью персонализации стратегий восстановления целостности кожного барьера у больных атопическим дерматитом.

Научная новизна

Впервые был апробирован клинико-лабораторный неинвазивный метод взятия клеток эпидермиса – тейп-стриппинг *in vivo* для проведения комплекса иммуногистохимических реакций (ИГХ) с целью оценки уровня экспрессии белка филагрина у пациентов с атопическим дерматитом, что продемонстрировало возможность и диагностическую эффективность прямой верификации FLG *in vivo* без проведения биопсии.

Впервые разработан полный технологический цикл работы с материалом рогового слоя: стандартизована подготовка кожи, определено оптимальное число дисков для взятия биоматериала, отработана техника переноса биоматериала на предметные стекла и проведено последующее ИГХ-окрашивание с цифровой морфометрией.

Разработан алгоритм диагностического применения тейп-стриппинга у пациентов с атопическим дерматитом, включающий анатомические точки взятия материала и интеграцию процедуры в стратегии оценки динамики заболевания и ответа на терапию. Параллельно оценены техническая воспроизводимость и переносимость методики в условиях клинической практики.

Сформулированы практические рекомендации по применению филагринол-содержащего эмоленга в составе базисной барьер-ориентированной терапии, определяющие режим и кратность нанесения, а также контрольные точки эффективности и безопасности, что облегчает внедрение разработанного подхода в клиническую практику.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенный протокол проведения метода тейп-стриппинг с последующей ИГХ-оценкой экспрессии основного белка эпидермиса – филагрина (FLG) обеспечивает неинвазивное получение клеточного материала эпидермиса с целью проведения молекулярных исследований.

Описанный технологический процесс взятия, переноса и обработки образцов повышает воспроизводимость и может служить основой стандарта проведения процедур получения клеточного материала и сопоставимости данных. Материал, полученный методом тейп-стриппинга, может использоваться для расширенных анализов (цитоморфология, иммуномаркеры, протеом/липидом, транскриптом/РНК-панели, микробиом), а также для создания биобанкинга и мультиомных проектов, что создает предпосылки для интегральных биомаркеров барьерной дисфункции.

Сопряжение лабораторных показателей (в т.ч. динамики ФЛГ по ИГХ) с клиническими шкалами и опросниками формирует базу для персонифицированного ведения пациентов с различными фенотипами атопического дерматита.

Практические рекомендации по применению филагринол-содержащего эмолента (режим, кратность, данные эффективности/безопасности) унифицируют барьер-ориентированную тактику и повышают сопоставимость результатов в будущих исследованиях.

Предложены практические рекомендации по режиму и кратности применению филагринол-содержащего эмолента в комплексной терапии атопического дерматита, что оптимизирует барьер-ориентированную тактику ведения пациентов.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы проведено одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Клиническая часть исследования проводилась на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Лабораторная часть исследования проводилась на базе Научно-технологического парка биомедицины Сеченовского Университета (Институт регенеративной медицины).

Участники исследования (n=90) были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1, пациенты основной группы (n=60) получали стандартную противовоспалительную терапию и базовый уход филагринол-содержащим эмолентом; пациенты контрольной группы (n=30) – стандартную противовоспалительную терапию и крем Унны в качестве базового ухода за кожей в соответствии со стандартом клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) по нозологии «Атопический дерматит». Крем, содержащий филагринол, наносили на всю поверхность кожи на протяжении всего периода наблюдения в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атопическим дерматитом и инструкцией эмолента.

Анализ образцов эпидермиса на содержание филагрина иммуногистохимическим методом осуществлялся на этапе включения в исследование и по его завершении через 28 дней. Всем участникам проведена оценка степени тяжести заболевания, согласно шкалам IGA, EASI, опросникам РОЕМ, ELMAN и оценка влияния заболевания на качество жизни ДИКЖ до и после терапии, а также исследование эпидермальных кератиноцитов с помощью методики тейп-стриппинг с последующим ИГХ исследованием для оценки динамики изменений уровня белка филагрина. Статистический анализ проводился с помощью современных высокодостоверных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень экспрессии белка филагтрина у пациентов с АтД коррелирует со степенью тяжести дерматоза и наличием атопических коморбидностей, при тяжелом течении АтД значение уровня белка ФЛГ отсутствует или минимально, при этом чем выше уровень филагтрина, тем легче течение АтД.

2. Неинвазивный метод диагностики уровня экспрессии белка филагтрина методом тейп-стриппинг обеспечивает воспроизводимый и безопасный способ взятия клеточного материала для оценки эпидермальных маркеров барьерной функции кожи и динамического мониторинга эффективности терапии атопического дерматита.

3. Ранний дебют АтД, тяжелое течение с наличием атопических коморбидных заболеваний ассоциировано с критически низким показателем уровня экспрессии белка филагтрина в эпидермисе.

4. Включение филагринол-содержащего эомолента в комплексную терапию атопического дерматита достоверно повышает экспрессию уровня белка филагтрина в эпидермисе, обеспечивая патогенетически обоснованное восстановление физиологических структур эпидермального барьера.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных обеспечена методологически корректным дизайном исследования, едиными критериями отбора и стандартизированными процедурами, использованием валидированных клинических и лабораторных инструментов, контролем качества на ключевых этапах и применением адекватных статистических методов. Этические требования соблюдены. Выводы соотносятся с поставленными целью и задачами и непосредственно вытекают из совокупности полученных клинических и лабораторных результатов.

Материалы научно-исследовательской работы были доложены и обсуждены на:

- XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 23 сентября 2022 года)
- 25th Всемирном конгрессе дерматовенерологии (WCD2023) – (Сингапур, 3 июля 2023 года)
- XLI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские Чтения: «От болезни к здоровой коже» (Москва, 17 мая 2024 года)

- XVIII Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (Санкт-Петербург, 25 октября 2024 года)
- Symposium European Academy of Dermatology and Venereology (Прага, 22 мая 2025 года)

Апробация научно-квалификационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук состоялась на научно-практической конференции, проведенной на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол 11 от 23 декабря 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую работу отделений клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Университетской клинической больницы №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). подготовлены методические памятки для врачей и материалы для информирования пациентов с атопическим дерматитом. Материалы исследования включены в учебно-методическое обеспечение кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета и используются в педагогической практике на до- и последипломном уровне (лекции, практические занятия, семинары).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в углубленном изучении и анализе отечественной и зарубежной литературы по теме научно-исследовательской работы, формулировании цели, задач и гипотез исследования; разработке протокола (дизайн, критерии, конечные точки) и подготовке материалов для этической экспертизы. Автором лично проведены набор и клиническое обследование пациентов с ведением унифицированной документации, фотофиксацией и заполнением валидированных шкал. Организован и реализован неинвазивный забор образцов рогового слоя; совместно с лабораторией разработаны и отработаны стандартные операционные процедуры преданалитического этапа и оптимизирован протокол иммуногистохимического исследования с настройкой полуколичественной оценки. Создана и курировалась единая база данных; выполнены статистическая обработка, интерпретация результатов. Сформулированы

выводы и практические рекомендации. Все главы диссертации и рукописи подготовлены автором; результаты представлены в устных и постерных докладах на профильных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пп. 2-5 направлений исследований: пункт 2 «Этиология и патогенез дерматозов (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний)», пункт 3 «Вариабельность клинических проявлений дерматозов», пункт 4 «Диагностика дерматозов с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования», пункт 5 «Совершенствование и разработка новых методов лечения дерматозов с применением современных лекарственных средств, медицинских изделий, физиотерапии, санаторно-курортного лечения, реабилитации. Совершенствование критериев излеченности».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 199 источников (24 – отечественных, 175 – зарубежных), 5 приложений. Работа иллюстрирована 51 рисунком и 65 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит: определение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастной вариабельностью локализации и морфологии очагов [1]. Заболевание развивается на фоне персистирующего воспаления и структурно-функциональной несостоятельности эпидермального барьера, что обуславливает выраженную клинико-патогенетическую гетерогенность АтД.

1.2. Эпидемиология и бремя заболевания

С эпидемиологических позиций АтД относится к числу наиболее распространенных хронических дерматозов. По данным инициативы «Глобального бремени болезней» Всемирной организации здравоохранения (Global Burden of Disease, GBD) с АтД живут около 220 млн человек во всем мире; распространенность достигает приблизительно 20 % среди детей и до 10 % среди взрослых [28–30]. Российские регистры демонстрируют сопоставимую картину: по данным Федерального статистического наблюдения за 2018 г. заболеваемость составила 188,2 на 100 000 населения, распространенность – 426,3 на 100 000 [2,31]. По интегральному индикатору «годы жизни с поправкой на нетрудоспособность» (Disability-Adjusted Life Years, DALY) АтД формирует наибольшее бремя среди кожных заболеваний и входит в число ведущих причин бремени нефатальных заболеваний, существенно ухудшая качество жизни пациентов и их семей, повышая психоэмоциональную и социально-экономическую нагрузку нарушая сон и работоспособность, а также увеличивая прямые и косвенные затраты на лечение [3,32–36]. Траектории заболевания варьируют: у части пациентов удается достигнуть длительной ремиссии, тогда как у других отмечается персистирующее течение и частые рецидивы на протяжении всей жизни, особенно при более тяжелых формах [37–41]. В настоящее время, несмотря на существенные достижения в понимании патогенеза, отсутствуют надежные биомаркеры, позволяющие предсказать индивидуальный клинический курс заболевания [42,43].

1.3. Современные представления о патогенезе атопического дерматита

Современные представления о патогенезе атопического дерматита предполагают тесное взаимодействие генетических, иммунных и микробиом-ассоциированных факторов, каждый из

которых модифицируется под влиянием факторов окружающей среды. Нарушение эпидермального барьера и иммунная дисрегуляция рассматриваются как взаимосвязанные звенья единого патологического процесса [44]. В этом контексте описывают две комплементарные концепции – «снаружи → внутрь» (outside-in), акцентирующую внимание на первичный барьерный дефект, и «изнутри → наружу» (inside-out), предполагающую первичный иммунный дисбаланс, при котором воспаление приводит к вторичному повреждению эпидермального барьера [11,45,46]. На практике оба механизма действуют параллельно и взаимно усиливают друг друга, формируя хронизацию воспаления и клиническую гетерогенность АД [42].

1.3.1. Филаггрин как центральный компонент эпидермального барьера

При рассмотрении концепции «снаружи → внутрь» особое внимание уделяется неполноценному кожному барьеру и системе профилаггрин–филаггрин, при этом ключевая функциональная роль принадлежит филаггину (ФЛГ) [13,47]. Профилаггрин, предшественник филаггина, локализуется в кератогиалиновых гранулах зернистого слоя эпидермиса. Это крупный высокофосфорилированный белок, содержащий несколько повторяющихся доменов, каждый из которых соответствует одному мономеру филаггина. Мономеры филаггина агрегируют кератиновые филаменты, способствуя уплощению кератиноцитов и формированию полноценного рогового слоя [48–50] (Рисунок 1). В поверхностных слоях эпидермиса филаггрин деградирует до свободных аминокислот и их метаболитов (гистидина, уроганиновой и пирролидон-5-карбоновой кислот), формирующих натуральный увлажняющий фактор (НУФ) [51–53].

Компоненты НУФ обладают выраженными гидрофильными свойствами и обеспечивают удержание воды в роговом слое, поддерживая оптимальную гидратацию, эластичность и механическую устойчивость кожи. Одновременно продукты распада филаггина способствуют формированию кислой реакции поверхности кожи, что принципиально важно для: поддержания активности рН-зависимых эпидермальных ферментов, участвующих в созревании и организации липидных ламелл; ограничения роста потенциально патогенных микроорганизмов и поддержания сбалансированного кожного микробиома; стабилизации межклеточного липидного состава и снижения трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ).

Таким образом, филаггрин выполняет сразу несколько фундаментальных функций: структурную (организация корнеоцитов и «каркаса» рогового слоя), осмотическую/гигроскопическую и буферную (формирование НУФ и поддержание оптимального рН), а также барьерную (сохранение целостности липидного слоя и ограничение ТЭПВ). Снижение количества филаггина или нарушение его процессинга неизбежно приводит

к ухудшению увлажненности кожи, увеличению ТЭВА, изменению рН, нарушению микробного баланса и повышенной уязвимости кожи к раздражителям и инфекционным агентам [54].

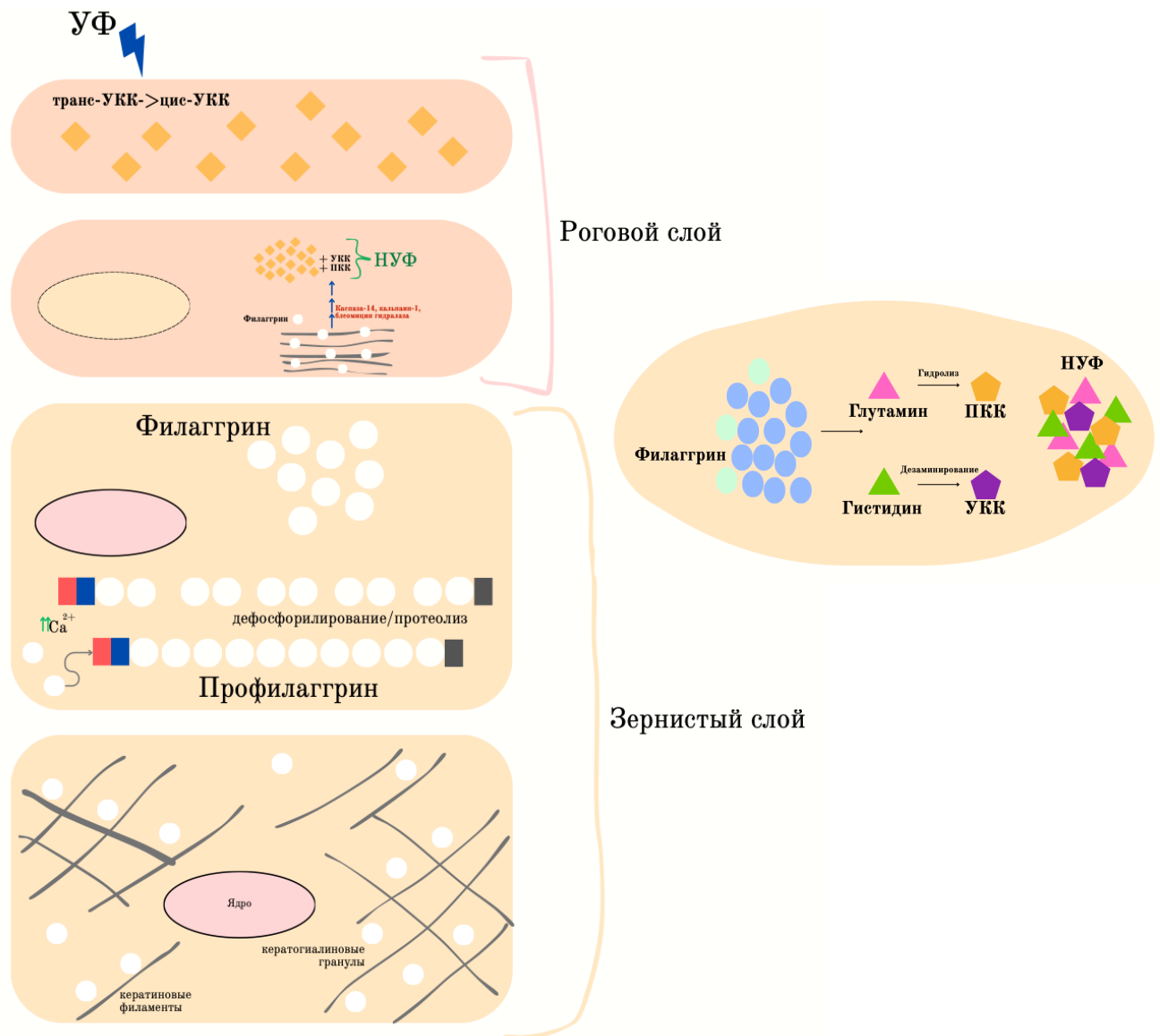


Рисунок 1 – Биосинтез филаггрина из профилаггрина, функции филаггрина, образование НУФ

1.3.2. Ген FLG и комплекс эпидермальной дифференцировки

Ген FLG локализован в комплексе эпидермальной дифференцировки на хромосоме 1q21. Этот комплекс объединяет группы генов, критически важных для структуры и функции кожного барьера: предшественники оболочки кератиноцитов, кальций-связывающие белки семейства S100, к которым относится профилаггрин.

Варианты мутаций с потерей функции (loss-of-function, LOF) в гене FLG рассматриваются как один из наиболее мощных генетических факторов риска атопического дерматита [23,55]. Они

были впервые описаны в контексте ихтиоза и атопического дерматита в 2006 г. и впоследствии подтверждены в многочисленных исследованиях [23]. В европейских популяциях распространенность носительства LOF-мутаций FLG составляет порядка 10–15 %, при этом риск развития заболевания среди носителей существенно выше, чем в общей популяции. Отдельное значение имеют вариации числа повторов, кодирующих мономеры филагрина. Генотипы с минимальным количеством мономерных повторов ассоциированы с более высоким риском атопического дерматита, более тяжелым и стойким течением и более ранним возрастом дебюта. При этом пенетрантность мутаций FLG неполная: по разным оценкам, клинические проявления развиваются примерно у половины носителей LOF-вариантов, что подчеркивает роль модифицирующих факторов – других генетических вариаций, эпигенетических механизмов и влияний факторов внешней среды [56–59].

Генетический фон дефицита филагрина не исчерпывается мутацией в гене FLG. Описаны варианты FLG2, ассоциированные с более упорным течением атопического дерматита, а также феномен «материнского эффекта», когда наличие мутаций FLG у матери повышает риск заболевания у ребенка даже при отсутствии наследования мутантного аллеля, вероятно за счет влияния на внутриутробную иммунную и барьерную среду.

В совокупности LOF-мутации FLG, вариации числа мономеров и вовлечение других генов комплекса эпидермальной дифференцировки формируют важнейший слой генетической предрасположенности к атопическому дерматиту, определяя риск заболевания, его тяжесть, длительность течения и возраст начала. Эти изменения приводят к дефициту или полному отсутствию функционального филагрина, что ассоциировано с более ранней манифестацией, тяжелым и персистирующим течением атопического дерматита и повышенным риском атопических коморбидностей (бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия) [60–64].

1.3.3. Вторичные (приобретенные) механизмы дефицита филагрина

Снижение уровня филагрина при атопическом дерматите обусловлено не только мутациями в гене FLG. У значительной части пациентов без мутаций, приводящих к потере функции FLG, также выявляется дефицит филагрина и его метаболитов, что подчеркивает роль приобретенных механизмов. К ним относятся влияние воспалительных цитокинов воспаления «тип-2», факторы окружающей среды и особенности ухода за кожей, а также эпигенетическая и регуляция экспрессии FLG [65–70].

Ведущую роль среди приобретенных факторов играет воспалительная микросреда. Доминирование воспаления, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2), сопровождается

повышенной продукцией интерлейкинов-4 и -13, которые, связываясь с рецепторами на кератиноцитах, активируют сигнальный путь JAK/STAT (преимущественно STAT6) и подавляют транскрипцию FLG и других генов терминальной дифференцировки. Это ведет к уменьшению содержания профилагрина и филагрина в кератиноцитах. Интерлейкин-22, характерный для ответа Th22, дополнительно нарушает дифференцировку кератиноцитов и снижает экспрессию маркеров терминальной дифференцировки, включая FLG, что усугубляет барьерный дефект. В отдельных фенотипах атопического дерматита вклад интерлейкина-17A также может способствовать изменению дифференцировки и поддержанию воспаления. Таким образом, цитокины «тип-2» и сопряженные с ними оси (Th22/Th17) формируют «порочный круг», при котором барьерные нарушения и воспаление взаимно усиливают друг друга.

Существенное влияние на экспрессию FLG оказывают параметры окружающей среды и повседневный уход за кожей [71]. Низкая относительная влажность и холодный воздух ассоциируются со снижением экспрессии филагрина и других барьерных белков (лорикрина, отдельных кератинов), ухудшением гидратации рогового слоя и повышением ТЭПВ, что клинически проявляется усилением ксероза, шелушения и склонностью к зимним обострениям [72,73]. Напротив, умеренно теплый и влажный климат может способствовать более быстрому восстановлению эпидермального барьера. Контролируемое воздействие УФ лучей в составе фототерапии способно усиливать экспрессию антимикробных пептидов и структурных белков эпидермального барьера, а также способствовать превращению транс-урокаиновой кислоты в иммуномодулирующую цис-форму, что частично объясняет клиническую эффективность фототерапии; при этом избыточное ультрафиолетовое воздействие, напротив, повреждает эпидермис [74]. Загрязнение атмосферного воздуха, в том числе мелкодисперсными взвешенными частицами, влияет на рецептор ароматических углеводородов (aryl hydrocarbon receptor, AHR) в кератиноцитах; длительная активация AHR компонентами загрязнения может приводить к снижению экспрессии FLG, LOR, KRT1 и белков десмосомального комплекса, нарушению липидной организации рогового слоя и увеличению трансэпидермальной потери воды. Дополнительный вклад вносит агрессивное воздействие поверхностно-активных веществ (например, натрия лаурилсульфата), частое мытье, использование жестких моющих средств и механические повреждения (расчески, интенсивное трение, грубые полотенца, частое использование влажных салфеток), ускоряющие деградацию клеток рогового слоя и компонентов NMF и опосредованно снижающие функционально доступный филаггрин [75,76].

Важную роль играют также эпигенетические механизмы и нарушения внутриклеточных сигнальных путей. Метилирование промоторной области FLG и связанных регуляторных участков ассоциировано со снижением транскрипции гена в пораженной коже; подобные изменения могут индуцироваться хроническим воспалением и воздействиями окружающей

среды, формируя устойчивый «эпигенетический вклад» в дефицит филаггрина [77]. К регуляции экспрессии FLG причастны несколько ключевых сигнальных осей. Активация AHR физиологическими лигандами и деацетилазы SIRT1 способствует дифференцировке кератиноцитов и повышению экспрессии барьерных белков, тогда как нарушения этих путей на фоне воспаления и оксидативного стресса сопровождаются ее снижением [78,79]. Каскад mTOR/АКТ и ряд транскрипционных факторов (в том числе семейства AP-1) участвуют в координации процессов роста и дифференцировки эпидермиса; их дисрегуляция при атопическом дерматите дополнительно влияет на уровень филаггрина и качество рогового слоя.

В совокупности дефицит филаггрина при атопическом дерматите формируется как результат наложения врожденных (генетических) и приобретенных (цитокиновых, эпигенетических, микросредовых и связанных с окружающей средой) факторов (Рисунок 2). Такая многофакторная природа снижения экспрессии и нарушенного процессинга профилаггрина объясняет, почему даже у пациентов без мутаций FLG может отмечаться выраженный барьерный дефицит и тяжелое течение заболевания, а также почему одних только генетических данных недостаточно для объяснения клинического разнообразия атопического дерматита



Рисунок 2 – Многофакторная природа дефицита филаггрина: вклад вторичных механизмов

1.4. Последствия дефицита филаггрина

Дефицит филаггрина при атопическом дерматите приводит не только к выраженной сухости кожи, но и к многоуровневым структурным, функциональным и иммунологическим нарушениям эпидермального барьера [12] (Рисунок 3).

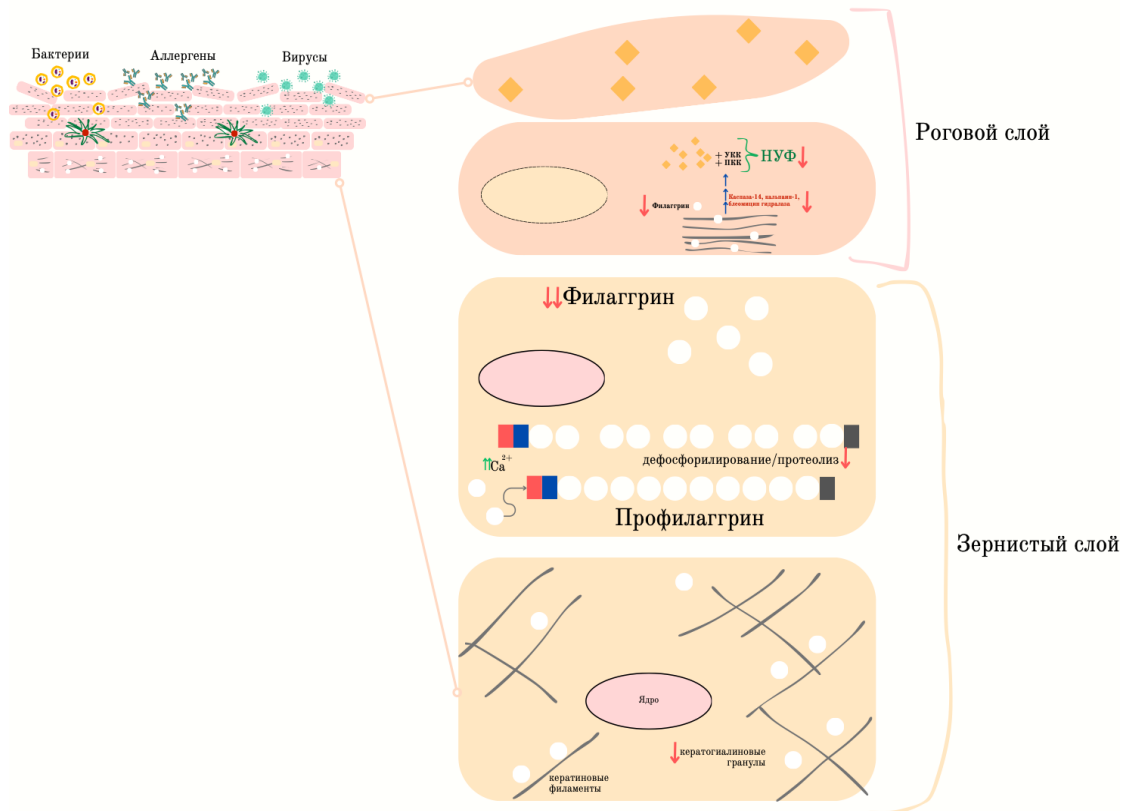


Рисунок 3 – Последствия дефицита филаггрина

1.4.1. Ультраструктурные изменения рогового слоя

На ультраструктурном уровне дефицит филаггрина сопровождается характерными изменениями рогового слоя:

- изменением морфологии кератиноцитов рогового слоя – снижением плотности и однородности, что уменьшает их механическую устойчивость и способность формировать плотный каркас;
- нарушением структуры корнеодесмосом, обеспечивающих межклеточную адгезию: ослабление или деформация корнеодесмосом приводит к повышению межклеточной проницаемости;

– патологической организацией и секрецией ламеллярных телец, что обуславливает менее упорядоченный и функционально неполноценный межклеточный липидный слой. В совокупности это приводит к снижению механической целостности рогового слоя и увеличению проницаемости в первую очередь для гидрофильных соединений и водорастворимых аллергенов, а при более глубоких изменениях – и к нарушениям диффузии для ряда липофильных молекул [13].

1.4.2. Повышенная восприимчивость к инфекциям

Дефицит филагрина ассоциирован с повышенной склонностью к вирусным и бактериальным инфекциям кожи. Изменение pH рогового слоя, снижение уровня продуктов распада филагрина и компонентов НУФ, а также нарушения липидного барьера создают условия для более легкой репликации и распространения вирусов (в том числе вируса простого герпеса) в эпидермисе. Для бактериальных инфекций, прежде всего *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), важен дополнительный механизм: при нормальной экспрессии филагрина обеспечивается высвобождение ряда ферментов (в частности, сфингомиелиназы), уменьшающих количество функциональных сайтов связывания стафилококкового α -токсина на поверхности кератиноцитов [80]. При дефиците филагрина эта защитная способность снижается, что ведет к большей колонизации *S. aureus* и повышенной чувствительности к его токсинам [81–83]. Клинически это проявляется высокой частотой стафилококковой колонизации, вторичных бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с атопическим дерматитом, особенно на фоне мутаций FLG и выраженного барьерного дефекта.

1.4.3. Барьерная функция и субклинические изменения в непораженной коже

Даже при отсутствии видимого воспаления у пациентов с атопическим дерматитом и дефицитом филагрина выявляются субклинические нарушения барьерной функции [84,85]. В экспериментальных работах показано, что в клинически непораженной коже таких пациентов повышается проницаемость рогового слоя для гидрофильных молекул, что отражает снижение изолирующих свойств кожного барьера по отношению к водорастворимым веществам. При этом показатели, традиционно используемые для оценки барьерной функции (трансэпидермальная потеря воды, pH поверхности, организация межклеточных липидов), в непораженных участках часто демонстрируют лишь минимальные отклонения или остаются в пределах референсных значений [84,85]. Таким образом, дефицит филагрина в клинически непораженной коже приводит к субклиническим, но значимым изменениям: барьер становится более «проницаемым»

для гидрофильных аллергенов и раздражителей при относительной сохранности ТЭПВ и липидной организации. Эти скрытые нарушения повышают восприимчивость к внешним триггерам и создают фон для последующей активации кожного иммунного ответа.

1.4.4. Иммунологические последствия дефицита филаггрина

Нарушение филаггрин-зависимого барьера сопровождается формированием характерного иммунологического профиля. Повышенная проницаемость рогового слоя облегчает чрезкожное проникновение аллергенов и микробных продуктов, что приводит к активации эпидермальных кератиноцитов и усиленной продукции эпителиальных аларминов, в первую очередь тимического стромального лимфопоэтина. Повышенная экспрессия тимического стромального лимфопоэтина способствует активации и миграции клеток Лангерганса и дермальных дендритных клеток, запуску Th2- и частично Th17-ответа и формированию аллергического воспаления (Рисунок 4).

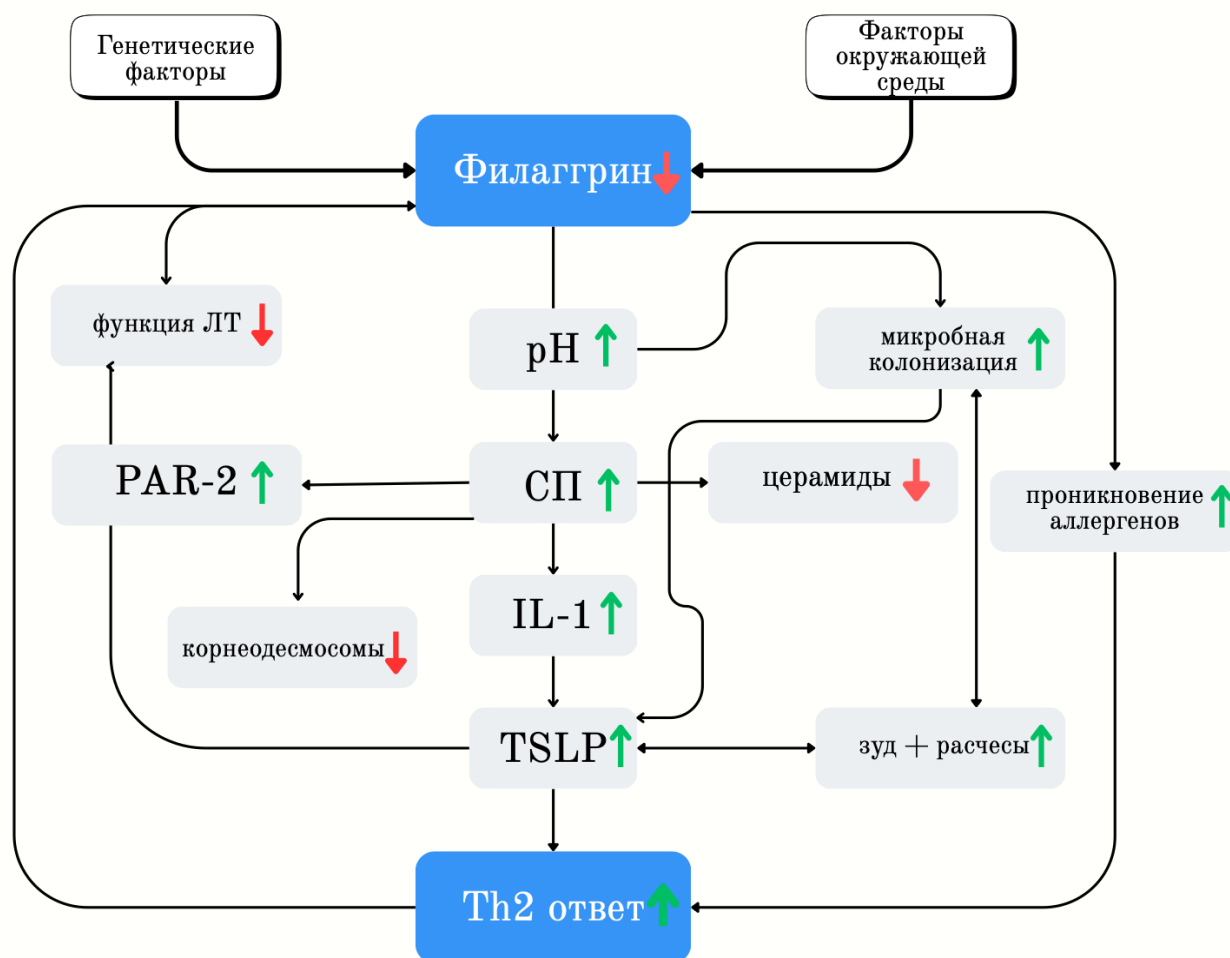


Рисунок 4 – Патогенетические особенности АтД

1.4.5. Клинико-фенотипические особенности дефицита филаггрина

Помимо локальных структурных и иммунных нарушений кожного барьера, дефицит филаггрина имеет системные и клинико-фенотипические последствия, выходящие за рамки собственно кожных проявлений атопического дерматита. Наиболее убедительно его роль прослеживается в контексте так называемого атопического марша. Мутации FLG с потерей функции ассоциированы не только с повышенным риском и ранним дебютом атопического дерматита, но и с большей вероятностью последующего развития аллергического ринита и бронхиальной астмы, особенно при тяжелом и персистирующем течении кожного процесса [86–91]. Для пищевой аллергии показана характерная «двойная» зависимость: у детей – носителей мутаций FLG ранний чрезкожный контакт с пищевыми аллергенами (в частности, белками арахиса) значительно повышает риск сенсibilизации и клинической аллергии, тогда как у детей без мутаций аналогичной связи не выявляется [92,93]. При этом повышенная трансэпидермальная потеря воды в первые месяцы жизни предсказывает развитие атопического дерматита независимо от FLG-статуса мутации, но в сочетании с дефектом филаггрина усиливает вероятность системной атопической сенсibilизации [94]. Эти наблюдения подтверждают, что филаггрин-дефицитный кожный барьер является одним из ключевых триггеров атопического марша [13]. В ряде работ дефицит филаггрина рассматривается как основа отдельного эндотипа атопического дерматита – так называемого FLG-нулевого эндотипа, характеризующегося наличием мутаций с потерей функции или выраженным снижением экспрессии FLG независимо от генотипа [95,96]. Для таких пациентов типичны более тяжелое и персистирующее течение АД, стойкая дисфункция кожного барьера, выраженная сухость кожи и более высокий риск сопутствующих атопических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы и аллергического ринита. Предполагается, что у части больных FLG-ассоциированный эндотип может отличаться ответом на стандартные терапевтические подходы, что подчеркивает значение стратификации пациентов по барьерному статусу и филаггрин-зависимым механизмам [95–97].

1.5. Особенности иммунного ответа при атопическом дерматите

Нарушение эпидермального барьера при атопическом дерматите сопровождается гиперреактивностью иммунной системы. Ключевой иммунной особенностью является сдвиг в сторону Th2-опосредованного ответа с избыточной экспрессией цитокинов «воспаления тип-2», в первую очередь интерлейкинов-4, -13 и -31, а также эпителиальных аларминов, включая интерлейкин-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП) [46]. Поляризованные по Th2-типу CD4⁺ Т-лимфоциты секретируют интерлейкины IL-4, IL-13 и IL-31, которые вызывают

переключение В-клеток на синтез IgE, поддерживают эозинофильное воспаление и одновременно нарушают барьерную функцию кожи. IL-4 и IL-13 снижают экспрессию ключевых эпидермальных структурных белков (филагтрина, лорикрина, инволюкрина) и антимикробных пептидов, что дополнительно ослабляет кожный барьер и повышает восприимчивость к инфекциям [24]. Через сигнальный путь JAK–STAT эти цитокины ингибируют транскрипционные факторы, необходимые для терминальной дифференцировки кератиноцитов (в частности, OVOL1), что ведет к вторичному дефициту филагтрина и стойкой барьерной дисфункции.

Помимо Th2-ответа, в патогенезе атопического дерматита участвуют и другие Т-клеточные субпопуляции. Th22-клетки продуцируют интерлейкин-22 (IL-22), нарушающий дифференцировку кератиноцитов, усиливающий эпидермальную гиперплазию и дополнительно снижающий экспрессию маркеров терминальной дифференцировки; экспрессия IL-22 особенно повышена при хроническом течении и у взрослых [98]. У части пациентов, выявляется более выраженный Th17-компонент с участием IL-17A и IL-17C, который дополняет воспаление 2-типа и ассоциируется со специфическими иммунными эндотипами [99,100]. В фазе хронизации процесса возрастает роль Th1-ответа и интерферона- γ , что отражает динамическое смещение иммунного профиля по мере длительности заболевания и вовлечение дополнительных воспалительных осей.

Существенную роль в инициации и поддержании воспаления играют антигенпрезентирующие и лимфоидные клетки врожденного иммунитета [101]. В пораженной коже увеличивается количество дендритных клеток, включая клетки Лангерганса и дермальные дендритные клетки, экспрессирующих Fc ϵ RI (рецептор высокого сродства к IgE, который экспрессируется на поверхности тучных клеток) и способных эффективно захватывать IgE-связанные аллергены для презентации Т-клеткам [102,103]. Клетки Лангерганса, экспрессирующие лангеррин (CD207) и рецепторы врожденного иммунитета (например, TLR2), участвуют в распознавании *Staphylococcus aureus* и его компонентов; нарушения в этих путях описанные при АД способствуют устойчивой стафилококковой колонизации и хронической активации иммунного ответа [101–103]. Усиление числа и активности дендритных клеток отражает постоянную антигенную стимуляцию на фоне барьерного дефекта и дисбиоза.

Кератиноциты при атопическом дерматите выступают не только как структурные элементы барьера, но и как активные иммунные клетки. В ответ на механическое повреждение, нарушения микробиома, воздействие раздражителей и дефицит филагтрина высвобождается широкий спектр эпителиальных аларминов и хемокинов: TARC/CCL17 и CCL22, привлекающих CCR4⁺ Th2-клетки, а также IL-1 β , IL-25, IL-33 и ТСЛП [104,105]. Эти медиаторы напрямую связывают нарушение барьера с активацией врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) и

Th2-клеток, играя ключевую роль в запуске и поддержании тип-2-воспаления. Повышенная продукция аларминов на фоне дефицита филагтрина и измененного рН рогового слоя рассматривается как одно из ранних событий атопического марша.

Тучные клетки участвуют как в острой фазе, так и в поддержании хронического воспаления тип-2: показано, что они способны продуцировать IL-13 и подавлять цитокины тип-1 (например, IL-12), усиливая Th2-доминантность [106,107]. Базофилы, традиционно рассматриваемые как преимущественно циркулирующие клетки, инфильтрируют кожу при атопическом дерматите; они участвуют в формировании зуда лейкотриен-зависимым путем, независимым от гистамина, и могут быть важным источником IL-4, участвуя как в инициации, так, возможно, и в фазе разрешения воспаления [108]. На этом фоне особое значение приобретают врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, расширение и активация которых под влиянием эпителиальных аларминов обеспечивает быстрый и мощный тип-2-ответ даже при минимальной адаптивной памяти.

Нейроиммунные механизмы занимают центральное место в формировании зуда – одного из наиболее тягостных симптомов атопического дерматита [109,110]. IL-31, продуцируемый Th2-клетками и рядом других клеточных источников, связывается с рецепторами на сенсорных нервных окончаниях кожи и вызывает выраженный зуд; кератиноциты и иммунные клетки дополнительно выделяют медиаторы, повышающие нейрональную возбудимость. Сенсорные нейроны экспрессируют рецепторы не только к IL-31, но и к IL-4 и IL-13, что обеспечивает прямую связь между тип-2-воспалением и нервной системой. Возникает замкнутый цикл «зуд – расчес – воспаление – усиление зуда», в котором механическое повреждение кожи еще больше активирует кератиноциты и алармин-зависимые пути, поддерживая хроническое воспаление и барьерные нарушения [42].

Несмотря на высокую клиническую эффективность биологических препаратов, блокирующих IL-4/IL-13 или IL-31, у части пациентов не удается достичь полной и стойкой ремиссии. Это отражает гетерогенность иммунопатогенеза атопического дерматита: у разных больных доминируют различные оси воспаления (Th2, Th22, Th17, Th1), различается вклад нейроиммунных путей, а также влияние барьерного статуса, микробиома и факторов окружающей среды (Рисунок 5, 6). В совокупности иммунопатогенез атопического дерматита представляет собой многоуровневую, динамичную и гетерогенную сеть взаимодействий между эпидермальным барьером, эпителиальными аларминами, клетками врожденного и адаптивного иммунитета и широкой панелью цитокинов. Это многообразие лежит в основе клинической и эндотипической гетерогенности заболевания и обосновывает необходимость персонализированных, патогенетически ориентированных подходов к терапии, выходящих за рамки изолированной блокады одного цитокинового пути.

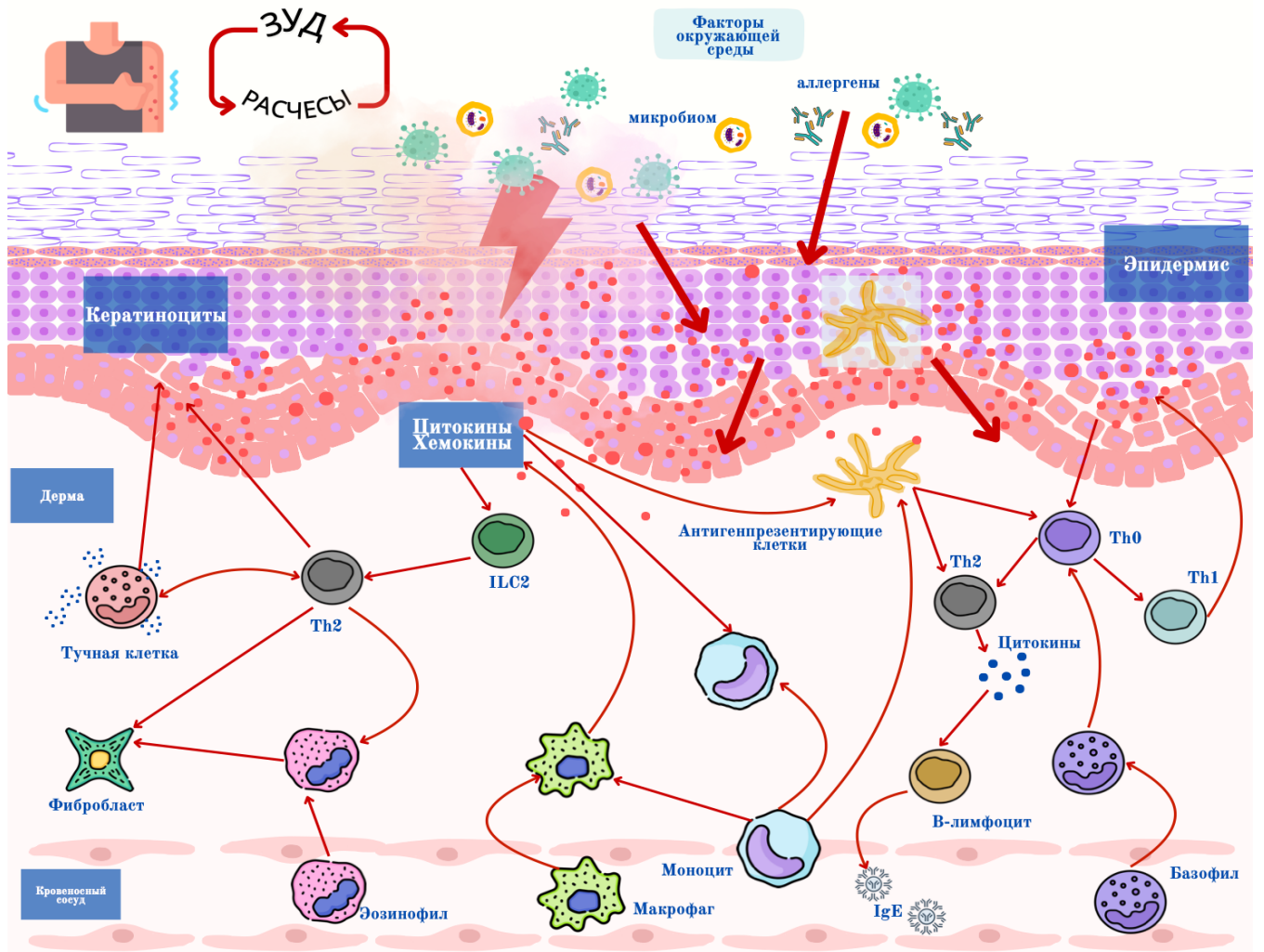


Рисунок 5 – Иммунная дисрегуляция и клеточные взаимодействия в патогенезе АД

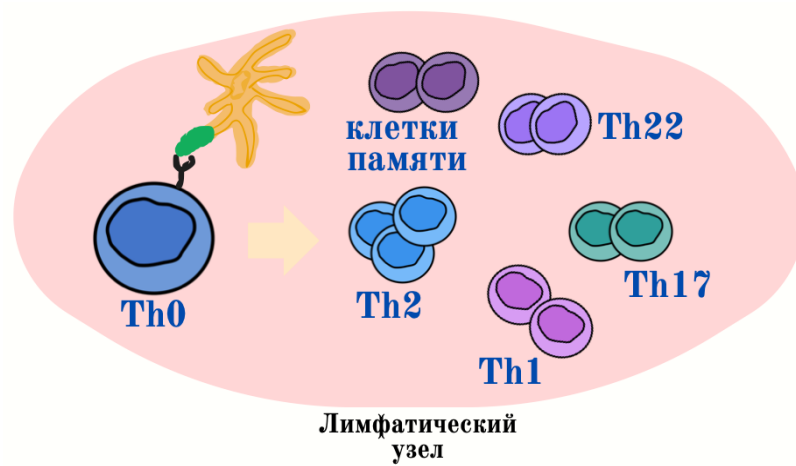


Рисунок 6 – Т-лимфоциты в патогенезе АД

1.6. Диагностика атопического дерматита

Диагностика АД носит основывается на совокупности анамнестических данных, типичной морфологии и распределения высыпаний, хроническом рецидивирующем течении и исключении других дерматозов. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» лабораторного или инструментального теста; большинство международных и национальных рекомендаций подчеркивают, что диагноз устанавливается по клинической картине с опорой на валидированные критерии [42].

1.6.1. Клинические критерии и роль зуда

Классическими являются критерии Ханифина и Райки, согласно которым для постановки диагноза необходимо наличие не менее трех из четырех больших критериев и как минимум трех малых [111]. К большим критериям относятся:

- зуд;
- типичная морфология и распределение высыпаний;
- хроническое или рецидивирующее течение;
- личный или семейный атопический анамнез.

Зуд является обязательной характеристикой атопического дерматита: при его отсутствии диагноз следует подвергнуть сомнению и пересмотреть. Практически все современные диагностические критерии (Hanifin–Rajka, UK Working Party, AAD, JDA) включают зуд в число ключевых признаков [111,112]. Он воспринимается пациентами как наиболее мучительный симптом и является одним из главных факторов снижения качества жизни [113].

1.6.2. Типичная морфология и возраст-зависимое распределение высыпаний

Клиническая картина АД вариабельна, но имеет характерные возраст-специфические паттерны.

Младенческий возраст. Чаще наблюдается острые экзематозные поражения с диффузной эритемой, мокнутием и папуло-везикулами, преимущественно на щеках и других участках лица, с возможным распространением на кожу головы и разгибательные поверхности конечностей [114–117].

Детский возраст. Постепенно на первый план выходит поражение сгибательных поверхностей (локтевые и подколенные ямки, шея, запястья, лодыжки). Мокнутие и корки становятся менее выраженными, чаще отмечаются сухость, лихенификация и эксфолиации. В

ряде рекомендаций также подчеркивается частое вовлечение лица и шеи при сохранении типичных сгибательных локализаций [114–117].

Подростки и взрослые. Морфология и распределение высыпаний становятся более гетерогенными и зависят от длительности и активности заболевания, а также от доступности участков для расчесов. Чаще поражаются лицо и шея, верхняя половина туловища, сгибательные поверхности, кисти и стопы. Характерны выраженная лихенификация, хроническая поражения кистей, сосков, периаурикулярные поражения. Для взрослых форм описана тенденция к симметричному расположению очагов и наличию множества «атопических стигм» [114–117].

Хроническое рецидивирующее течение: АтД определяется как хроническое воспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением. Для большинства пациентов характерны чередующиеся периоды обострения и относительной ремиссии различной продолжительности. У детей примерно у 50–75 % возможно спонтанное или частичное стихание проявлений к подростковому возрасту, тогда как у значительной доли пациентов сохраняется персистирующий или рецидивирующий АтД во взрослом возрасте [118]. Хронический рецидивирующий характер процесса является ключевым элементом диагностического поиска и позволяет отличать АтД от острых и самоограничивающихся экзематозных дерматозов [118–120].

Дополнительные клинические признаки

Ряд клинических характеристик рассматриваются как дополнительные (малые) критерии, усиливающие вероятность диагноза, но не являющиеся обязательными (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии Ханифина и Райки для постановки диагноза АтД

Основные диагностические критерии (3 или более):	Дополнительные диагностические критерии (3 или более):
<ul style="list-style-type: none"> - кожный зуд; - типичная морфология и локализация поражения кожи: у детей первых лет жизни – покраснение и высыпания на лице и разгибательных поверхностях конечностей, у детей более старшего возраста и взрослых лиц – лихенификация и расчесы в области сгибов конечностей; - хроническое рецидивирующее течение; - наличие атопических заболеваний у пациента или его родственников; 	<ul style="list-style-type: none"> - сухость кожи (ксероз); - гиперлинеарность ладоней («складчатые») и подошв или фолликулярный гиперкератоз; - повышение содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови; - начало заболевания в раннем детском возрасте (до 2 лет); - склонность к кожным инфекциям (<i>S. aureus</i>, <i>H. simplex</i>); - локализация кожного процесса на кистях и стопах; - экзема сосков; - хейлит; - рецидивирующие конъюнктивиты; - симптом Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века); - кератоконус; - передняя субкапсулярная катаракта; - гиперпигментация кожи периорбитальной области;

Продолжение Таблицы 1

Основные диагностические критерии (3 или более):	Дополнительные диагностические критерии (3 или более):
	<ul style="list-style-type: none"> - бледность/эритема лица; - себорейная экзема; - складки на передней поверхности шеи; - зуд при повышенном потоотделении; - обострение процесса и усиление зуда под влиянием провоцирующих факторов (шерстяная одежда, мыло, аллергены, раздражители, пищевые продукты, эмоциональный стресс и т.д.); - перифолликулярная акцентуация; - непереносимость пищи; - сезонность обострений (ухудшение в холодное время года и улучшение летом); - белый дермографизм

1.6.3. Инструменты оценки тяжести и влияния на качество жизни

Для стандартизированной оценки тяжести атопического дерматита и мониторинга динамики заболевания разработан ряд клинических и пациент-ориентированных шкал. К числу наиболее широко используемых относятся: глобальная шкала оценки врачом (Investigator's Global Assessment, IGA), индекс площади и степени выраженности экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI), опросники для пациентов РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure) и 5D-Itch / 5D ELMAN, а также индекс качества жизни ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index) [121,122].

IGA и EASI обеспечивают объективную оценку тяжести кожного процесса, учитывающую распространенность высыпаний, интенсивность эритемы, инфильтрации, эксфолиаций и лихенификации [123]. Опросники РОЕМ и ELMAN отражают субъективную симптоматику, прежде всего зуд, нарушения сна и повседневной активности. ДИКЖ используется для количественной оценки влияния заболевания на различные аспекты качества жизни, включая эмоциональное состояние, социальные и профессиональные функции. Совместное применение этих шкал позволяет получить целостное представление о клинической тяжести, симптоматическом бремени и психосоциальном влиянии атопического дерматита [121,122].

В контексте современных исследований особый интерес представляет сопоставление клинических индексов с молекулярными маркерами, отражающими состояние эпидермального барьера и иммунной активации [124,125].

1.6.4. Неинвазивные методы оценки барьерной функции кожи

Для оценки состояния эпидермального барьера в клинических и исследовательских условиях традиционно используют измерение трансэпидермальной потери воды, поверхностного pH, гидратации рогового слоя (корнеометрия), а также оптические методы (в том числе конфокальную микроскопию и спектроскопические подходы) [126]. Эти методы позволяют косвенно судить о целостности барьера и его функциональном состоянии, однако не дают прямой информации о молекулярных компонентах терминальной дифференцировки, в частности об уровне филаггрина и связанных с ним структурных белков. Для получения таких данных обычно требуется инвазивная биопсия кожи с последующим гистологическим и иммуногистохимическим анализом, что существенно ограничивает возможность динамического мониторинга.

1.6.5. Тейп-стриппинг – неинвазивный метод оценки эпидермального барьера

Как отмечалось выше, диагностика атопического дерматита в клинической практике основана преимущественно на субъективно оцениваемых признаках и не позволяет в полной мере охарактеризовать состояние эпидермального барьера и его молекулярные нарушения. Биопсия кожи остается «золотым стандартом» получения материала для морфологического и иммуногистохимического исследования, однако ее инвазивность, риск рубцевания и инфицирования, необходимость местной анестезии и послеоперационного ухода существенно ограничивают возможность повторных анализов, особенно в рамках длительных наблюдательных исследований. Это стимулировало поиск и разработку малоинвазивных технологий получения репрезентативного эпидермального материала для молекулярного анализа [127,128].

Одним из методов такого рода является тейп-стриппинг (tape stripping, TC) – способ получения образцов рогового слоя с помощью стандартных клейких дисков. Метод был предложен в 1930-е годы как экспериментальный инструмент, а в последние десятилетия превратился в отработанный подход для *in vivo*-исследований кожи [129]. Суть процедуры заключается в последовательном нанесении на кожу адгезивных дисков (например, D-Squame) с их последующим снятием; при этом к клеевой поверхности прочно фиксируются кератиноциты рогового слоя и компоненты межклеточного матрикса [129,130]. Для повышения воспроизводимости используют стандартизированное давление (ролик, фиксированный груз или специальное устройство) и время экспозиции; место аппликации маркируют, а количество последовательных отрывов подбирают в зависимости от задач исследования и требуемой

глубины взятия материала. Как правило, для протеомного и цитокинового анализа достаточно нескольких полосок, тогда как для выделения РНК и транскриптомного профилирования требуется до 15–20 последовательных аппликаций на одном участке кожи [130,131].

Основными преимуществами тейп-стриппинга по сравнению с биопсией кожи являются минимальная инвазивность, отсутствие разреза и, следовательно, боли и рубцевания, низкий риск инфекционных осложнений, а также возможность многократных повторных измерений с одних и тех же участков кожи без необходимости специального послеоперационного ухода. Метод хорошо переносится пациентами всех возрастных групп, что делает его особенно удобным для клинических и продольных исследований, в том числе у больных с тяжелым течением АтД [127].

В дерматологии тейп-стриппинг широко используется при хронических воспалительных дерматозах (атопический дерматит, псориаз) и в онкодерматологии (диагностика меланомы и полей канцеризации) [127]. Полученный материал служит основой для определения широкого спектра биомаркеров рогового слоя: продуктов распада филагтрина, липидного профиля (включая керамиды), антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов, маркеров врожденного и адаптивного иммунитета.

На основе тейп-стриппинга разрабатываются панели для оценки активности заболевания, мониторинга эффективности терапии, дифференциальной диагностики воспалительных дерматозов и стратификации пациентов по барьер- и иммунозависимым эндотипам [132–134].

В последние годы, благодаря усовершенствованию методик выделения РНК и высокопроизводительного секвенирования, тейп-стриппинг активно используется для транскриптомного профилирования эпидермиса при атопическом дерматите, включая детей раннего возраста [135–137] (Таблица 2).

Таблица 2 – способы анализа материала, полученного при помощи тейп-стриппинга при АтД

Метод	Что исследуется	Описание
Вестерн-блоттинг (иммуноблот)	Белки	Полуколичественно определяет отдельные белки, разделяя их по размеру с последующим антител-зависимым хемилюминесцентным детектированием. Обнаруживает только солюбилизованные белки.
Хроматография	Липиды, пептиды, аминокислоты	Полуколичественно определяет отдельные липиды, пептиды или аминокислоты. Хроматография разделяет нужную молекулу, после чего она детектируется, например, по УФ-поглощению
Количественная ПЦР в реальном времени	РНК	Количественно оценивает экспрессию ключевых генов.
Секвенирование РНК (RNA-seq)	РНК	Количественно оценивает экспрессию генов по всему транскриптому с использованием секвенирования нового поколения.

Продолжение Таблицы 2

Метод	Что исследуется	Описание
Окрашивание и микроскопия (кератиноциты)	Клеточная морфология	2D-характеристика кератиноцитов.
3D-микроскопия	Клеточная морфология	3D-характеристика кератиноцитов.
Микроскопия и/или культивирование микроорганизмов	Бактерии, вирусы, грибы, паразиты	Обнаруживает и количественно определяет микроорганизмы. Диски помещают непосредственно на питательную среду или на предметное стекло (с/без окраски или обработки КОН).
Количественная ПЦР / NGS микроорганизмов	Бактерии, вирусы, грибы, паразиты	Обнаруживает и количественно определяет микроорганизмы по специфическим последовательностям ДНК (NGS) или экспрессии РНК (qPCR).
ИФА и мультиплексные анализы	Белки	Полуколичественно определяет отдельные белки по флуоресценции антител. Обнаруживает только солибилизированные белки.
Анализ активности протеаз	Протеазы	Количественное измерение протеаз с использованием стандартного ферментного субстрата с флуоресцентной меткой.
Иммуноокрашивание (иммунофлуоресцентная микроскопия)	Белки	Обнаруживает отдельные белки непосредственно на поверхности дисков с помощью флуоресцентных антител. Позволяет видеть белки <i>in situ</i> , но хуже подходит для количественной оценки.
Масс-спектрометрия белков (протеомика)	Белки	Количественное определение больших наборов белков. Белки фрагментируют и ионизируют, затем разделяют по отношению масса/заряд.
Масс-спектрометрия липидов (липидомика)	Липиды	Количественное определение больших наборов липидов. Тот же принцип разделения по отношению масса/заряд применяется к липидам.

Отдельное направление применения тейп-стриппинга связано с оценкой морфологических и функциональных характеристик эпидермального барьера. На материале рогового слоя, полученного с помощью ТС, изучают топографию поверхности клеток (например, методами атомно-силовой микроскопии), демонстрируя роль продуктов распада филагтрина в формировании конфигурации корнеоцитов при атопическом дерматите, а также изменения при актиническом кератозе [132]. Тейп-стриппинг используется для исследования микробиома кожи, кинетики проникновения местных лекарственных препаратов и химических веществ, а также как стандартный способ контролируемого нарушения барьера с последующим анализом процессов его восстановления [138]. Таким образом, метод обеспечивает прямой доступ к тем структурам,

которые критически важны для поддержания барьерной функции и первичного контакта кожи с аллергенами и микроорганизмами.

В контексте атопического дерматита тейп-стриппинг особенно значим как инструмент изучения барьерной функции. Показано, что с его помощью возможно количественно оценивать продукты распада филаггрина, липидный состав рогового слоя, уровни антимикробных пептидов и цитокинов, а также выявлять различия между пораженной и клинически непораженной кожей. Тейп-стриппинг позволил описать специфические молекулярные паттерны подтипов атопического дерматита (например, АД с пищевой аллергией) и продемонстрировать, что даже визуально непораженная кожа у таких пациентов характеризуется признаками барьерной и иммунной дисфункции (Таблица 3).

Таблица 3 – Биомаркеры АД, идентифицированные при помощи тейп-стриппинга

Биомаркеры манифестации АД	TSLP; панель биомаркеров: отягощенный семейный анамнез атопических заболеваний; IL-13; 26:1-SM; O30:0(C22S)-CER; фитосфингозин
Диагностические биомаркеры	IL-34, FLG, FLG2, LOR, FA2H, NOS2/iNOS
Биомаркеры степени тяжести при АД	IL-18, CXCL8, VEGF-A, Flt-1, IL-33, IL-23p19, IL-19, S100As, PI3, IL-36G, DEFB4B, STAT3, LL-37, IL-17C, K16, IL-4R, CD11b, CD11c, CCL17/TARC, STACK, IL-8, TSLP, CCL2, Hbd-2, VEGF, MIF, MMP12, ICOS, IL-13, CCL26, IL-22, IL-17F, IL-26, CAMP/LL-37, FOXP3
Биомаркеры барьерной функции	TSLP, Gal-7, SERPINB3, TARC/CCL17, CCL22, IL-22, IL-17A
Биомаркеры мониторинга ответ на лечение	TARC/CCL17, IL-8, CSF1, CCL13, CCL23, KYNU, IL-6R, CCL20, IL-34, FABP7, NGF, IL-37
Биомаркеры коморбидностей (пищевая аллергия)	FLG, KRT5, KRT14, KRT16

Валидационные работы, напрямую сравнивающие ТС с биопсией, подтверждают состоятельность метода [139,140]. В исследовании National Jewish Health (Денвер) после 20 последовательных аппликаций D-Squame выполняли 2-мм биопсию с тейпированного и соседнего нетейпированного участков [110]. Гистология и ИГХ по филаггину (FLG) и корнеодесмозину (CDSN) показали удаление рогового и верхних слоев зернистого слоя (исчезновение сигнала FLG/CDSN в тейпированном участке при сохранении в контроле). В материалах ТС и парных биоптатах RT-qPCR по FLG, CDSN, лорикрина (LOR), инволюкрина (IVL) и KRT-1 выявлены значимые положительные корреляции; уровни мРНК FLG/CDSN соотносились с интенсивностью белкового сигнала. Процедура имела благоприятный профиль

безопасности. Таким образом, ТС обеспечивает воспроизводимую оценку маркеров терминальной дифференцировки поверхностных слоев и может служить надежной альтернативой биопсии, особенно для серийного мониторинга.

Дополнительные сведения о сопоставимости методов дают исследования, сравнивающие транскриптом кожи, полученный с помощью ТС и биопсии, у одних и тех же пациентов с атопическим дерматитом [140]. Показано, что оба подхода фиксируют общую картину иммунной активации и барьерной дисфункции, однако акценты различаются: тейп-стриппинг в большей степени отражает нарушения в поверхностных слоях эпидермиса – дисрегуляцию генов врожденного иммунитета, маркеров терминальной дифференцировки (включая FLG и родственные белки), медиаторов зуда и цитокинов Th2/Th17-оси, тогда как биопсия лучше характеризует дермальные компоненты воспаления, эпидермальную гиперплазию и Th22/Th1-ответ. Это подчеркивает взаимодополняющий характер результатов и особую пригодность тейп-стриппинга для оценки состояния поверхностного барьера и филаггрин-зависимых нарушений.

1.7. Лечение атопического дерматита

Современная терапия атопического дерматита базируется на ступенчатом подходе и включает [16,141,142]:

1. постоянную базисную увлажняющую барьер-ориентированную терапию,
2. топические противовоспалительные средства,
3. фототерапию и/или системную терапию при более тяжелом течении.

Во всех случаях ключевой задачей остается восстановление и поддержание эпидермального барьера на фоне контроля воспаления и зуда.

1.7.1. Базисная терапия

Эмоленты рассматриваются как основа терапии атопического дерматита независимо от степени тяжести заболевания [20,25,143,144]. Их регулярное применение направлено на:

- восстановление гидратации рогового слоя;
- уменьшение трансэпидермальной потери воды;
- частичную компенсацию дефицита компонентов натурального увлажняющего фактора и липидного состава;
- снижение потребности в топических противовоспалительных препаратах.

В состав современных барьер-восстанавливающих средств, помимо классических окклюзивных и увлажняющих компонентов, часто включают физиологические липиды

(церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты), осмопротекторы, мочевины в низких концентрациях, а также вещества, потенциально влияющие на дифференцировку кератиноцитов и экспрессию эпидермальных белков [145]. Регулярное и достаточное по объему применение эмолентов (несколько раз в сутки, на всю поверхность кожи, в том числе вне очагов поражения) является обязательным компонентом лечения и профилактики обострений, особенно у пациентов с филаггрин-дефицитным фенотипом.

При этом барьерная терапия в рутинной практике, как правило, назначается эмпирически, без объективного контроля отдельных маркеров терминальной дифференцировки (например, филаггрина), что ограничивает возможности ее персонализации.

1.7.2. Топические противовоспалительные препараты

Топические глюкокортикостероиды (ТГКС) остаются «золотым стандартом» противовоспалительной терапии атопического дерматита [146,147]. Они обладают выраженным противовоспалительным, противозудным и вазоконстрикторным действием. Выбор препарата определяется возрастом пациента, локализацией высыпаний, длительностью заболевания и степенью тяжести:

- для лица, шеи, естественных складок и у детей предпочтительны ТГКС низкой или средней активности, короткими курсами;
- на туловище и конечностях у взрослых применяются препараты средней и высокой активности, с последующим переходом на более мягкие средства или режим «противорецидивной» терапии (интермиттирующее использование 2 раза в неделю).

Ограничениями ТГКС являются риск местных нежелательных явлений (атрофия кожи, телеангиэктазии, стероидный дерматит, периоральный дерматит) и потенциальные системные эффекты при длительном бесконтрольном применении [148–150]. Это обуславливает необходимость строгого соблюдения режимов и длительности курсов лечения.

Ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус) рассматриваются как стероид-сберегающая альтернатива, особенно при локализации процесса на лице, шее, в складках и в аногенитальной области [151]. Они блокируют активацию Т-лимфоцитов и продукцию цитокинов, не вызывая атрофии кожи, что позволяет использовать их длительно, в том числе в режиме поддерживающей терапии (2–3 раза в неделю) для профилактики рецидивов. К типичным побочным эффектам относятся кратковременное жжение и покалывание в начале лечения.

И ТГКС, и ингибиторы кальциневрина воздействуют преимущественно на воспалительный компонент заболевания; их влияние на структурные компоненты барьера,

включая филаггрин, носит опосредованный характер и во многом зависит от степени купирования тип-2-воспаления.

1.7.3. Фототерапия и системная терапия

При среднетяжелом и тяжелом течении атопического дерматита, недостаточном ответе на оптимизированную топическую терапию и эмоленты, а также при выраженном влиянии заболевания на качество жизни рассматривается необходимость фототерапии и/или системной терапии [42].

Фототерапия (узкополосная УФБ-311 нм терапия) обладает противовоспалительным, иммуносупрессивным и, частично, барьер-модулирующим эффектом. Она показана при распространенном кожном процессе, при невозможности или ограничениях системной терапии [152].

Системная терапия показана пациентам с тяжелым, резистентным к стандартной топической терапии и фототерапии атопическим дерматитом. Традиционно используют системные иммуносупрессоры (циклоsporин А, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) с учетом профиля безопасности и необходимости регулярного лабораторного мониторинга (функция почек и печени, артериальное давление, гематологические показатели) [153–156].

В последние годы все более важную роль занимают таргетные препараты, воздействующие на ключевые звенья патогенеза: моноклональные антитела к IL-4/IL-13, IL-13, рецептору IL-31, а также ингибиторы янус-киназ [157–164]. Тем не менее высокая стоимость, необходимость длительного применения и вопросы долгосрочной безопасности требуют тщательного отбора пациентов и разработки критериев мониторинга эффективности [165].

1.7.4. Перспективы терапии, направленной на восстановление экспрессии филаггрина и барьерной функции кожи

Современные представления о патогенезе атопического дерматита показывают, что дефицит филаггрина может быть не только генетически обусловленным, но и приобретенным, в значительной мере определяемым воспалительной средой. Таким образом, снижение уровня филаггрина при атопическом дерматите в значительной степени носит потенциально обратимый характер и зависит от активности конкретных цитокиновых путей, что создает патогенетическое обоснование для таргетных стратегий, направленных на восстановление экспрессии FLG и функции эпидермального барьера.

Наиболее разработанное к настоящему времени направление – блокада ключевых цитокинов тип-2-воспаления. Моноклональные антитела против IL-4/IL-13 и IL-13 (дупилумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб) помимо выраженного клинического эффекта (снижение показателей EASI и SCORAD, уменьшение зуда, улучшение качества жизни) демонстрируют способность частично нормализовать экспрессию генов терминальной дифференцировки, включая FLG [166–168].

Второе крупное направление представляют ингибиторы янус-киназ (ингибиторы JAK), как системные, так и топические. Они блокируют передачу сигнала от ряда цитокинов, вовлеченных в патогенез атопического дерматита (IL-4, IL-13, IL-22, IL-31 и др.), тем самым комплексно уменьшая воспаление и косвенно способствуя восстановлению экспрессии филаггрина [169–173]. Вместе с тем широкий спектр мишеней JAK-ингибиторов обуславливает обоснованные опасения относительно их долгосрочной безопасности (риск инфекций, тромботических осложнений, потенциальное увеличение риска новообразований), что требует взвешенного выбора пациентов, тщательного мониторинга и накопления данных длительных наблюдений [174]. Тем не менее с точки зрения влияния на FLG JAK-ингибиторы рассматриваются как важный инструмент фармакологической коррекции барьерных белков в условиях активного воспаления.

Отдельный интерес представляют препараты, активирующие рецептор ароматических углеводов (AHR). В экспериментах *in vitro* агонисты AHR увеличивают экспрессию филаггрина в кератиноцитах и улучшают показатели дифференцировки. Клинически наиболее изучен топический агонист AHR тапинароф, который в ранних фазах исследований продемонстрировал улучшение клинических индексов, уменьшение зуда и признаки восстановления барьерной функции у пациентов с атопическим дерматитом [175–178].

Помимо модуляции сигнальных путей, обсуждаются и более прямые подходы к коррекции дефицита филаггрина. Один из них – терапия, направленная на преодоление мутаций, при которой специальные трансляционные агенты позволяют частично обходить преждевременные стоп-кодоны в FLG и восстанавливать синтез полноценного либо функционально достаточного белка [179,180]. Другой вариант – доставка рекомбинантных мономеров филаггрина в кожу (местно либо с использованием генетических или пептидных конструкций), продемонстрировавшая возможность улучшения барьерных характеристик в доклинических моделях [181–183]. Наконец, обсуждаются косвенные стратегии – использование предшественников и метаболитов (например, L-гистидина или компонентов, влияющих на формирование натурального увлажняющего фактора), направленных на частичную компенсацию дефицита НУФ при сниженной экспрессии FLG [70,184–188]. Все эти подходы пока остаются на стадии экспериментальных или ранних клинических исследований; к

ключевым ограничениям относятся сложности эффективной и безопасной доставки белка, потенциальный риск иммуногенности и отсутствие данных о долгосрочной эффективности и безопасности у человека.

В качестве дополнительных потенциальных мишеней рассматриваются цитокины, участвующие в регуляции барьерной функции, такие как IL-22 и IL-24. IL-22, являясь важным медиатором Th22-ответа, нарушает дифференцировку кератиноцитов и снижает экспрессию маркеров терминальной дифференцировки, включая филаггрин; однако клинические испытания препаратов, блокирующих IL-22, пока не продемонстрировали убедительного эффекта при АД [189–191].

1.7.5. Использование модуляторов синтеза филаггрина

Одним из индукторов активности филаггрина является филагринол, который содержит липидные компоненты – неомыляемые фракции липидов [192]. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами PPAR, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез профилаггрина с последующим дефосфорилированием до мономеров филаггрина [192]. В России зарегистрирован инновационный филагринолсодержащий (5% действующего вещества) эмомент Адмера (Д-р Редди'с Лаботорис Лтд., Индия), открывающий значительные перспективы в ведении пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением барьерной функции кожи. Кроме того, в состав эмомента входят такие активные компоненты, как церамид РС 104, натуральные липиды растительного происхождения, ниацинамид, глицерол, 18β-глицирретиновая кислота [193]. Клиническая эффективность и безопасность инновационного эмомента были продемонстрированы в ряде исследований. В то же время результаты клинической эффективности нуждаются в дополнительном подтверждении на уровне лабораторных исследований, позволяющих оценить динамику продукции филаггрина [194,195]. Именно в этом направлении ведется дальнейшая работа, направленная на уточнение механизмов действия и оптимизацию терапевтического применения филагринола.[196,197]

Современные подходы к фармакологической модуляции барьерных белков – от анти-IL-4/IL-13 и JAK-ингибиторов до агонистов AHR, метаболических и заместительных стратегий – показывают, что дефицит филаггрина у части пациентов с атопическим дерматитом может быть обратим, но оставляют открытым вопрос о прямой *in vivo* оценке FLG на фоне лечения и ее клинико-диагностической ценности. На этом фоне тейп-стриппинг, сочетающийся с иммуногистохимией, представляется методологически оправданным инструментом: он

обеспечивает неинвазивный и воспроизводимый доступ к роговому и верхним слоям зернистого слоям – зоне локализации FLG и его метаболитов, допускает повторный отбор материала из пораженных и видимо непораженных участков и тем самым пригоден для объективного мониторинга изменений FLG в динамике.

В литературе практически отсутствуют данные о применении стандартизированного протокола «тейп-стриппинг + иммуногистохимия» для мониторинга эффективности терапии у больных атопическим дерматитом и персонализации барьерно-ориентированных вмешательств. В частности, неясно, в какой степени динамика экспрессии FLG в роговом слое коррелирует с изменением клинических индексов тяжести и качества жизни и может ли она использоваться как дополнительный критерий оценки ответа на лечение. Таким образом, дальнейшая валидация этой методики имеет как научную, так и практическую значимость.

Исходя из этого, в рамках настоящего диссертационного исследования ТС+ИГХ используется как минимально инвазивная технология прямой *in vivo* верификации FLG, сопоставляемая с IGA/EASI/POEM/Elmap/ДИКЖ и применяемая для серийного контроля изменений FLG на фоне терапии. Дополнительно, для оценки терапевтической модифицируемости барьера и клинической релевантности FLG, будет проверено модулирующее влияние филагринол-содержащего эомолента (как адьювантной барьер-ориентированной стратегии) на экспрессию FLG и связанные клинические исходы по сравнению со стандартным уходом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Клиническими базами настоящего исследования явились Клиника кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Лабораторные исследования проводились на базе биотехнологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) под руководством заведующего лабораторией регенеративной медицины Файзуллиным Алексеем Леонидовичем. Иммуногистохимическое исследование эпителиоцитов кожи пациентов было проведено в лаборатории регенеративной медицины биотехнологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) под руководством Файзуллиной Нафисы Мунаваровны.

2.1. Дизайн исследования

Одноцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах (Рисунок 7).



Рисунок 7 – дизайн исследования

Рандомизация и распределение. Проводилась открытая рандомизация участников в соотношении 2:1 с использованием компьютерно-генерируемой случайной последовательности. Скрытие распределения обеспечивалось применением последовательно пронумерованных непрозрачных запечатанных конвертов (СННЗ). После подписания информированного согласия и подтверждения критериев включения, на основании вскрытия очередного конверта производилось назначение терапии. В группу вмешательства было рандомизировано 60 пациентов, в контрольную группу – 30.

Участники были распределены в одну из двух групп:

Группа 1 получали стандартную противовоспалительную терапию + базовый уход филагринол-содержащим эмоментом

Группа 2 получали стандартную противовоспалительную терапию + официальные увлажняющие средства (крем Унны/Дерматоловый крем) в соответствии со стандартом терапии клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК).

Крем наносили на всю поверхность кожи на протяжении всего периода наблюдения в соответствие с рекомендациями по ведению пациентов с атопическим дерматитом и инструкцией эмомента. Взятие образцов эпидермиса для иммуногистохимического определения уровня филагтрина осуществлялось на 1 и 3 визитах с участков непораженной кожи.

Сопутствующая противовоспалительная терапия: топические кортикостероидные препараты наносились на пораженные участки кожи в соответствии со стадией и выраженностью воспалительного процесса. В исследовании применялся бетаметазона дипропионат 0,05% (мазь или крем), наносимый тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в зависимости от тяжести состояния и клинической необходимости, согласно действующим федеральным клиническим рекомендациям по терапии атопического дерматита (РОДВК). Пациенты, проходящие лечение в условиях стационара, по показаниям, получали системную терапию, фототерапию (УФБ 311-нм).

Содержание визитов:

0 визит – на этапе скрининга проводится первичный врачебный осмотр, установление диагноза, оценка соответствия критериям включения/невключения для участия в исследовании, подписание информированного согласия, рандомизация пациента в группу исследования.

На 1 визите (в течение 3-х дней после скрининга) проводится:

- Заполнение индивидуальной карты пациента
- Проведение лабораторно-диагностических мероприятий: ОАК, БХ крови, коагулограмма (в случае стационарного лечения)

- Проведение оценки степени тяжести атопического дерматита врачом-исследователем по шкалам – IGA, индексу EASI
- Заполнение пациентом опросников – РОЕМ, Elman, ДИКЖ
- Проведение фотографирования зон пораженной кожи до лечения
- Взятие биологического материала методом тейп-стриппинг с последующим ИГХ-исследованием для определения уровня белка филагтрина до лечения
- Подбор и назначение лечения согласно федеральным клиническим рекомендациям РОДВК по нозологии «Атопический дерматит»
- Назначение и выдача пациенту исследуемого косметического средства по схеме производителя (в случае рандомизация в группу исследования)

На этапе динамического наблюдения – 2 визит (14 день):

- Осмотр пациентов исследователем
- Проведение лабораторно-диагностических мероприятий: ОАК, БХ крови, коагулограмма (в случае стационарного лечения, в случае необходимости)
- Регистрация нежелательных явлений (НЯ) / серьезных нежелательных явлений (СНЯ) – если применимо.
- Выдача исследуемого косметического средства пациенту в соответствии со схемой производителя

Контрольный визит – 3 визит (28 день) – завершение участия в исследовании:

- осмотр пациентов исследователем
- фотографирование зон пораженной кожи после лечения,
- сбор данных по шкалам/опросникам (IGA, EASI, РОЕМ, Elman, ДИКЖ),
- оценка комплаентности;
- проведение контрольного ИГХ исследования для определения уровня филагтрина – взятие биоматериала методом тейп-стриппинг, проведение ИГХ исследования;
- регистрация НЯ на основании жалоб пациентов – если применимо.

Характеристика пациентов

Всего в исследование по критериям включения набрано 90 пациентов с диагнозом атопический дерматит.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом: атопический дерматит согласно критериям диагностики АтД Ханифина – Райка [111];
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании

Критерии невключения пациентов в исследование:

- сопутствующие заболевания, которые требуют назначения системных кортикостероидов, цитостатиков, иммуносупрессантов, антиметаболитов, антицитокиновых препаратов в ходе исследования;
- гиперчувствительность к компонентам препаратов;
- беременность или лактация;
- острая психотическая продуктивная симптоматика (психоз, галлюцинации, бред);
- участие в другом клиническом исследовании в последние 30 дней;
- известен факт наличия ВИЧ-инфекции, либо гепатита В, либо гепатита С;
- участие в исследовании топической терапии в настоящее время;
- любое состояние, способное, по мнению исследователя, представлять угрозу для благополучия участника исследования или затруднять выполнение/соблюдение им требований, предъявляемых в ходе исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- недооценка критериев включения/исключения на скрининге;
- развитие нежелательного явления, требующего изменения эмоленга или назначения дополнительной терапии;
- появление у пациента критериев исключения во время проведения исследования;
- нарушение протокола;
- утрата связи с пациентом при наблюдении;
- отзыв информированного согласия

2.2. Методы исследования**2.2.1. Используемые анкеты и опросники****Оценка активности АД в врачом:**

- **Оценка атопического дерматита исследователем (IGA)** – оценка клинического состояния пациента исследователем (Приложение А).
- **Индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema area and severity index – EASI)** – влияние на интенсивность и продолжительность клинических проявлений оценка процента пораженной поверхности тела и степени тяжести ключевых симптомов: эритемы, инфильтрации, папул, отека, эскориаций, лихенификации. Чем выше балл, полученный по указанному индексу, тем более выражены проявления атопического дерматита (Приложение Б).

Исходы, сообщаемые пациентом:

- **Пациент-ориентированная оценка экземы (Patient Oriented Eczema Measure – РОЕМ)** – заполняется пациентом оценка степени тяжести по отзывам пациентов, используется для оценки симптомов АД и нарушений сна. В частности, оценивают частоту ощущений сухости, зуда, шелушения, нарушения сна в течение последней недели. Варианты ответов: 0 = нет дней, 1 = 1–2 дня, 2 = 3–4 дня, 3 = 5–6 дней и 4 = каждый день, количество баллов варьируется от 0 до 28 (Приложение В).

- **Оценка интенсивности зуда по шкале Elman** – оценка влияния зуда по 5 параметрам: продолжительность, степень, направление, степень нарушения трудоспособности и распределение зуда. Баллы по каждому из пяти разделов рассчитываются отдельно, а затем суммируются для получения общего балла по шкале 5D. Оценка по шкале 5D может варьироваться от 5 (отсутствие зуда) до 25 (самый сильный зуд). Баллы по отдельным пунктам (продолжительность, степень и направление) равны значению, указанному под вариантом ответа в опроснике (диапазон 1–5). Раздел нетрудоспособности включает четыре пункта, которые оценивают влияние зуда на повседневную деятельность: сон, досуг/социальная сфера, работа по дому/поручения и работа/школа. Для оценки нетрудоспособности берется наивысший балл по любому из четырех пунктов. Для области распределения количество пораженных частей тела подсчитывается (потенциальная сумма 0–16), и сумма сортируется по пяти категориям: сумма 0–2 = оценка 1, сумма 3–5 = оценка 2, сумма 6–10 = оценка 3, сумма 11–13 = оценка 4 и сумма 14–16 = оценка 5 (Приложение Г).

- **Оценка влияния кожного заболевания на качество жизни (дерматологический индекс качества жизни, ДИКЖ)** состоит из 10 пунктов и включает оценочные показатели от 0 до 3 баллов. Минимальное значение индекса равно 0, максимальное – 30 баллам. Интерпретация индекса: 0-1 балл – заболевание не оказывает влияния на качество жизни пациента, 2-5 балла – оказывает незначительное влияние, 6-10 – умеренное влияние, 11-20 – сильное влияние, 21-30 очень сильное влияние. Среднее время прохождения опросника – 3-5 минут (Приложение Д).

- **Нежелательные явления (НЯ), независимо от степени тяжести и связи с исследуемым косметическим средством**

2.3. Иммуногистохимическое исследование

Протокол переноса клеточного материала с дисков D-Squame® (производство Clinical and Derm LLC, США) на предметное стекло:

1. Диски DSquate с адгезированным эпидермальным материалом фиксировали в 10 % нейтральнобуферном формалине в чашке Петри при комнатной температуре 5 мин (клеточная поверхность – вверх).
2. Затем диски переносили в 15-мл коническую пробирку, заполненную ксилолом, располагая их клеточной стороной внутрь, и инкубировали в водяной бане при 70 °С в течение 10 мин.
3. После охлаждения до комнатной температуры пробирки центрифугировали 5 мин при 300 грг.
4. Супернатант ксилола аккуратно удаляли и добавляли 80 мкл изопропанола для удаления остатков органического растворителя и частичной регидратации осадка.
5. Осадок ресуспендировали.
6. Полученную клеточную суспензию наносили на предметные стекла, равномерно распределяли тонким слоем и высушивали на воздухе перед дальнейшим ИГХ исследованием.

Протокол иммуногистохимического анализа образцов (определение экспрессии филаггрина):

Для ИГХ анализа препараты кератиноцитов поверхностных слоев эпидермиса подвергали антигенной демаскировке кипячением в течение 30 минут в буфере pH 9,0 TRIS-EDTA, инкубировали с 3% перекисью водорода в течение 15 минут, дополнительно блокировали с помощью 1-% козьей сыворотки (Normal Goat Serum 1:500) и инкубировали с первичными кроличьими моноклональными антителами против человеческого филаггрина и детектировали с помощью вторичных козьих поликлональных антител, конъюгированных с хреном (Goat anti-rabbit 1:20 000), для выявления мест прикрепления вторичных ат к первичным, стекла инкубированием в растворе диамибезэтидина в течение 10 минут, с последующим контрокрашиванием гематоксилином.

Оценка результатов иммуногистохимического анализа экспрессии филаггрина:

- Первичная цифровая обработка иммуногистохимически окрашенных образцов проводилась с использованием программного обеспечения ImageJ (НИН, США).
- Для унификации сигнала и устранения цветовых артефактов изображения были приведены к 8-битному формату (Image → Type → 8-bit). Далее выполнялась процедура пороговой сегментации с помощью инструмента Threshold (Image → Adjust → Threshold).
- Ползунки порога фиксировались вручную таким образом, чтобы в маску попадали исключительно участки с коричневым окрашиванием, соответствующим положительной экспрессии филаггрина (FLG).
- Анализ проводился в трех стандартных полях зрения (увеличение ×5), выбранных случайным образом в пределах эпидермального слоя.

- Для каждого поля зрения рассчитывался параметр Area Fraction (%): доля площади положительного окрашивания относительно общей площади поля, при включенной опции «Limit to threshold» (Analyze → Set Measurements).
- Полученные значения усреднялись, и на их основании осуществлялось полуколичественное ранжирование экспрессии FLG.

Оценка экспрессии филагрина проводилась в баллах по следующей шкале:

- 0 баллов (отсутствует): FLG area fraction < 0,1 %
- 1 балл (низкая экспрессия): FLG area fraction от 0,1 % до 0,5 %
- 2 балла (умеренная экспрессия): FLG area fraction от 0,5 % до 1,0 %
- 3 балла (высокая экспрессия): FLG area fraction > 1,0 %

Полученные значения использовались для дальнейшего статистического сравнения групп до и после интервенционного воздействия.

2.4. Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью специализированных программных обеспечений Python 3.11 (пакеты pandas, numpy, scipy, statsmodels, pingouin) и программе StatTech 4.8.11 (StatTech LLC; RRID:SCR_023071). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова (при $n \geq 50$). При нормальном распределении данные описывали как $M \pm SD$ с указанием 95% доверительного интервала (ДИ); при отклонении от нормальности – как $Me [Q1; Q3]$. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Межгрупповые сравнения на исходном визите для непрерывных показателей проводили с использованием критерия Манна–Уитни или t-критерия Стьюдента для независимых выборок, для категориальных – критерия χ^2 Пирсона либо точного критерия Фишера. Первичный анализ выполняли по принципу available-case (анализ по доступным наблюдениям) на 4-й неделе, без импутации пропусков. Величины эффекта, где применимо, представляли как частичную η^2 (эта-квадрат) с 95% ДИ. Анализ экспрессии FLG выполняли в заранее определенной подвыборке из 60 последовательно включенных участников, для которых была доступна иммуногистохимическая оценка; сопоставимость этой подвыборки с общей выборкой исследования оценивали для контроля потенциальной систематической ошибки отбора.

StatTech 4.8.11 © ООО “Статтех”, Россия, 2025. Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020. Включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022). RRID:SCR_023071

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование, проведенное в соответствии с протоколом, было включено 90 пациентов (38 мужчин и 52 женщины), страдающих атопическим дерматитом. Медиана возраста участников составила 29,0 лет, при этом нижний и верхний квартили возраста составляли от 22,25 до 39,75 лет, а возрастной диапазон всех участников был от 18 до 73 лет. При распределении по половой принадлежности среди пациентов с атопическим дерматитом доля женщин составила 57,8% (52/90), тогда как доля мужчин – 42,2% (38/90).

По результатам проведенных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмма) у пациентов, проходивших стационарное лечение, не было выявлено патологических изменений, которые могли бы послужить основанием для исключения из исследования. Все пациенты полностью соответствовали критериям включения и не имели лабораторных критериев исключения.

В ходе проведения исследования из основной группы досрочно выбыли 10 пациентов:

- **1 пациент** – развитие острого респираторного вирусного заболевания (ОРВИ), с последующей потерей связи;
- **3 пациента** – досрочный выход по причине возникновения нежелательных реакций (контактный дерматит) после применения косметического средства;
- **5 пациентов** – в связи с неявкой на последующие запланированные визиты и невозможностью дальнейшего наблюдения.
- **1 пациент** – развитие острого психоза, проявившегося в ходе исследования и не связанного с применением косметического средства. Следует отметить, что на этапе скрининга у данного пациента признаки психических нарушений отсутствовали, и пациент соответствовал критериям включения.

Оставшиеся 80 пациентов (50 из основной группы и 30 из контрольной) завершили исследование в полном объеме (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов, включенных в исследование, в зависимости от статуса участия

Популяция пациентов	Количество пациентов (n)
Выбыли на этапе Скрининга	n = 0
Выбыли досрочно	n = 10
Завершили исследование	n = 80
Основная группа	n = 50
Группа контроля	n = 30

При оценке степени тяжести заболевания были получены следующие результаты: в общей выборке преобладало среднетяжелое/тяжелое течение по IGA у 70 из 90 пациентов (77,8%) при медиане EASI 13,30 [7,90–24,40]. Показатели выраженности клинических симптомов и влияния на качество жизни соответствовали клинически значимому нарушению (РОЕМ Ме 18 [11–23]; ДИКЖ Ме 16 [9–24]). Частота atopических коморбидностей была высокой (семейная атопия 76,7%; пищевая аллергия 60,0%; поллиноз/ринит 56,7%) (Таблица 5-7). Характерные клинические проявления atopического дерматита различной степени тяжести у включенных пациентов представлены на Рисунках 8 – 9.

Таблица 5 – Описательная статистика количественных переменных

Показатели	M ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
возраст, Ме (полных лет)	29,00	22,25 – 39,75	90	18,00	73,00
EASI, Ме	13,30	7,90 – 24,40	90	1,20	55,00
РОЕМ, Ме	18,00	11,00 – 23,00	90	2,00	28,00
ELMAN, M ± SD	23,58 ± 9,22	21,64 – 25,53	90	5,00	45,00
ДИКЖ, Ме	16,00	9,00 – 24,00	90	2,00	30,00

Таблица 6 – Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женщины	52	57,8	46,9 – 68,1
	Мужчины	38	42,2	31,9 – 53,1

Продолжение Таблицы 6

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
IGA	Практически чистая кожа	5	5,6	1,8 – 12,5
	Легкая степень тяжести	15	16,7	9,6 – 26,0
	Средняя степень тяжести	36	40,0	29,8 – 50,9
	Тяжелая степень тяжести	34	37,8	27,8 – 48,6
Длительность заболевания	С детства	47	52,2	41,4 – 62,9
	Начало во взрослом возрасте	43	47,8	37,1 – 58,6
Бронхиальная астма	Нет	78	86,7	77,9 – 92,9
	Есть	12	13,3	7,1 – 22,1
Поллиноз, ринит	Нет	39	43,3	32,9 – 54,2
	Есть	51	56,7	45,8 – 67,1
Пищевая аллергия	нет	36	40,0	29,8 – 50,9
	есть	54	60,0	49,1 – 70,2
Атопия в семейном анамнезе	нет	21	23,3	15,1 – 33,4
	есть	69	76,7	66,6 – 84,9
Диатез в детстве	нет	44	48,9	38,2 – 59,7
	был	46	51,1	40,3 – 61,8

Таблица 7 – Описательная статистика категориальных переменных

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Шкала IGA	Практически чистая кожа/легкое течение	20	22,2	14,1 – 32,2
	Среднетяжелое/тяжелое течение	70	77,8	67,8 – 85,9



Рисунок 8 – Клинические проявления атопического дерматита различной степени тяжести у пациентов, включенных в исследование

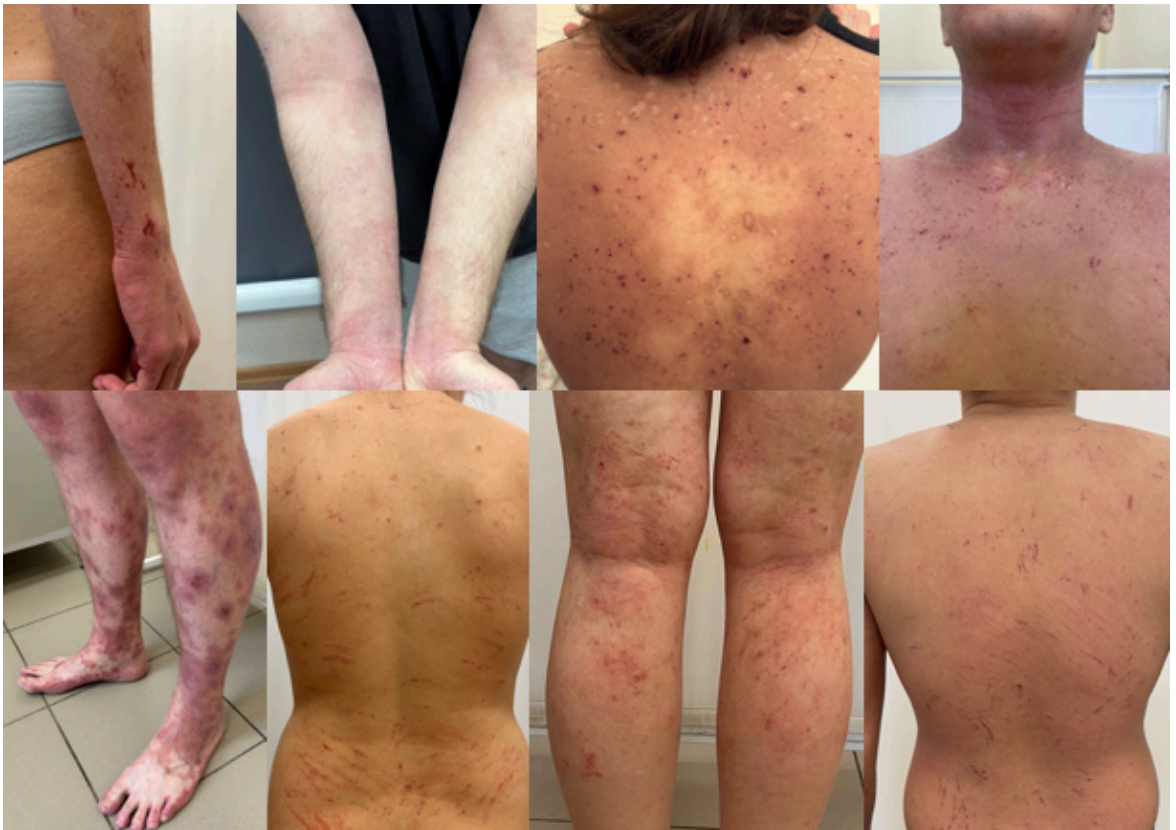


Рисунок 9 – Клинические проявления – часть 2

3.2. Уровень экспрессии белка филагрина в эпидермальных кератиноцитах у пациентов с атопическим дерматитом различных фенотипов по данным тейп-стриппинга и иммуногистохимического исследования

В литературных данных встречается разнообразие клинических фенотипов при атопическом дерматите: в частности, выделяют фенотипы по степени тяжести, а также фенотипы по возрасту манифестации заболевания. В нашем исследовании мы ранжировали пациентов по обоим признакам, а также проанализировали степень выраженности атопических коморбидностей в каждой подгруппе.

На уровне включения пациентов в исследование группы распределились следующим образом (IGA): 5 (5,6%) практически чистая кожа, 15 (16,7%) легкая степень тяжести, 36 (40,0%) средняя степень тяжести, 34 (37,8%) тяжелая степень тяжести; $n=90$. Пол по степеням тяжести был сопоставим. Возрастная характеристика указывала на различия между подгруппами: при средней и тяжелой степени медианный возраст составил 29,00 [23,00; 40,50] и 29,50 [21,25; 34,50] года; при легком течении пациенты были старше ($38,87 \pm 16,71$ года), тогда как при практически чистой коже – моложе ($23,60 \pm 4,34$ года).

При анализе возраста манифестации была выявлена зависимость от степени тяжести: детский дебют зафиксирован у 47/90 (52,2%) пациентов, из них 30/90 (33,3%) относились к тяжелой и 14/90 (15,6%) – к средней степени. Взрослый дебют отмечен у 42/90 (46,7%) и чаще ассоциировался со средней (22/90; 24,4%) и легкой (13/90; 14,4%) степенями; при тяжелой степени встречался редко (4/90; 4,4%).

Показатели эпидермального барьера демонстрировали согласованную с клиникой картину. Медианный уровень филагрина составил 0,499% [0,339; 1,038] при средней и 0,171% [0,107; 0,254] при тяжелой степени (приблизительно трехкратное снижение в тяжелой подгруппе). Значения при IGA-1 и IGA-2 были выше: 0,415% [0,372; 0,458] и 0,433% [0,191; 0,618] соответственно. Среди отдельных атопических коморбидных состояний аллергический ринит/поллиноз регистрировался у 51/90 (56,7%); основная доля также приходилась на IGA-3/4 – 39/90 (43,3%; 16/90 и 23/90). Пищевая аллергия встречалась у 54/90 (60,0%), причем преобладали пациенты со средней и тяжелой степенью – 49/90 (54,4%; 21/90 и 28/90). Бронхиальная астма была менее частой – 12/90 (13,3%), однако 9/12 (75,0%) случаев приходились на IGA-3/4 (5/90 и 4/90). Семейный анамнез по атопии отмечен у 69/90 (76,7%), преимущественно в подгруппах средней (28/90; 31,1%) и тяжелой (25/90; 27,8%) степени. «Диатез в детстве» отмечали 46/90 (51,1%); каждый третий пациент всей когорты сочетал тяжелое течение с такими указаниями (30/90; 33,3%), еще 13/90 (14,4%) относились к группе средней тяжести. В совокупности данные свидетельствуют о клинико-фенотипическом

спектре различий: подгруппы IGA-3/4 (70/90; 77,8%) не только количественно преобладают, но и характеризуются более частым детским дебютом, повышенной частотой атопических коморбидностей (прежде всего ринита/поллиноза и пищевой аллергии), указаниями на ранние атопические проявления и минимальными уровнями филагтрина. Полученная конфигурация признаков задает основу для персонализированных стратегий ведения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (Таблица 8).

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациентов по степени тяжести

Степень тяжести	Практически чистая кожа (IGA 1)	Легкая степень тяжести (IGA 2)	Средняя степень тяжести (IGA 3)	Тяжелая степень тяжести (IGA 4)
Пациенты, n (%)	5	15	36	34
Пол, n (%)				
Женский	3 (60,0%)	10 (66,7%)	22 (61,1%)	17 (50,0%)
Мужской	2 (40,0%)	5 (33,3%)	14 (38,9%)	17 (50,0%)
Манифестация АтД n (%)				
В детском возрасте	2 (4,3%)	1 (2,1%)	14 (29,8%)	30 (63,8%)
Во взрослом возрасте	3 (7,1%)	13 (31%)	22 (52,4%)	4 (9,5%)
Возраст, медиана (Q1-Q3)	23,60 (4,34)	38,87 (16,71)	29,00 [23,00; 40,50]	29,50 [21,25; 34,50]
Атопические коморбидности, n (%)				
Ринит, поллиноз	4 (7,8)	8 (15,7)	16 (31,4)	23 (45,1)
Бронхиальная астма	1 (8,3)	2 (16,7)	5 (41,7)	4 (33,3)
Пищевая аллергия	2 (3,7)	3 (5,6)	21 (38,9)	28 (51,9)
Семейный атопический анамнез	3 (4,3)	13 (18,8)	28 (40,6)	25 (36,2)

3.3. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня филагтрина и степени тяжести клинических проявлений у пациентов с атопическим дерматитом

Одной из задач исследования было оценить наличие корреляционных связей между уровнем экспрессии белка филагтрина ФЛГ в эпидермальных кератиноцитах и степенью тяжести клинических проявлений у пациентов с атопическим дерматитом. Для этого был проведен анализ уровня ФЛГ в зависимости от шкалы IGA (Таблица 9).

Таблица 9 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от шкалы IGA

Показатель	Категории	ФЛГ (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Индекс IGA	Практически чистая кожа	0,415	0,372 – 0,458	2	0,001* p тяжелая степень тяжести – Средняя степень тяжести < 0,001
	Легкая степень тяжести	0,433	0,191 – 0,618	8	
	Средняя степень тяжести	0,499	0,339 – 1,038	18	
	Тяжелая степень тяжести	0,171	0,107 – 0,254	22	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При сопоставлении уровня ФЛГ в зависимости от индекса IGA выявлены статистически значимые различия (p = 0,001; критерий Краскела-Уоллиса). Важно подчеркнуть, что более тяжелая клиническая картина соответствовала более низким значениям исходного ФЛГ. Полученная направленность эффекта согласуется с представлениями о роли дефицита филаггрина как маркера барьерной недостаточности, потенциально усиливающей выраженность воспалительного процесса при АтД (Рисунок 10).

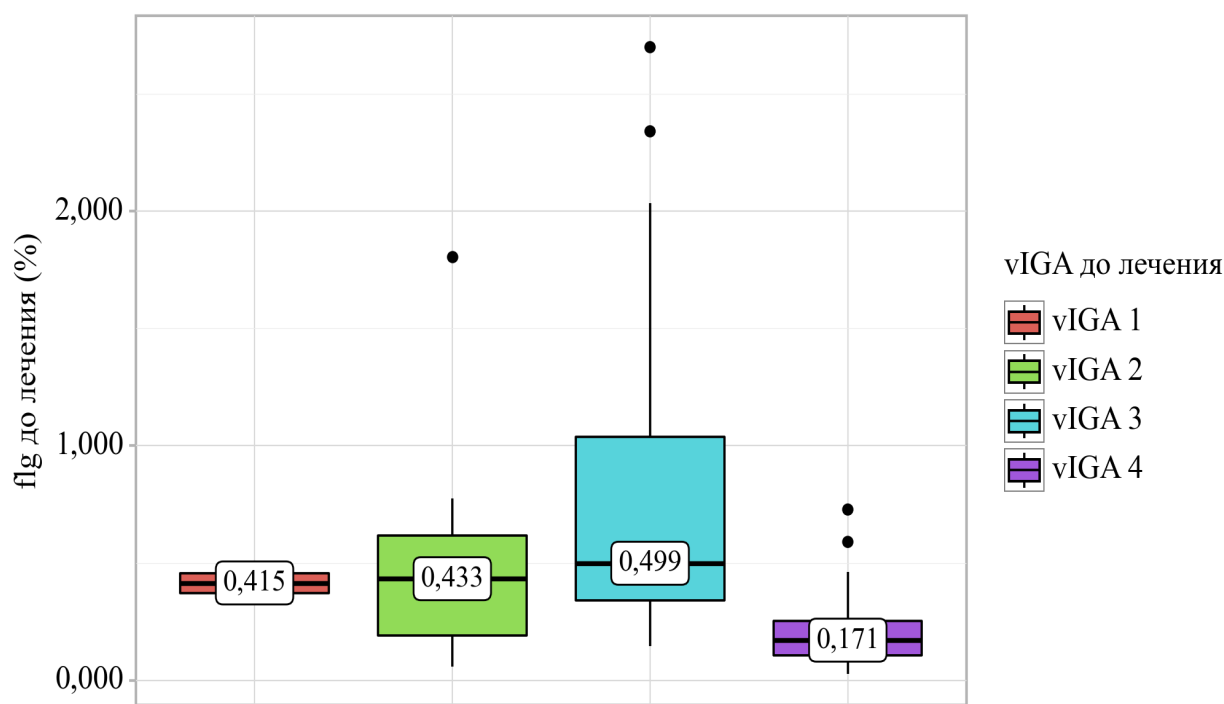


Рисунок 10 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от шкалы IGA

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня ФЛГ до лечения и шкалы EASI до лечения (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФЛГ и шкалы EASI

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЛГ – EASI	-0,494	Умеренная	< 0,001*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При оценке связи шкалы EASI и уровня ФЛГ была установлена умеренной тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость шкалы EASI от уровня ФЛГ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Шкала EASI до лечения}} = -6,692 \times X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 22,511$$

При увеличении ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать уменьшение шкалы EASI до лечения на 6,692. Полученная модель объясняет 8,2% наблюдаемой дисперсии шкалы EASI до лечения, что подчеркивает многофакторность патогенеза АД и наличие значимого вклада иных детерминант, помимо барьерного компонента (Рисунок 11).

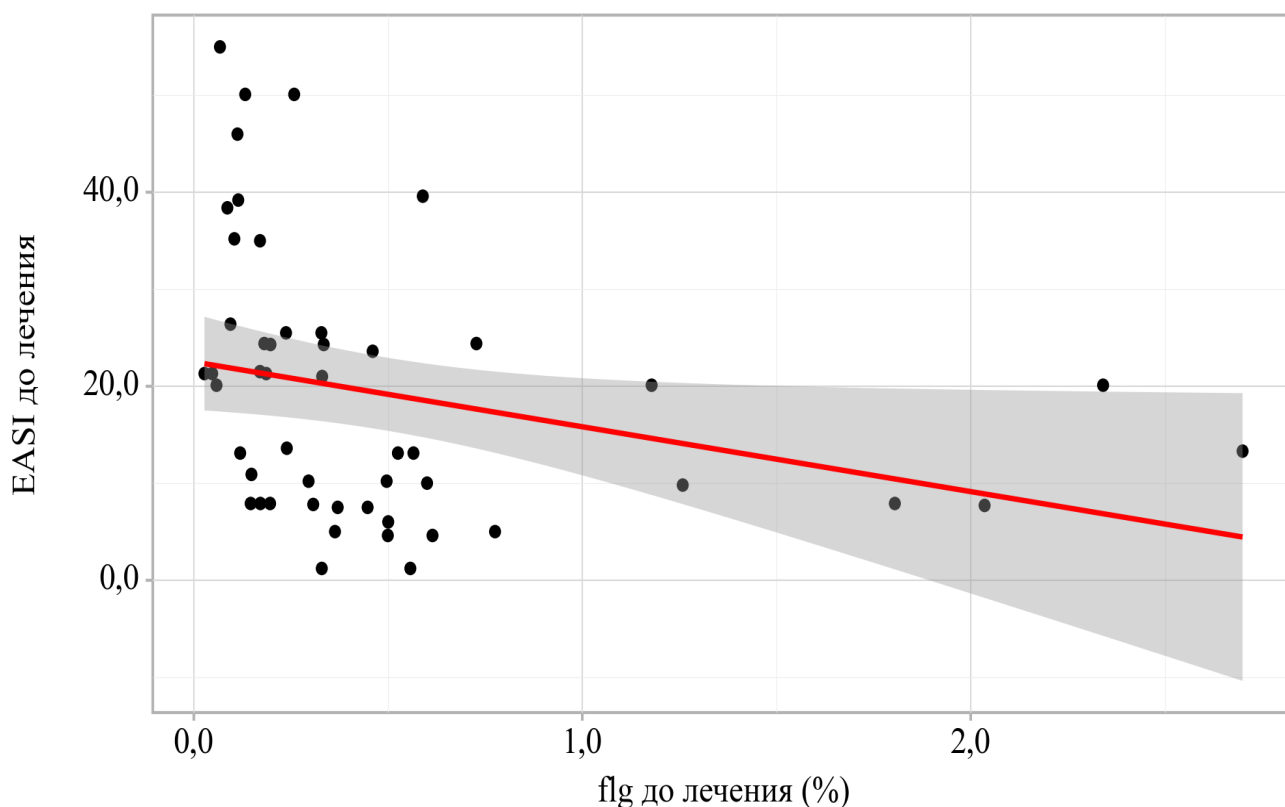


Рисунок 11 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость шкалы EASI от уровня ФЛГ

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи уровня ФЛГ до лечения и опросника РОЕМ до лечения (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФЛГ и опросника РОЕМ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЛГ – РОЕМ	-0,239	Слабая	0,095

При оценке связи РОЕМ до лечения и ФЛГ до лечения была установлена слабой тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость РОЕМ до лечения от ФЛГ до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}} = -0,417 \times X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 16,686$$

Однако, объясняющая способность модели была крайне низкой: при увеличении ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать уменьшение опросника РОЕМ до лечения на 0,417. Полученная модель объясняет 0,1% наблюдаемой дисперсии РОЕМ. Субъективная симптомная нагрузка отражает не только тяжесть кожного процесса, но и индивидуальные особенности восприятия симптомов, сопутствующие состояния и психоэмоциональные факторы. Следовательно, РОЕМ может быть менее чувствительным к вариациям ФЛГ по сравнению с другими шкалами.

При анализе ФЛГ до лечения и опросника ELMAN до лечения получена обратная связь умеренной тесноты (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФЛГ и опросника ELMAN

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЛГ – ELMAN	-0,325	Умеренная	0,021*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Наблюдаемая зависимость опросника ELMAN до лечения от уровня ФЛГ до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Опросник ELMAN до лечения}} = -2,485 \times X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 25,404$$

При увеличении ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать уменьшение опросника ELMAN до лечения на 2,485. Модель объясняла 2,3% дисперсии ELMAN, что указывает на наличие

статистически значимой, но умеренной по величине ассоциации (Рисунок 12). Практически это может означать, что барьерные нарушения, отражаемые низким ФЛГ, сопряжены с большей выраженностью зуда/симптомов, однако данный эффект реализуется на фоне ряда дополнительных модифицирующих факторов.

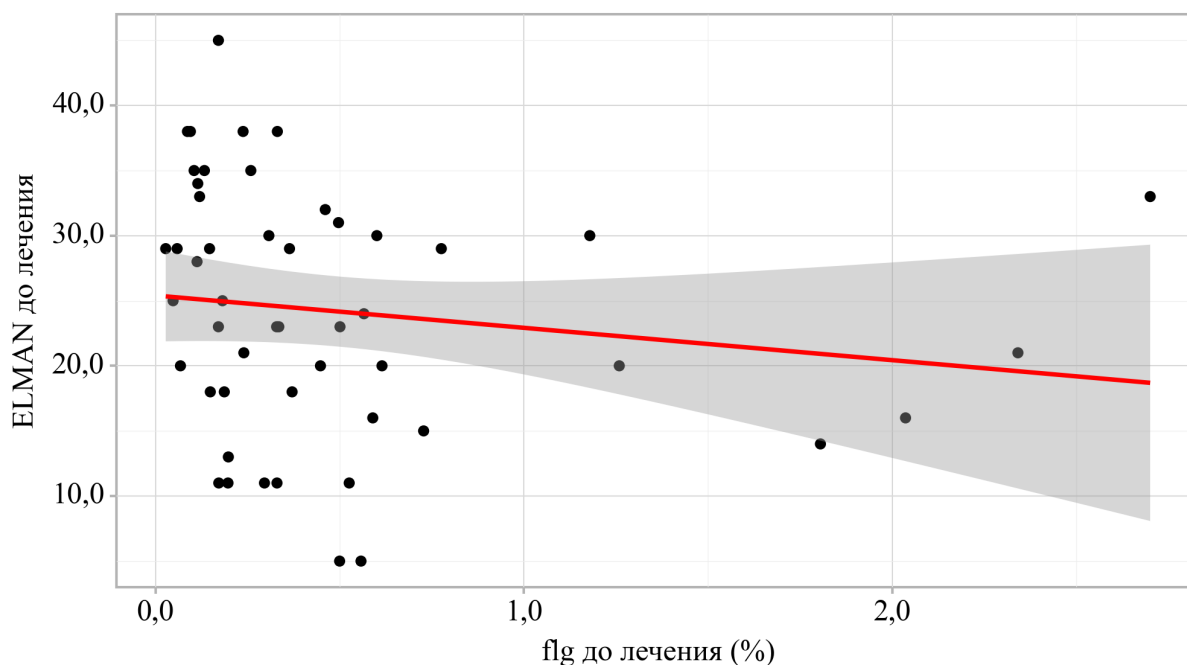


Рисунок 12 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость опросника ELMAN от уровня ФЛГ

При оценке взаимосвязи ФЛГ до лечения и ДИКЖ до лечения установлена умеренная обратная связь (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня ФЛГ и опросника ДИКЖ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФЛГ – ДИКЖ	-0,332	Умеренная	0,019*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Наблюдаемая зависимость опросника ДИКЖ до лечения от уровня ФЛГ до лечения описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{Опросник ДИКЖ до лечения}} = -2,762 \times X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 17,581$

При увеличении уровня ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать уменьшение опросника ДИКЖ до лечения на 2,762. Полученная модель объясняет 3,7% наблюдаемой дисперсии опросника ДИКЖ до лечения (Рисунок 13).

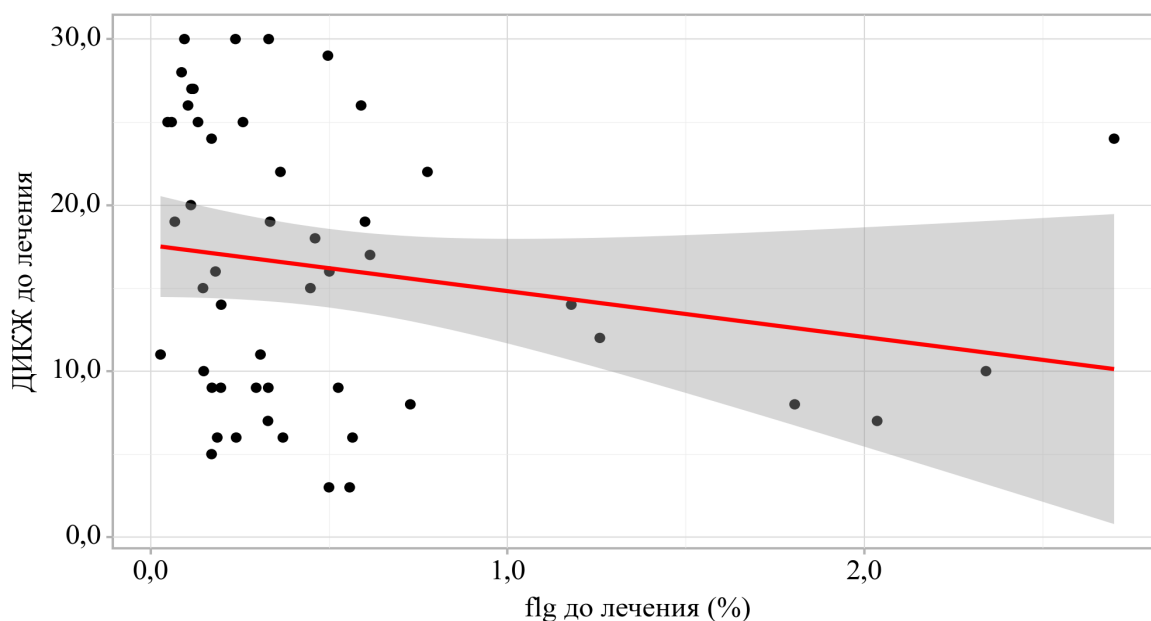


Рисунок 13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость опросника ДИКЖ от уровня ФЛГ

В совокупности результаты показывают, что исходный уровень ФЛГ наиболее последовательно отражает клиническую тяжесть (IGA, EASI) и в меньшей степени связан с пациент-ориентированными исходами (ELMAN, ДИКЖ). Для РОЕМ на исходе статистически убедительных подтверждений связи не получено, несмотря на однонаправленную тенденцию.

С целью уточнения фенотипических характеристик, которые могут влиять на тяжесть течения заболевания дополнительно оценивалось влияние длительности/раннего дебюта и атопических коморбидностей на исходные показатели ФЛГ и клинические шкалы.

При анализе ФЛГ до лечения в зависимости от длительности заболевания статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,192$; U-критерий Манна–Уитни) (Таблица 14).

Таблица 14 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	ФЛГ (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность заболевания	С детства	0,249	0,130 – 0,498	32	0,192
	Начало во взрослом возрасте	0,351	0,178 – 0,611	18	

При этом по шкале IGA установлены существенные различия распределения категорий тяжести ($p < 0,001$; χ^2 Пирсона) (Таблица 15. Рисунок 14), а также выявлены значимые различия по EASI ($p < 0,001$) (Таблица 16. Рисунок 15).

Таблица 15 – Анализ шкалы IGA в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	Длительность заболевания		p
		С детства	Начало во взрослом возрасте	
IGA	Практически чистая кожа	2 (4,3)	3 (7,0)	< 0,001*
	Легкая степень тяжести	1 (2,1)	14 (32,6)	
	Средняя степень тяжести	14 (29,8)	22 (51,2)	
	Тяжелая степень тяжести	30 (63,8)	4 (9,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

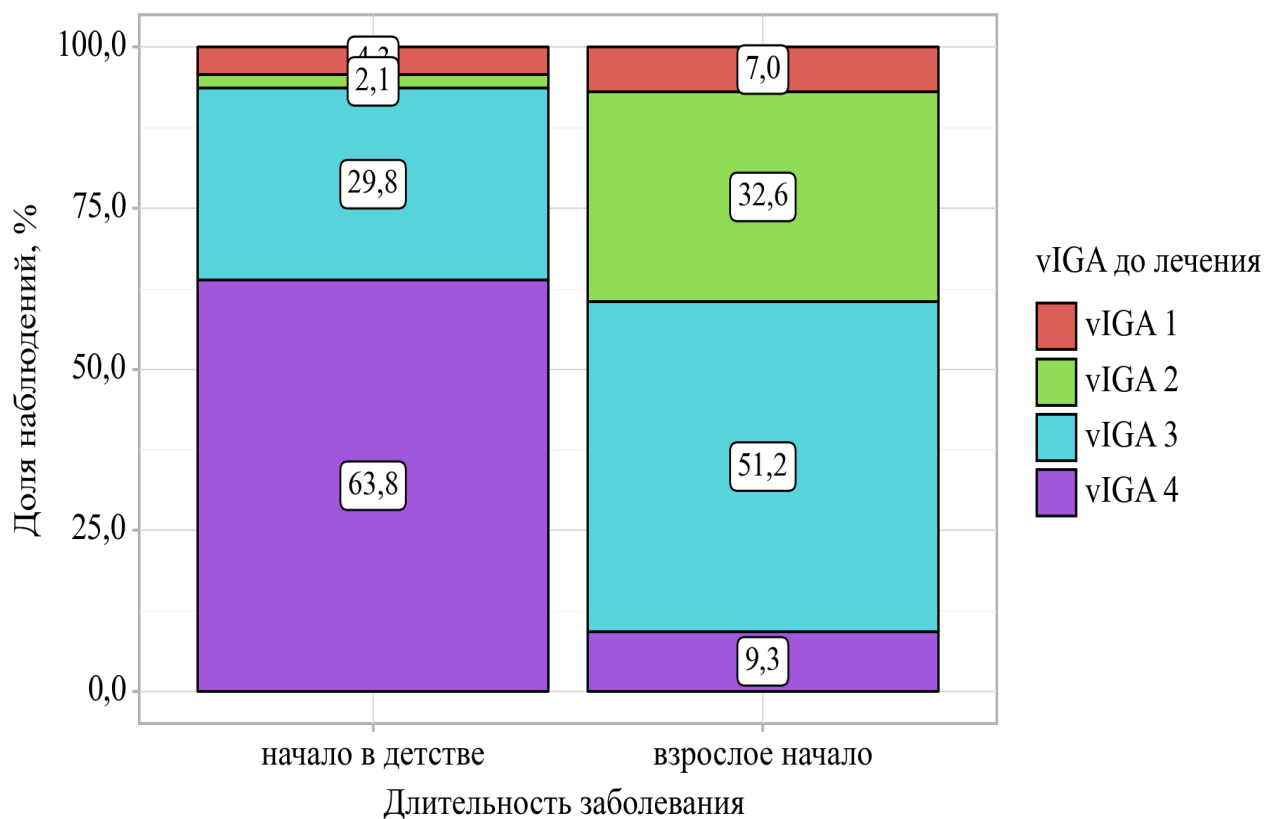


Рисунок 14 – Анализ шкалы IGA в зависимости от длительности заболевания

Таблица 16 – Анализ шкалы EASI в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	Шкала EASI до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность заболевания	С детства	24,30	13,10 – 35,10	47	< 0,001*
	Начало во взрослом возрасте	9,40	7,12 – 13,30	42	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

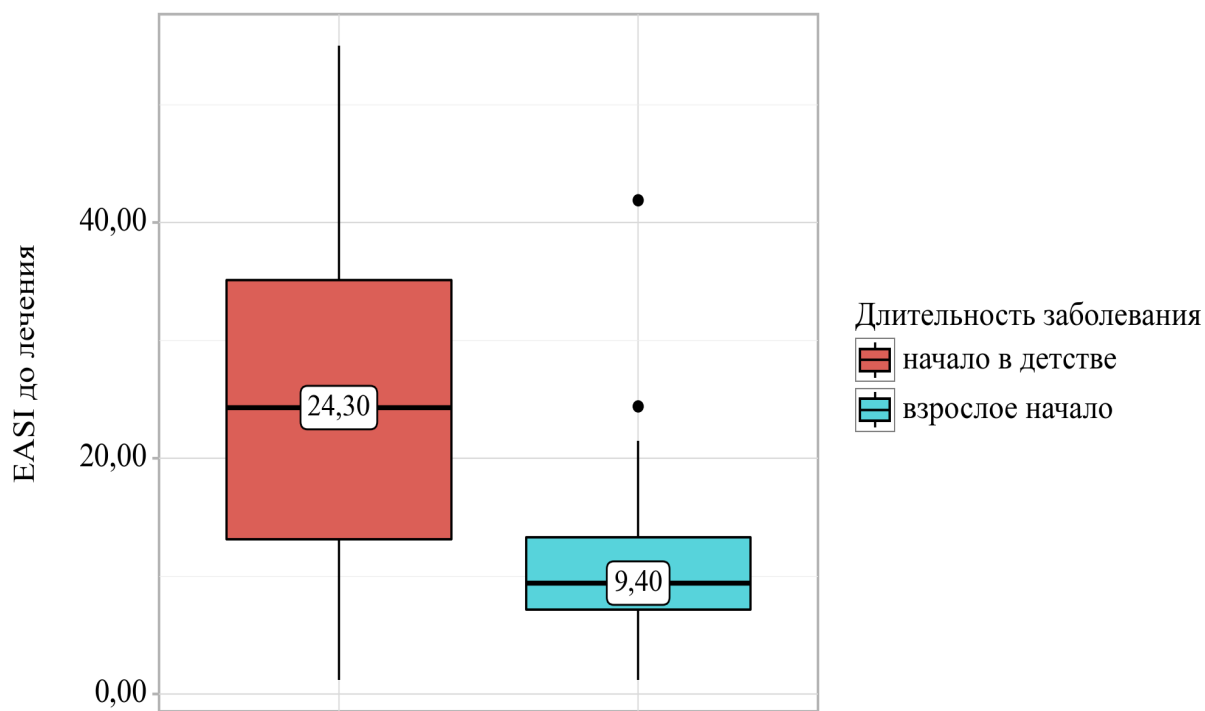


Рисунок 15 – Анализ шкалы EASI в зависимости от длительности заболевания

Показатели симптомной нагрузки также были выше при раннем дебюте: РОЕМ (p = 0,030) (Таблица 17. Рисунок 16) и ELMAN (p = 0,024) (Таблица 18. Рисунок 17). Для ДИКЖ отмечалась лишь тенденция без достижения статистической значимости (p = 0,067) (Таблица 19).

Таблица 17 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	Опросник РОЕМ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность заболевания	С детства	19,00	12,00 – 24,00	47	0,030*
	Начало во взрослом возрасте	17,00	8,50 – 19,00	42	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

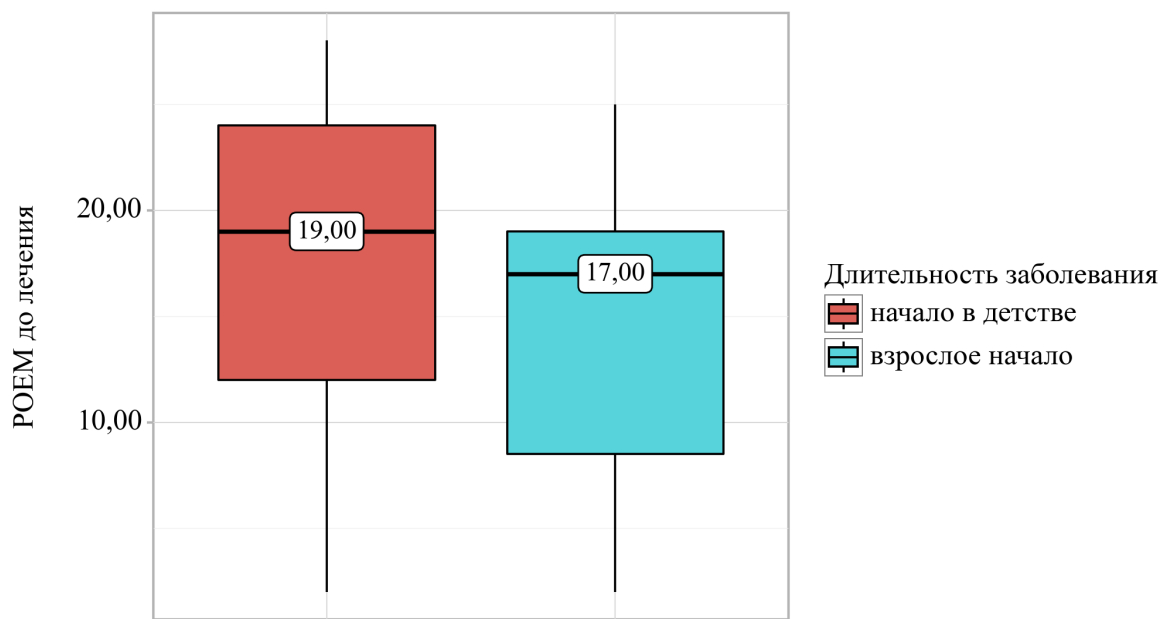


Рисунок 16 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от длительности заболевания

Таблица 18 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	Опросник ELMAN до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность заболевания	С детства	26,00	20,00 – 33,50	47	0,024 *
	Начало во взрослом возрасте	24,00	14,50 – 28,75	42	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

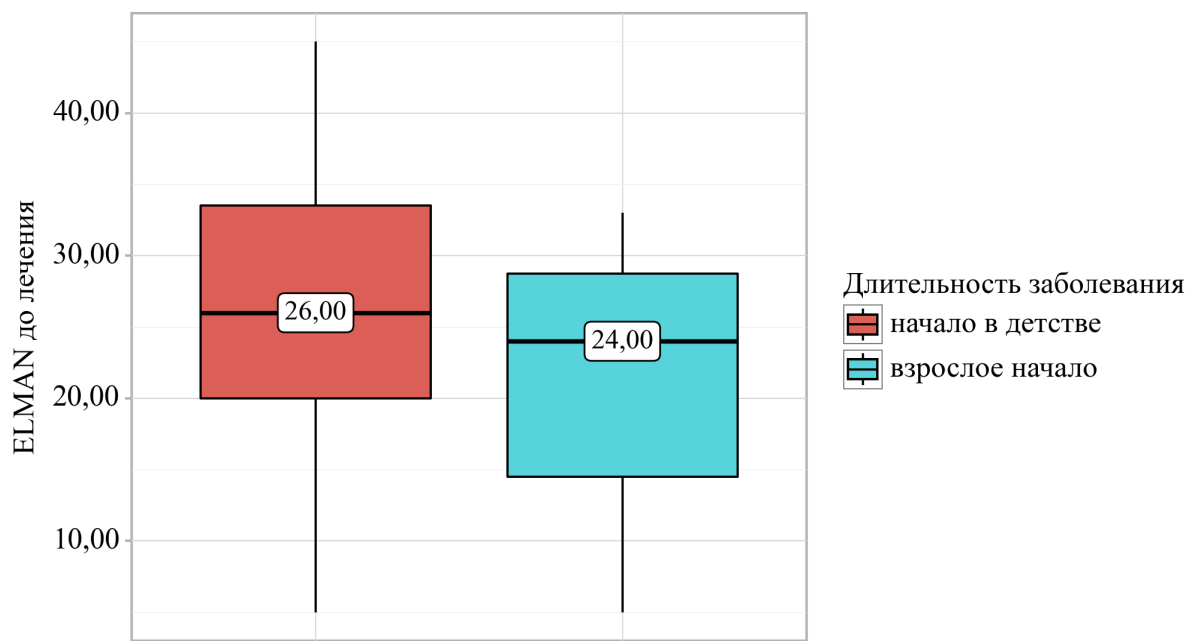


Рисунок 17 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от длительности заболевания

Таблица 19 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Категории	Опросник ДИКЖ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Длительность заболевания	С детства	18,00	10,50 – 26,00	47	0,067
	Начало во взрослом возрасте	14,50	9,00 – 19,00	42	

FLG (до): $p = 0,192$ – различий нет (критерий Манна–Уитни). IGA: χ^2 , $p < 0,001$ – при раннем дебюте существенный сдвиг к более тяжелым категориям. EASI: $p < 0,001$ – при раннем дебюте медиана значительно выше (24,3 vs 9,4). РОЕМ: $p = 0,030$ – выше при раннем дебюте. ELMAN: $p = 0,024$ – выше при раннем дебюте. ДИКЖ: $p = 0,067$ – тенденция, но статистически незначимо.

Таким образом, ранний дебют выступает маркером более тяжелого и клинически выраженного течения по объективным и субъективным шкалам, однако различия по исходному ФЛГ не достигли значимости. Это может отражать выраженную межиндивидуальную вариабельность ФЛГ и участие альтернативных патогенетических механизмов, определяющих фенотип тяжести у пациентов с ранним дебютом.

Наличие поллиноза/ринита было ассоциировано с более низким исходным уровнем ФЛГ ($p = 0,031$; U-критерий Манна–Уитни) (Таблица 20. Рисунок 18).

Таблица 20 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	ФЛГ до лечения (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	0,434	0,254 – 0,593	20	0,031*
	Наличие поллиноза и ринита	0,192	0,116 – 0,458	30	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

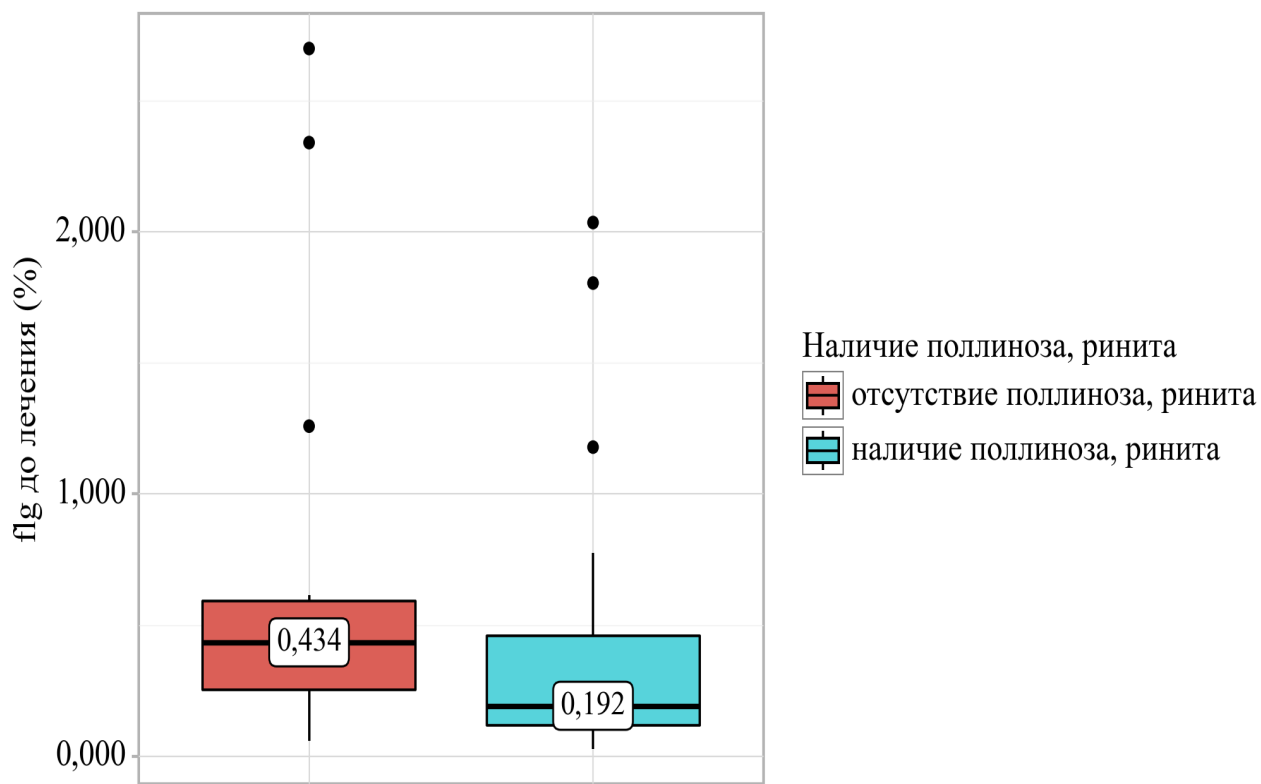


Рисунок 18 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

В то же время по клиническим шкалам EASI, РОЕМ, ELMAN и ДИКЖ статистически значимых различий не получено ($p = 0,531; 0,690; 0,392; 0,513$ соответственно) (Таблицы 21–24).

Таблица 21 – Анализ шкалы EASI в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	Шкала EASI до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	13,10	8,18 – 24,27	38	0,531
	Наличие поллиноза и ринита	16,90	7,60 – 25,50	51	

Таблица 22 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	Опросник РОЕМ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	17,50	12,00 – 20,75	38	0,690
	Наличие поллиноза и ринита	19,00	11,00 – 24,00	51	

Таблица 23 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	Опросник ELMAN до лечения			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	22,66 ± 7,23	20,28 – 25,03	38	0,392
	Наличие поллиноза и ринита	24,27 ± 10,48	21,33 – 27,22	51	

Таблица 24 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	Опросник ДИКЖ до лечения			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	15,50 ± 7,04	13,18 – 17,82	38	0,513
	Наличие поллиноза и ринита	16,61 ± 8,85	14,12 – 19,10	51	

FLG (до): $p=0,031$ – ниже при наличии поллиноза/ринита (медианы 0,192 vs 0,434).

EASI, РОЕМ, ELMAN, ДИКЖ: различий нет ($p = 0,39-0,69$). Наличие поллиноза/ринита связано с более низким уровнем ФЛГ, но не дает явных различий по клиническим шкалам на исходе. При наличии пищевой аллергии различий по ФЛГ не выявлено ($p = 0,208$; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 25), однако по показателям клинической тяжести и пациент-ориентированным исходам отмечены статистически значимые различия: распределение IGA ($p < 0,001$; χ^2 Пирсона) (Таблица 26. Рисунок 19), EASI ($p < 0,001$) (Таблица 27. Рисунок 20), РОЕМ ($p = 0,003$) (Таблица 28. Рисунок 21), ELMAN ($p < 0,001$) (Таблица 29. Рисунок 22), ДИКЖ ($p = 0,004$) (Таблица 30. Рисунок 23). Таким образом, пищевая аллергия в нашей выборке выступала сильным фенотипическим маркером более тяжелого течения и худшего качества жизни.

Таблица 25 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	ФЛГ (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	0,335	0,218 – 0,562	19	0,208
	есть	0,238	0,127 – 0,514	31	

Таблица 26 – Анализ шкалы IGA в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	Наличие пищевой аллергии		p
		нет	есть	
IGA	Практически чистая кожа	3 (8,3)	2 (3,7)	< 0,001*
	Легкая степень тяжести	12 (33,3)	3 (5,6)	
	Средняя степень тяжести	15 (41,7)	21 (38,9)	
	Тяжелая степень тяжести	6 (16,7)	28 (51,9)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

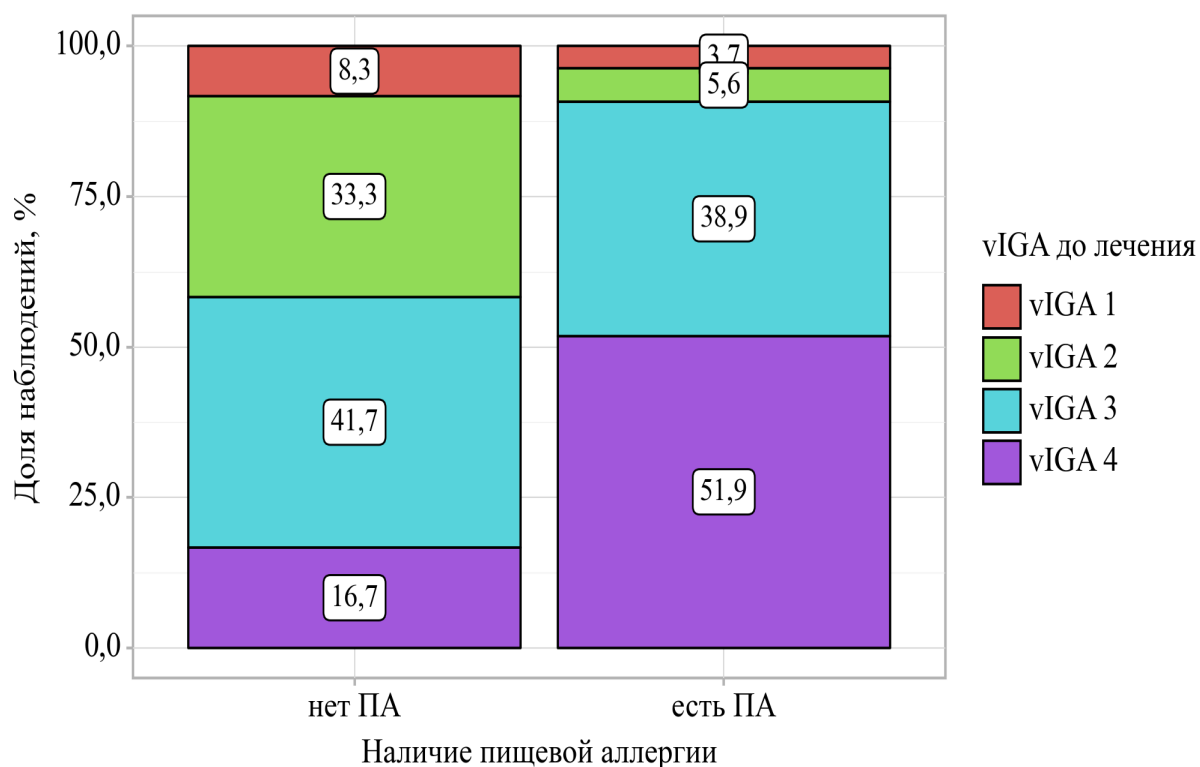


Рисунок 19 – Анализ шкалы IGA в зависимости от наличия пищевой аллергии

Таблица 27 – Анализ шкалы EASI в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	Шкала EASI до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	9,80	7,60 – 15,25	35	< 0,001*
	есть	21,30	10,38 – 29,85	54	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

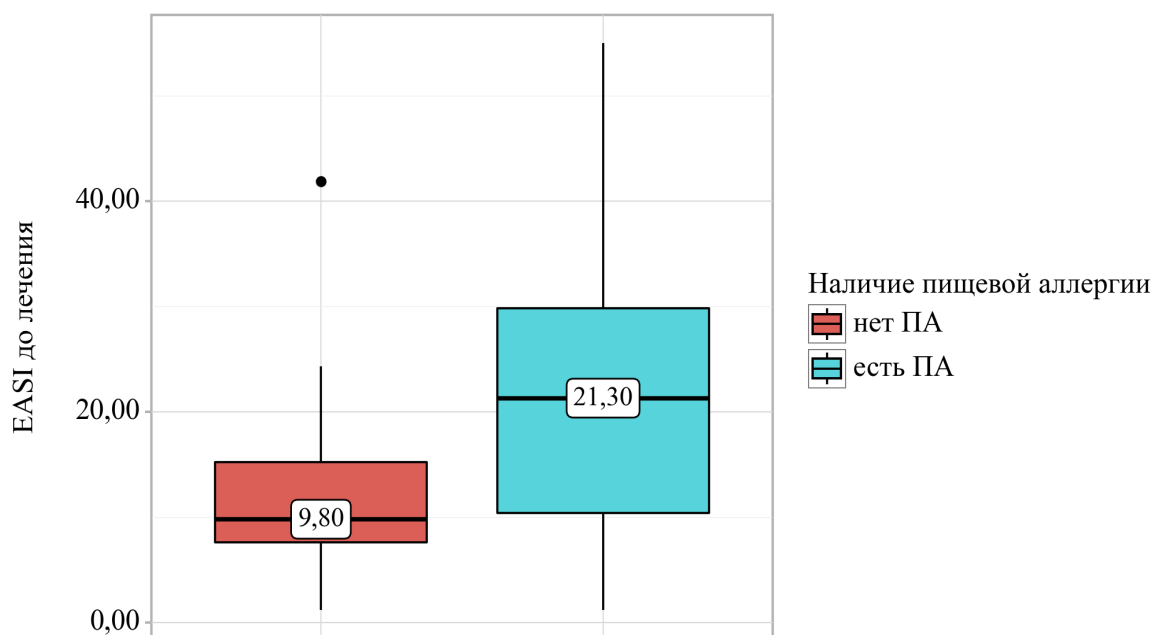


Рисунок 20 – Анализ шкалы EASI в зависимости от наличия пищевой аллергии

Таблица 28 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	Опросник РОЕМ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	15,00	8,00 – 19,00	35	0,003*
	есть	19,00	12,00 – 24,00	54	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

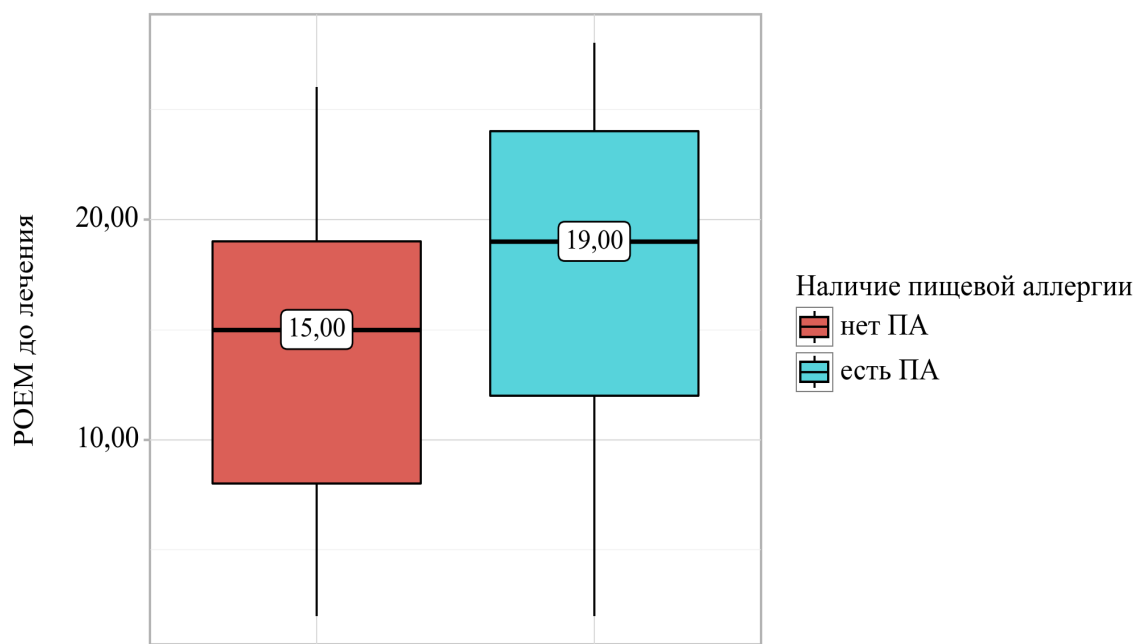


Рисунок 21 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Таблица 29 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	Опросник ELMAN до лечения			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	19,46 ± 8,15	16,66 – 22,26	35	< 0,001*
	есть	26,26 ± 8,95	23,82 – 28,70	54	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

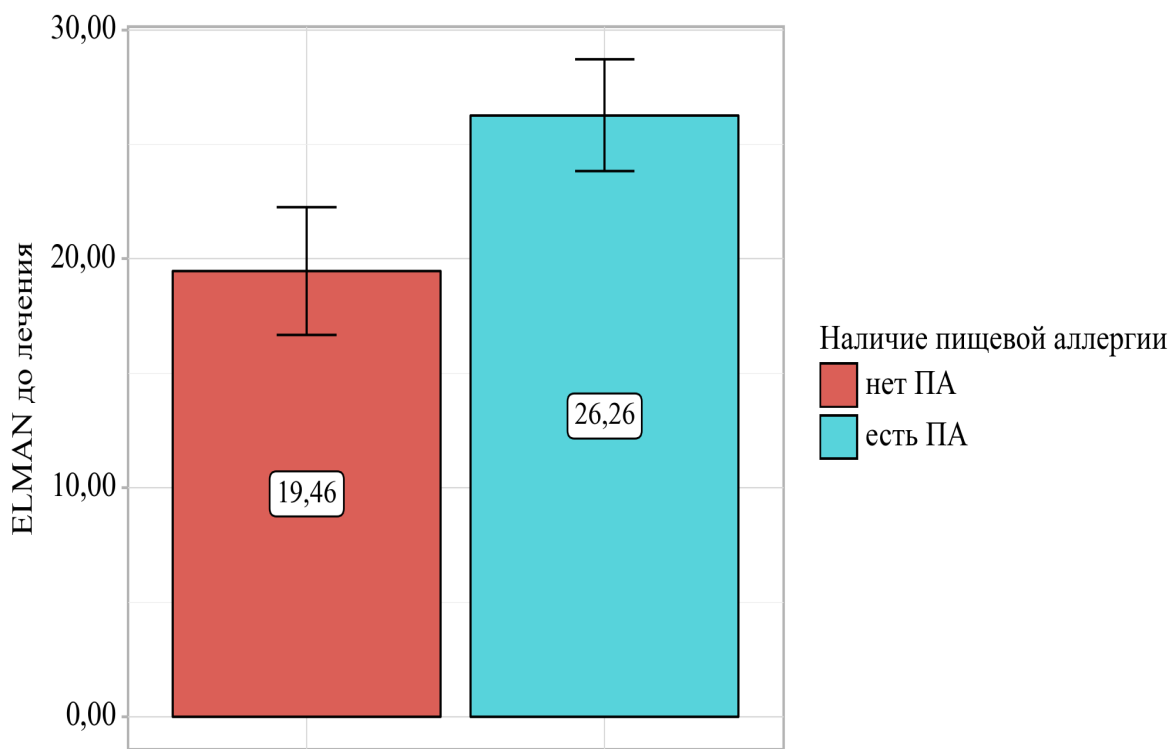


Рисунок 22 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от наличия пищевой аллергии

Таблица 30 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	Опросник ДИКЖ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	11,00	7,50 – 17,50	35	0,004*
	есть	18,50	13,25 – 25,00	54	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

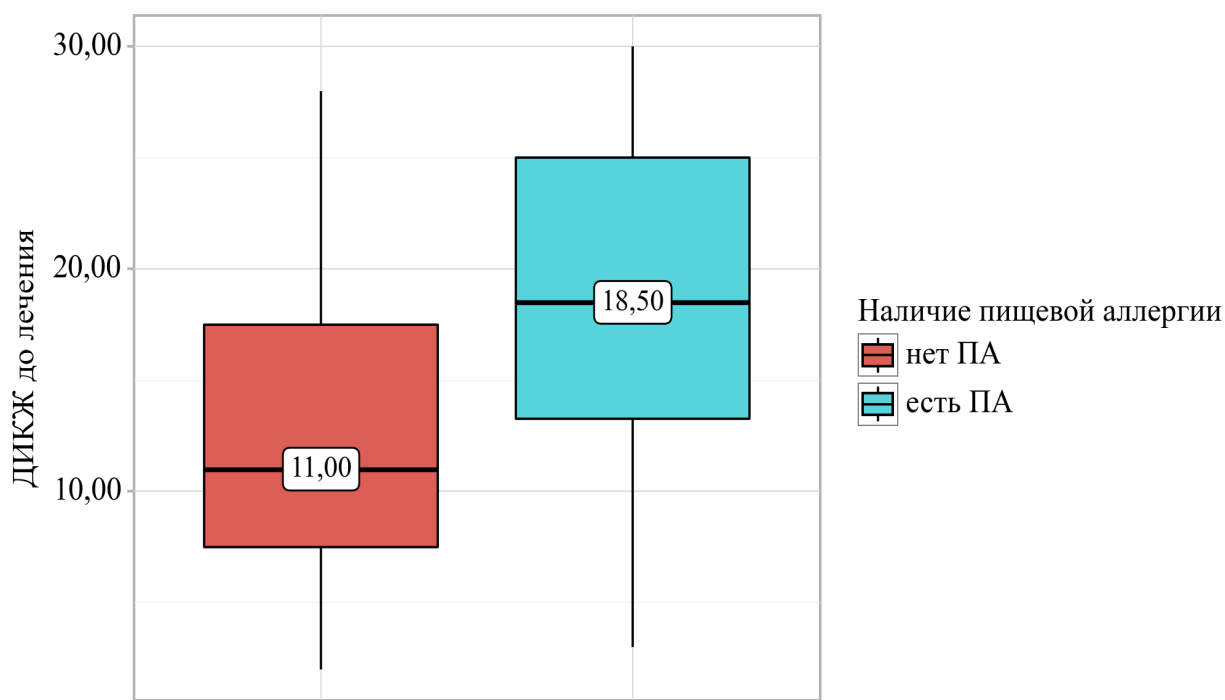


Рисунок 23 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Был выполнен анализ ФЛГ до лечения в зависимости от атопии в семейном анамнезе (Таблица 31).

Таблица 31 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от атопии в семейном анамнезе

Показатель	Категории	ФЛГ до лечения (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Атопия в семейном анамнезе	нет	0,333	0,282 – 0,737	12	0,180
	есть	0,248	0,137 – 0,520	38	

При сопоставлении ФЛГ до лечения в зависимости от атопии в семейном анамнезе, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,180$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Наличие диатеза в детстве не сопровождалось различиями по ФЛГ ($p = 0,166$) (Таблица 32), однако было устойчиво связано с более тяжелым течением и худшими пациент-ориентированными исходами: IGA ($p < 0,001$) (Таблица 33. Рисунок 24), EASI ($p < 0,001$) (Таблица 34. Рисунок 25), РОЕМ ($p = 0,019$) (Таблица 35. Рисунок 26), ELMAN ($p = 0,013$) (Таблица 36 Рисунок 27), ДИКЖ ($p = 0,044$) (Таблица 37. Рисунок 28). Это позволяет рассматривать «диатез в детстве» как фенотипический маркер тяжелого и клинически более выраженного течения АтД.

Таблица 32 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия диатеза в детстве

Показатель	Категории	ФЛГ до лечения (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие диатеза в детстве	нет	0,351	0,178 – 0,732	18	0,166
	был	0,249	0,130 – 0,498	32	

Таблица 33 – Анализ шкалы IGA в зависимости от наличия диатеза в детстве

Показатель	Категории	Наличие диатеза в детстве		p
		нет	был	
Шкала IGA	Практически чистая кожа	3 (6,8)	2 (4,3)	< 0,001*
	Легкая степень тяжести	14 (31,8)	1 (2,2)	
	Средняя степень тяжести	23 (52,3)	13 (28,3)	
	Тяжелая степень тяжести	4 (9,1)	30 (65,2)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

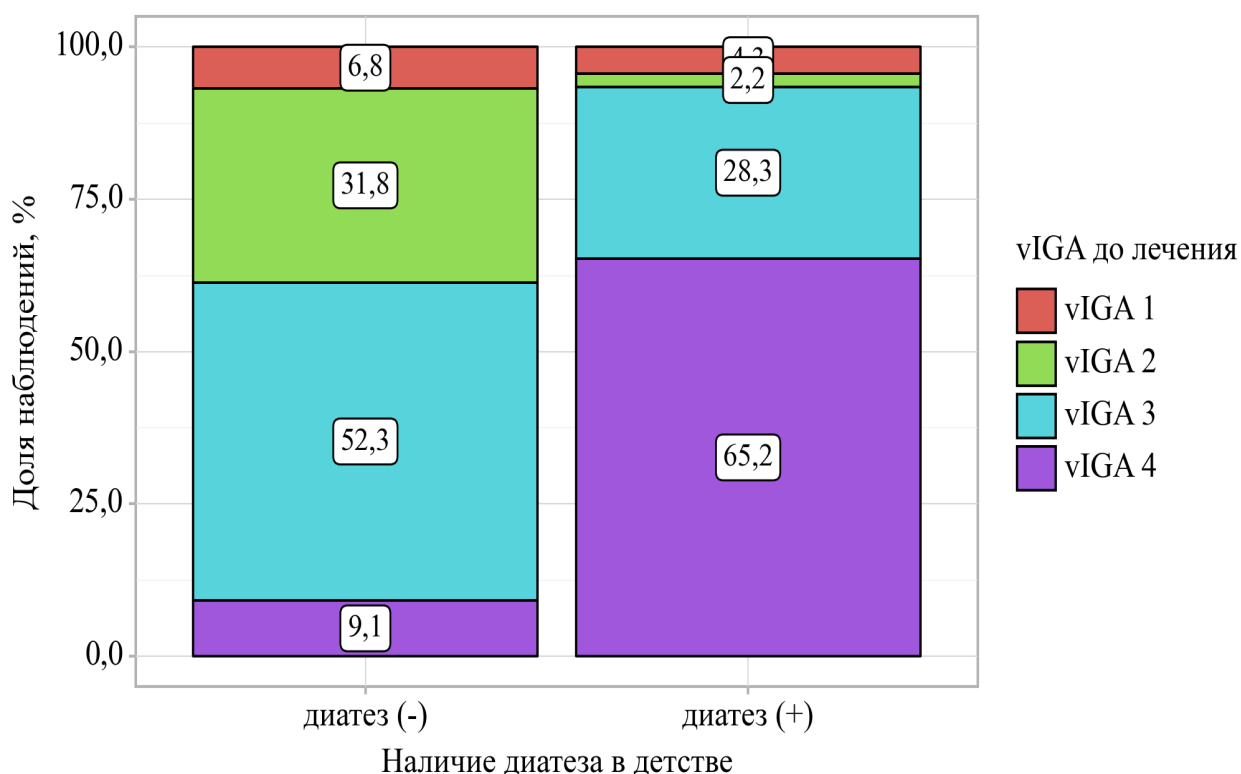


Рисунок 24 – Анализ шкалы IGA в зависимости от наличия диатеза в детстве

Таблица 34 – Анализ шкалы EASI до лечения в зависимости от наличия диатеза в детства

Показатель	Категории	Шкала EASI до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие диатеза в детстве	нет	9,80	7,50 – 13,30	43	< 0,001*
	был	24,35	13,22 – 35,15	46	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

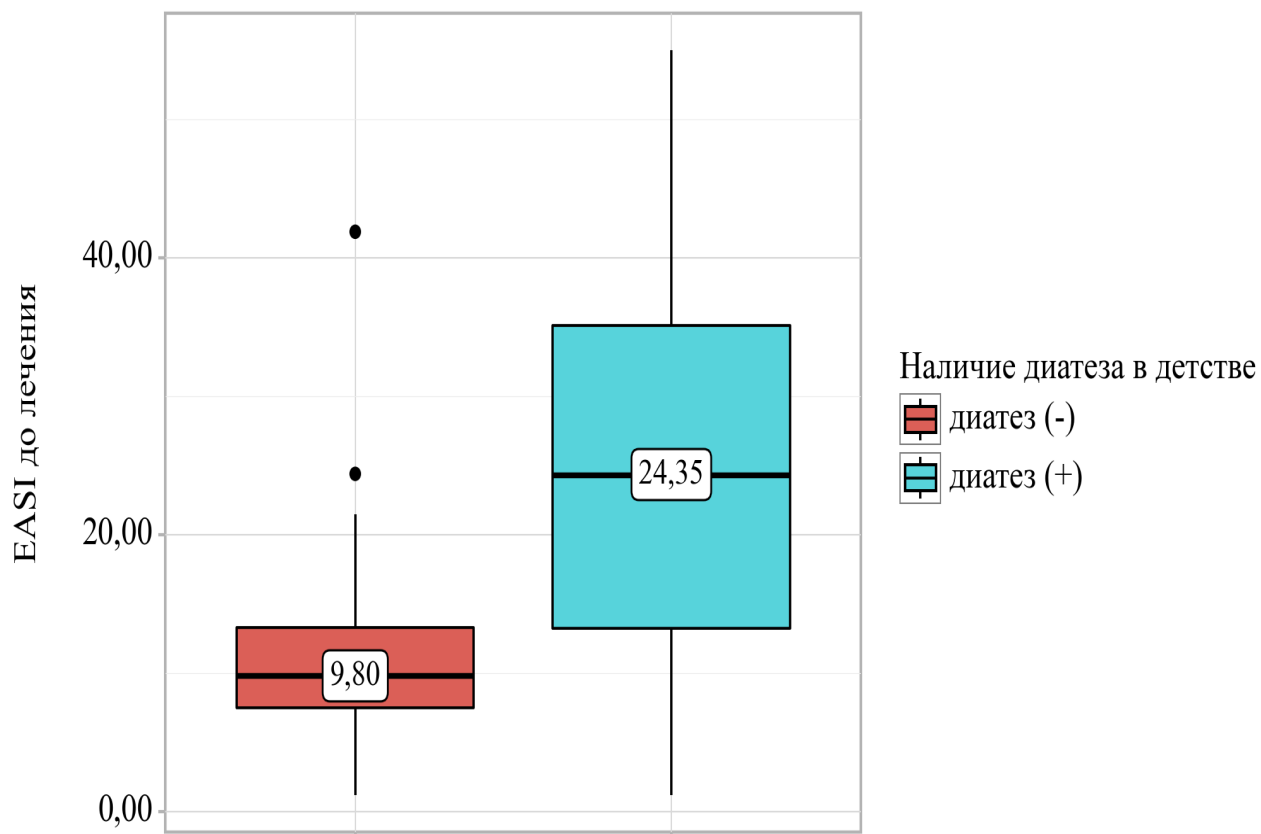


Рисунок 25 – Анализ шкалы EASI в зависимости от наличия диатеза в детства

Таблица 35 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от наличия диатеза в детства

Показатель	Категории	Опросник РОЕМ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие диатеза в детстве	нет	16,00	9,00 – 19,00	43	0,019*
	был	19,00	12,00 – 24,00	46	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

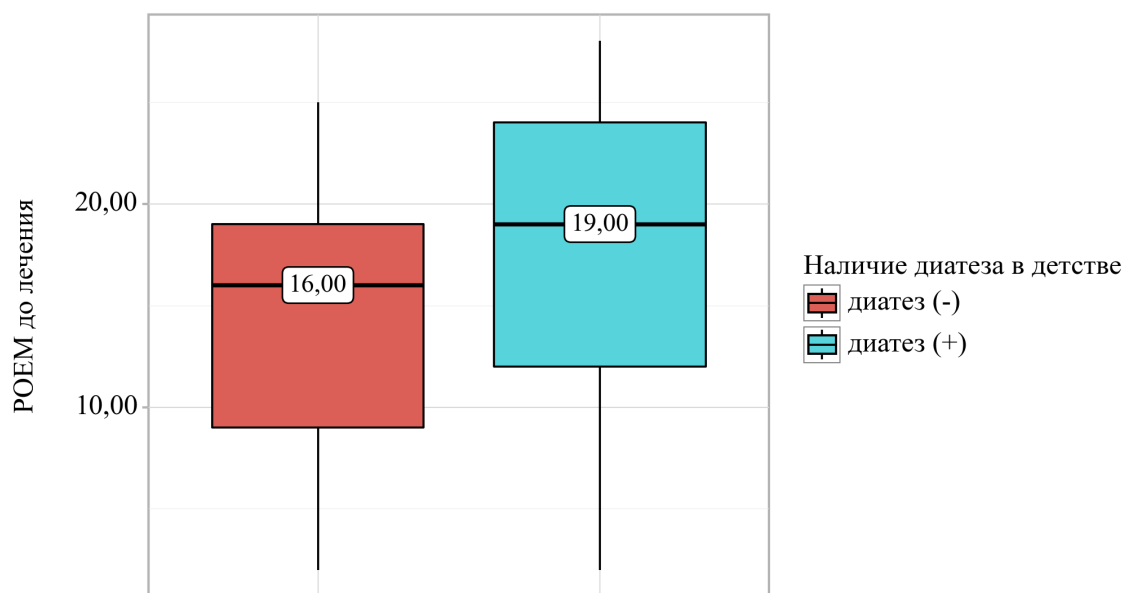


Рисунок 26 – Анализ опросника РОЕМ в зависимости от наличия диатеза в детства

Таблица 36 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от наличия диатеза в детства

Показатель	Категории	Опросник ELMAN до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие диатеза в детстве	нет	24,00	15,00 – 28,50	43	0,013*
	был	27,00	20,00 – 33,75	46	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

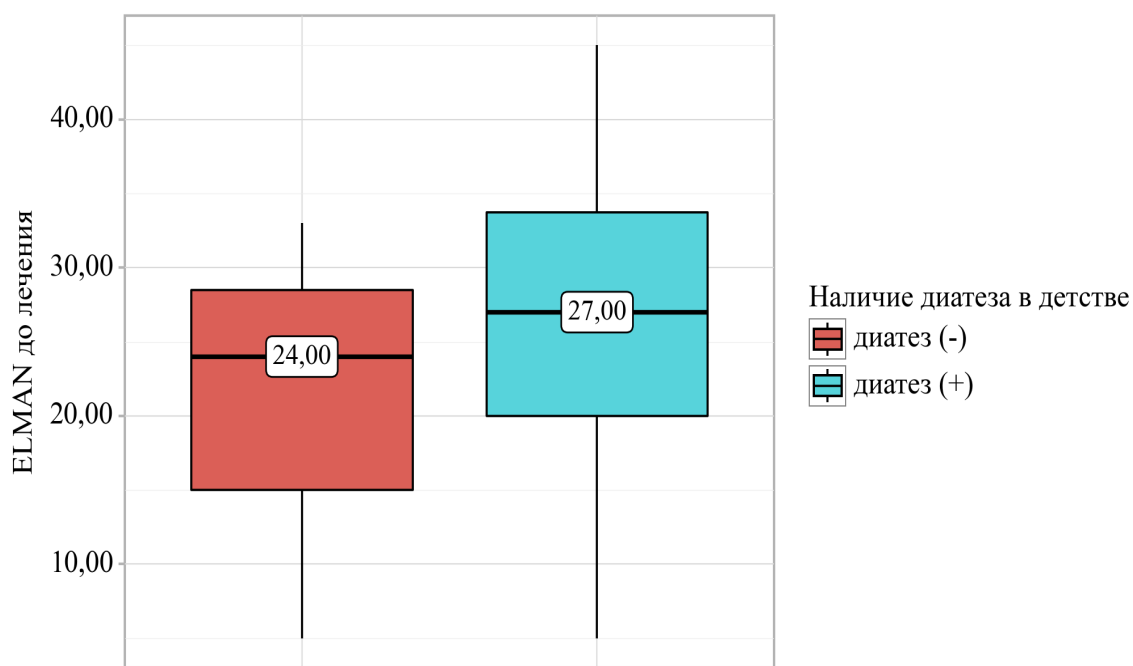


Рисунок 27 – Анализ опросника ELMAN в зависимости от наличия диатеза в детства

Таблица 37 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от наличия диатеза в детстве

Показатель	Категории	Опросник ДИКЖ до лечения			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие диатеза в детстве	нет	14,00	9,00 – 19,00	43	0,044*
	был	18,50	10,25 – 26,00	46	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

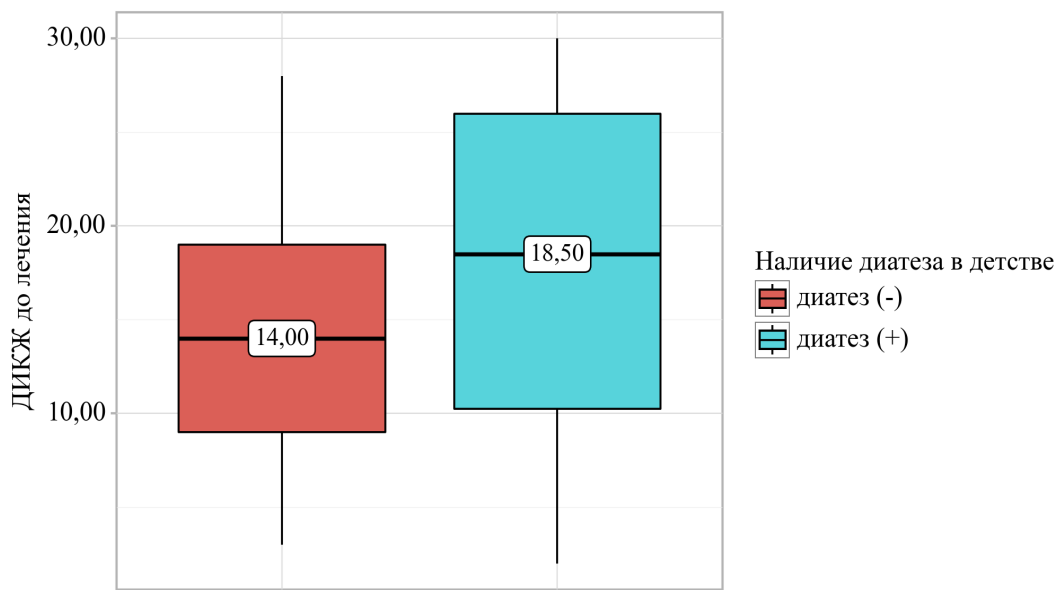


Рисунок 28 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от наличия диатеза в детстве

Таким образом, были получены следующие результаты. Связь уровня ФЛГ с клинической тяжестью и пациент-ориентированными исходами: Исходный уровень ФЛГ демонстрировал статистически значимые различия между степенями тяжести IGA ($p = 0,001$), причем при тяжелом течении уровень ФЛГ был минимальным. По данным корреляционного анализа Спирмена выявлена умеренная обратная связь между уровнем ФЛГ и тяжестью по EASI ($\rho = -0,494$; $p < 0,001$), а также значимые обратные связи малой-средней силы с ELMAN ($\rho = -0,325$; $p = 0,021$) и ДИКЖ ($\rho = -0,332$; $p = 0,019$). Связь ФЛГ с РОЕМ на исходе не достигла статистической значимости, однако наблюдалась тенденция к сопоставимым эффектам ($\rho = -0,239$; $p = 0,095$).

Роль фенотипических факторов: Ранний дебют, диатез в детстве и пищевая аллергия ассоциировались с более тяжелой клинической картиной и большей клинической симптоматикой (значимые различия по IGA, EASI, РОЕМ, ELMAN, ДИКЖ; $p \leq 0,03$). При поллинозе/рините отмечен более низкий исходный уровень ФЛГ ($p = 0,031$) при отсутствии различий по клиническим шкалам.

3.4. Оценка диагностической ценности уровня филагтрина

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Нами был проведен анализ уровня ФЛГ до лечения в зависимости от наличия поллиноза, ринита (Таблица 38).

Таблица 38 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

Показатель	Категории	ФЛГ до лечения (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие поллиноза, ринита	Отсутствие поллиноза, ринита	0,434	0,254 – 0,593	20	0,031*
	Наличие поллиноза и ринита	0,192	0,116 – 0,458	30	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Исходя из полученных данных при сопоставлении уровня ФЛГ до лечения в зависимости от наличия поллиноза, ринита, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,031$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Рисунок 29).

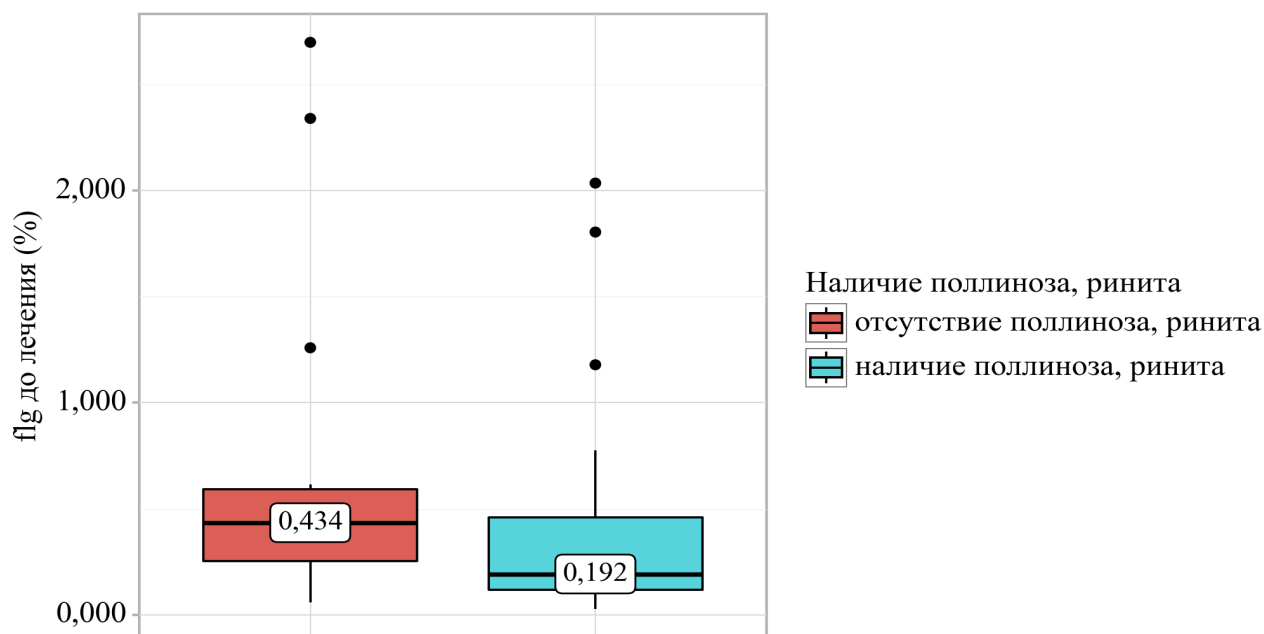


Рисунок 29 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия поллиноза, ринита

При оценке дискриминационной способности наличия поллиноза, ринита от уровня ФЛГ до лечения с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 30, 31).

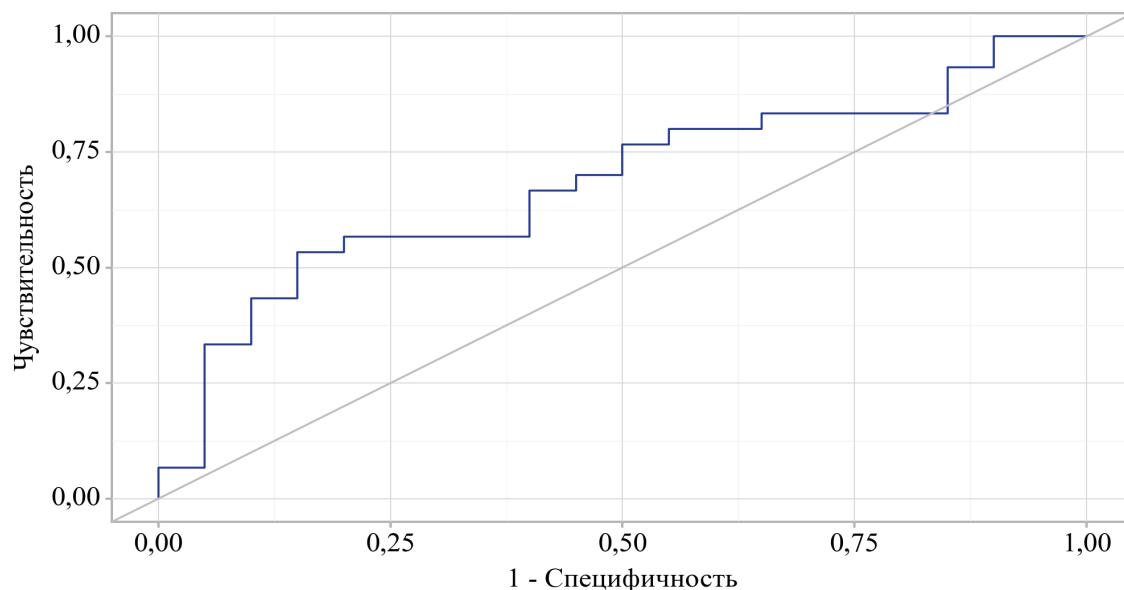


Рисунок 30 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность уровня ФЛГ при прогнозировании наличия поллиноза, ринита

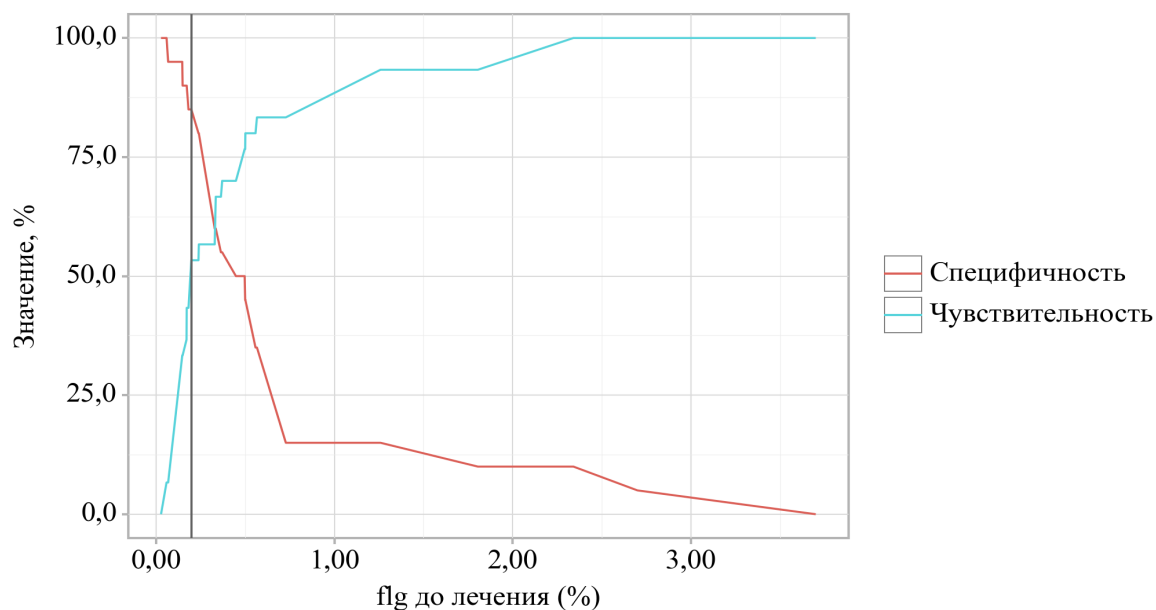


Рисунок 31 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности наличия поллиноза, ринита

По данным ROC-анализа уровень ФЛГ до лечения являлся статистически значимым предиктором наличия поллиноза/ринита ($AUC = 0,682$; 95% ДИ: $0,526 - 0,837$, $p = 0,031$).

Пороговое значение ФЛГ до лечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,198 %. Наличие поллиноза и ринита прогнозировалось при

значении ФЛГ до лечения ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 53,3% и 85,0%, соответственно (Таблица 39).

Таблица 39 – Анализ дискриминационной способности уровня ФЛГ

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,497	76,7	50,0	69,7	58,8
0,448	70,0	50,0	67,7	52,6
0,371	70,0	55,0	70,0	55,0
0,364	66,7	55,0	69,0	52,4
0,335	66,7	60,0	71,4	54,5
0,329	56,7	60,0	68,0	48,0
0,240	56,7	80,0	81,0	55,2
0,238	53,3	80,0	80,0	53,3
0,198	53,3	85,0	84,2	54,8

Аналогичный подход был применен для оценки связи уровня ФЛГ с наличием пищевой аллергии. На этапе межгруппового сравнения статистически значимых различий уровня ФЛГ до лечения выявить не удалось ($p = 0,208$; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 40).

Таблица 40 – Анализ уровня ФЛГ в зависимости от наличия пищевой аллергии

Показатель	Категории	ФЛГ до лечения (%)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Наличие пищевой аллергии	нет	0,335	0,218 – 0,562	19	0,208
	есть	0,238	0,127 – 0,514	31	

ФЛГ до лечения не является статистически значимым предиктором наличия пищевой аллергии (AUC = 0,607; 95% ДИ: 0,442 – 0,772, $p = 0,208$).

По данным ROC-анализа исходный уровень ФЛГ продемонстрировал статистически значимую, но невысокую дискриминационную способность в отношении наличия поллиноза/ринита (AUC = 0,682; 95% ДИ 0,526–0,837; $p = 0,031$). Оптимальный порог по индексу Юдена составил 0,198%, что обеспечивало чувствительность 53,3% и специфичность 85,0%. Для остальных фенотипических признаков (дебют в детстве, бронхиальная астма, пищевая аллергия,

семейная атопия, диатез) AUC находились в пределах 0,607–0,634 и не достигали статистической значимости ($p > 0,05$), указывая на ограниченную диагностическую полезность уровня ФЛГ как одиночного маркера. Полученные cut-off следует рассматривать как исследовательские и требующие валидации.

3.5. Линейная регрессия

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Влияние на КЖ (ДИКЖ)

Зависимость показателя качества жизни (ДИКЖ до лечения) от количественных предикторов оценивали с помощью метода линейной регрессии (Таблица 41). В финальной модели значимым предиктором выступил показатель ELMAN до лечения, отражающий выраженность зуда/симптомов.

Таблица 41 – Анализ опросника ДИКЖ в зависимости от возраста, пола, уровня ФЛГ до лечения, шкалы EASI до лечения, опросника РОЕМ до лечения, опросника ELMAN до лечения

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	-0,441	2,084	-0,211	0,833
Опросник ELMAN до лечения	0,689	0,080	8,577	<0,001*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Наблюдаемая зависимость опросника ДИКЖ до лечения от опросника ELMAN до лечения описывается уравнением линейной регрессии:

$Y_{\text{Опросник ДИКЖ до лечения}} = -0,441 + 0,689X_{\text{Опросник ELMAN до лечения}}$, где Y – величина опросника ДИКЖ до лечения, $X_{\text{Опросник ELMAN до лечения}}$ – Опросник ELMAN до лечения

При увеличении опросника ELMAN до лечения на 1 следует ожидать увеличение опросника ДИКЖ до лечения на 0,689. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,778$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 60,5% наблюдаемой дисперсии опросника ДИКЖ до лечения.

ДИКЖ тесно связан с симптомами зуда: регрессионный коэффициент для ELMAN составил 0,689 ($p < 0,001$); модель объясняет 60,5% вариабельности ДИКЖ. Возраст, пол, EASI, ФЛГ и РОЕМ в финальной модели значимыми не были.

Влияние на степень тяжести (EASI)

Оценка зависимости шкалы EASI до лечения от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 42).

Таблица 42 – Анализ шкалы EASI до лечения в зависимости от возраста, пола, уровня ФЛГ до лечения, опросника РОЕМ до лечения, опросника ELMAN до лечения, опросника ДИКЖ до лечения

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	4,002	4,085	0,980	0,332
пол: Мужчины	6,722	3,086	2,178	0,035*
ФЛГ до лечения	-5,549	2,648	-2,095	0,042*
Опросник РОЕМ до лечения	0,909	0,194	4,694	<0,001*
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Наблюдаемая зависимость шкалы EASI до лечения от пола, ФЛГ до лечения, опросника РОЕМ до лечения описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Шкала EASI до лечения}} = 4,002 + 6,722X_{\text{Мужчины}} - 5,549X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 0,909X_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}}$$

где Y – величина шкалы EASI до лечения, $X_{\text{Мужчины}}$ – пол (0 – Женщины, 1 – Мужчины), $X_{\text{ФЛГ до лечения}}$ – ФЛГ до лечения (%), $X_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}}$ – Опросник РОЕМ до лечения

При изменении категории пола на «Мужчин» следует ожидать увеличение шкалы EASI до лечения на 6,722, при увеличении ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать уменьшение шкалы EASI до лечения на 5,549, при увеличении опросника РОЕМ до лечения на 1 следует ожидать увеличение шкалы EASI до лечения на 0,909.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,649$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 42,1% наблюдаемой дисперсии шкалы EASI до лечения.

В многофакторной модели EASI ассоциирован с полом (мужчины: +6,7 пункта; $p = 0,035$), более высокой клинической симптоматикой (РОЕМ: +0,91 на пункт; $p < 0,001$) и низким ФЛГ (-5,55 на 1% FLG; $p = 0,042$); модель объясняет 42,1% вариабельности EASI.

Влияние на пациент-ориентированные исходы (РОЕМ)

Оценка зависимости опросника РОЕМ до лечения от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ опросника РОЕМ до лечения в зависимости от пола, возраста, уровня ФЛГ до лечения, шкалы EASI до лечения, опросника ELMAN до лечения, опросника ДИКЖ до лечения

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	-2,876	1,620	-1,776	0,082
ФЛГ	2,051	0,945	2,171	0,035*
EASI	0,124	0,045	2,742	0,009*
ELMAN	0,660	0,063	10,477	<0,001*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Наблюдаемая зависимость опросника РОЕМ до лечения от уровня ФЛГ до лечения, шкалы EASI до лечения, опросника ELMAN до лечения описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}} = -2,876 + 2,051X_{\text{ФЛГ до лечения}} + 0,124X_{\text{Шкала EASI до лечения}} + 0,660X_{\text{Опросник ELMAN до лечения}}$$

где Y – величина опросника РОЕМ до лечения, $X_{\text{ФЛГ до лечения}}$ – ФЛГ до лечения (%), $X_{\text{Шкала EASI до лечения}}$ – Шкала EASI до лечения, $X_{\text{Опросник ELMAN до лечения}}$ – Опросник ELMAN до лечения

При увеличении ФЛГ до лечения на 1 % следует ожидать увеличение опросника РОЕМ до лечения на 2,051, при увеличении шкалы EASI до лечения на 1 следует ожидать увеличение опросника РОЕМ до лечения на 0,124, при увеличении опросника ELMAN до лечения на 1 следует ожидать увеличение опросника РОЕМ до лечения на 0,660.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,892$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p < 0,001). Полученная модель объясняет 79,5% наблюдаемой дисперсии опросника РОЕМ до лечения.

РОЕМ определяется прежде всего ELMAN (B = 0,660; p < 0,001) и в меньшей степени EASI (B = 0,124; p = 0,009); модель высоко объяснительная ($R^2 = 0,795$). Положительный коэффициент FLG (B = 2,051; p = 0,035) трактуется с осторожностью ввиду вероятной взаимозависимости предикторов.

Влияние на пациент-ориентированные исходы (ELMAN)

Оценка зависимости опросника ELMAN до лечения от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 44).

Таблица 44 – Анализ опросника ELMAN до лечения в зависимости от пола, возраста, уровня ФЛГ до лечения, шкалы EASI до лечения, опросника РОЕМ до лечения, опросника ДИКЖ до лечения

Показатель	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	5,861	1,487	3,943	< 0,001*
Опросник РОЕМ до лечения	0,764	0,115	6,645	< 0,001*
Опросник ДИКЖ до лечения	0,353	0,108	3,253	0,002*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Наблюдаемая зависимость опросника ELMAN до лечения от опросника РОЕМ до лечения, опросника ДИКЖ до лечения описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Опросник ELMAN до лечения}} = 5,861 + 0,764X_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}} + 0,353X_{\text{Опросник ДИКЖ до лечения}}$$

где Y – величина опросника ELMAN до лечения, $X_{\text{Опросник РОЕМ до лечения}}$ – Опросник РОЕМ до лечения, $X_{\text{Опросник ДИКЖ до лечения}}$ – Опросник ДИКЖ до лечения

При увеличении опросника РОЕМ до лечения на 1 следует ожидать увеличение опросника ELMAN до лечения на 0,764, при увеличении опросника ДИКЖ до лечения на 1 следует ожидать увеличение опросника ELMAN до лечения на 0,353.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,892$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p < 0,001). Полученная модель объясняет 79,6% наблюдаемой дисперсии опросника ELMAN до лечения.

ELMAN тесно связан с РОЕМ и ДИКЖ (оба p ≤ 0,002), что отражает согласованность шкал по измеряемым характеристикам; модель объясняет 79,6% вариабельности ELMAN.

Влияние на филаггрин

Отдельно была оценена зависимость уровня ФЛГ до лечения от количественных факторов с помощью метода линейной регрессии (Таблица 45).

Таблица 45 – Анализ уровня ФЛГ до лечения в зависимости от возраста, пола, шкалы EASI до лечения, опросника РОЕМ до лечения, опросника ELMAN до лечения, опросника ДИКЖ до лечения

Показатель	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	0,728	0,139	5,236	< 0,001*
EASI	-0,012	0,006	-2,069	0,044*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Наблюдаемая зависимость ФЛГ до лечения от шкалы EASI до лечения описывается уравнением линейной регрессии: $Y_{\text{ФЛГ до лечения}} = 0,728 - 0,012X_{\text{Шкала EASI до лечения}}$

где Y – величина ФЛГ до лечения, $X_{\text{Шкала EASI до лечения}}$ – Шкала EASI до лечения

При увеличении шкалы EASI до лечения на 1 следует ожидать уменьшение ФЛГ до лечения на 0,012 %. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,286$, что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой (p = 0,044). Полученная модель объясняет 8,2% наблюдаемой дисперсии ФЛГ до лечения. Рост EASI на 10 пунктов связан со снижением ФЛГ на ~ 0,12% (что заметно относительно медианы 0,319%). Однако объясненная дисперсия мала (8,2%), уровень филаггрина зависит от множества факторов.

Бинарная логистическая регрессия на среднетяжелое течение

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности индекса IGA до лечения (течение) в зависимости от длительности заболевания, наличия пищевой аллергии методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 90. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$

$z = 1,738 - 1,760X_{\text{Начало во взрослом возрасте}} + 1,353X_{\text{есть}}$, где P – оценка вероятности Среднетяжелого/тяжелого течения, z – значение логистической функции, $X_{\text{Начало во взрослом возрасте}}$ – Длительность заболевания (0 – С детства, 1 – Начало во взрослом возрасте), $X_{\text{есть}}$ – Наличие

пищевой аллергии (0 – нет, 1 – есть). Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 30,9%.

При оценке длительности заболевания шансы Среднетяжелого/тяжелого течения уменьшались при наличии во взрослом возрасте в 5,814 раза. При оценке наличия пищевой аллергии шансы Среднетяжелого/тяжелого течения увеличивались при наличии пищевой аллергии в 3,868 раза (Таблица 46. Рисунок 32-34).

Таблица 46 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления шкалы IGA до лечения (течение)

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Длительность заболевания: Начало во взрослом возрасте	0,104; 0,028 – 0,390	0,001*	0,172; 0,043 – 0,695	0,014*
Наличие пищевой аллергии: есть	7,000; 2,252 – 21,758	0,001*	3,868; 1,138 – 13,144	0,030*
* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)				

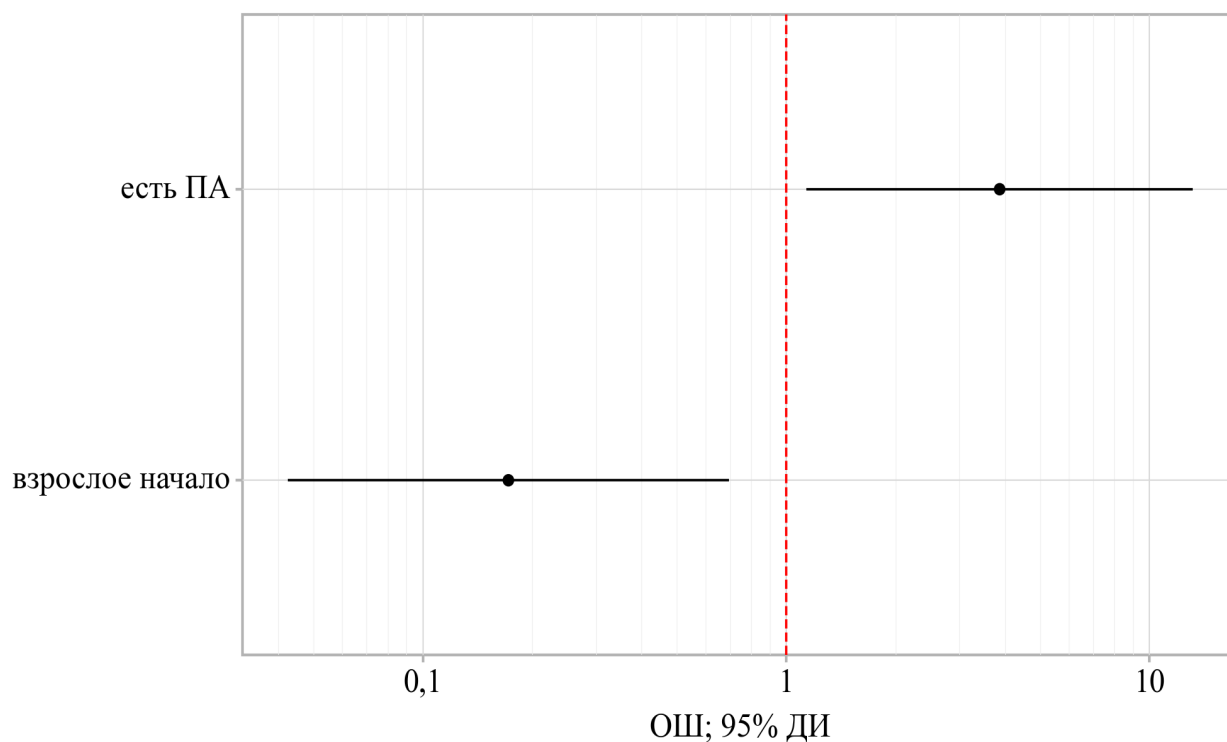


Рисунок 32 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов шкалы IGA до лечения (течение)

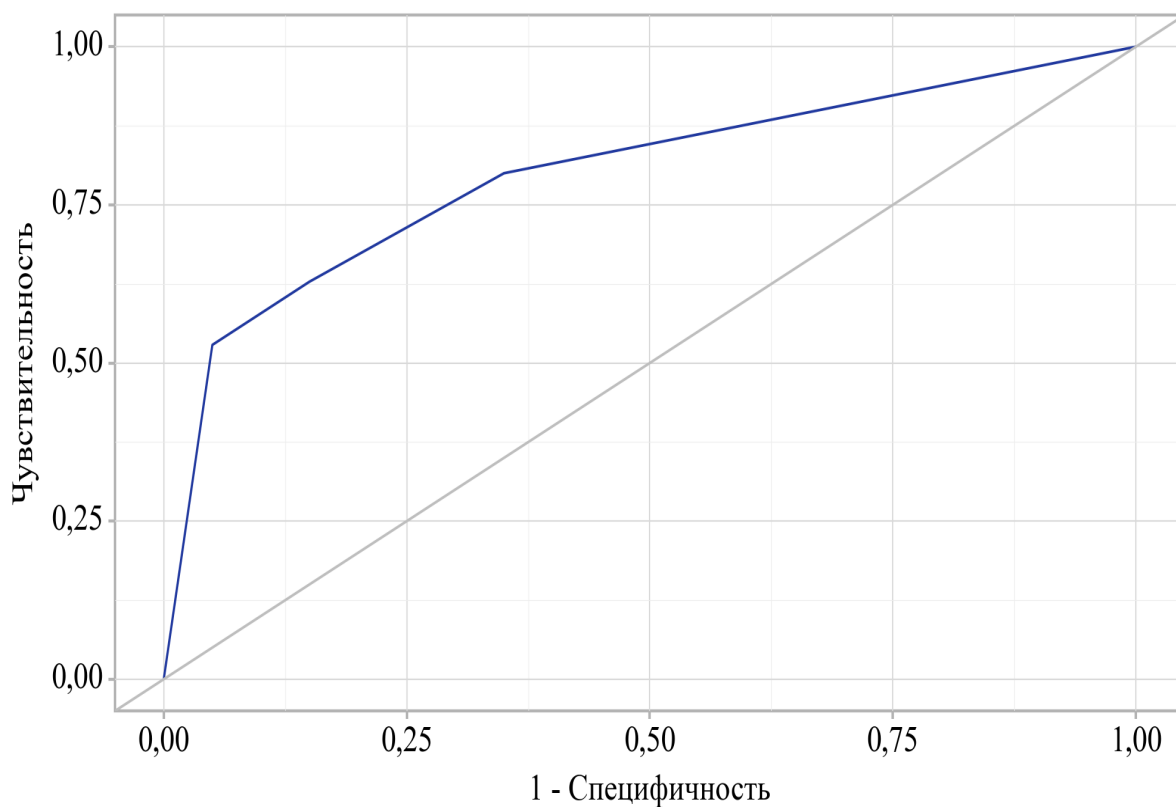


Рисунок 33 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании шкалы IGA до лечения (течение)

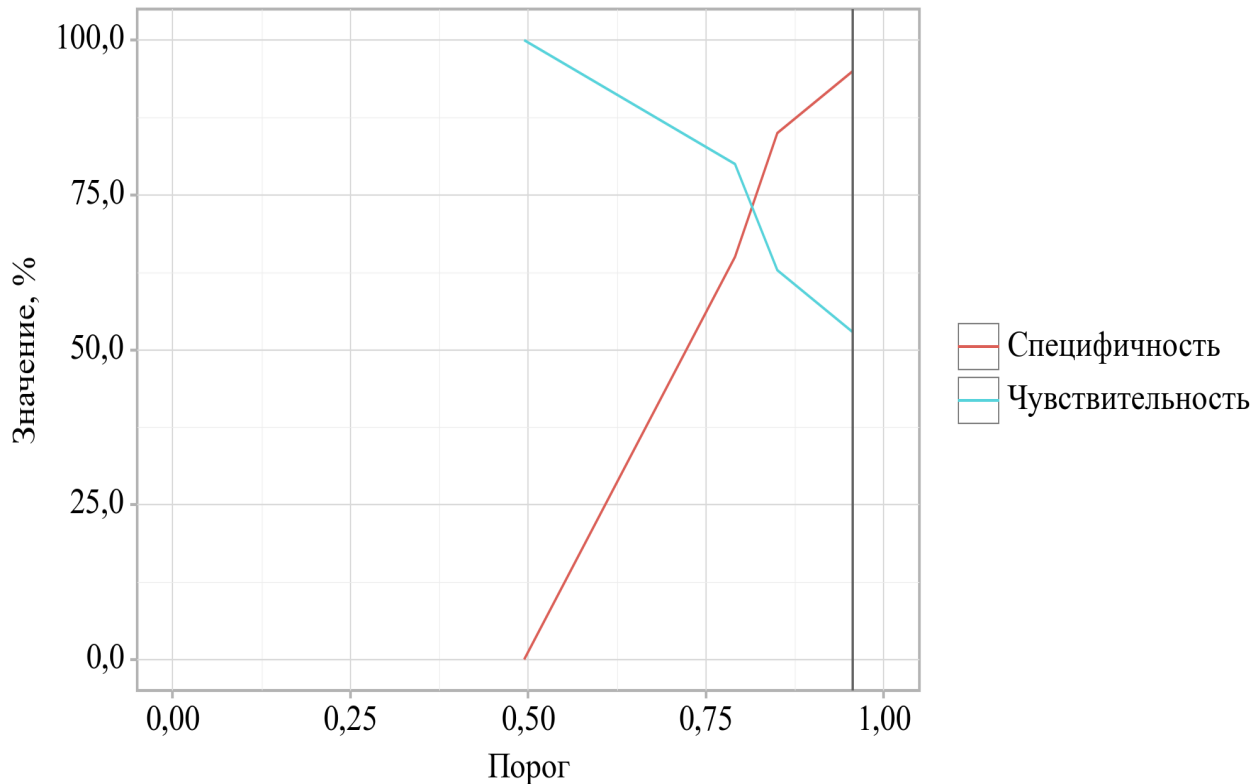


Рисунок 34 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности шкалы IGA до лечения (течение)

Таблица 47 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,956	52,9	95,0	91,4	66,8
0,850	62,9	85,0	80,7	69,6
0,791	80,0	65,0	69,6	76,5

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором индекса IGA до лечения (течение) (AUC = 0,799; 95% ДИ: 0,703 – 0,895, $p < 0,001$).

Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,956. Среднетяжелое/тяжелое течение прогнозировалось при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 52,9% и 95,0%, соответственно (Таблица 47).

В логистической модели риск среднетяжелого/тяжелого течения выше при наличии пищевой аллергии (AOR = 3,868; $p = 0,030$) и ниже при дебюте во взрослом возрасте (AOR = 0,172; $p = 0,014$). Модель показывает хорошую дискриминацию (AUC = 0,799) и умеренную объясненность ($R^2_N = 30,9\%$). Порог 0,956 обеспечивает высокую специфичность (95%) при умеренной чувствительности (53%).

Описательная статистика по группам исследования

Участники исследования ($n=90$) были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1, пациенты основной группы ($n=60$) получали стандартную противовоспалительную терапию и базовый уход эмоментом плюс с филагринолом; пациенты контрольной группы ($n=30$) – стандартную противовоспалительную терапию и официальные увлажняющие средства (крем Унны) в соответствии со стандартом терапии клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) по нозологии «Атопический дерматит». Крем, содержащий филагринол, наносили на всю поверхность кожи на протяжении всего периода наблюдения в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с атопическим дерматитом и инструкцией эмомента.

Среди пациентов основной группы средний возраст пациентов был 29,00 [23,00; 47,25], в группе контроля – 29,00 [22,00; 37,00]. Распределение пациентов в группах по возрасту было однородным, статистически значимых отклонений между исследуемыми группами не отмечалось ($p=0,441$) (Таблица 48). В результате сравнительного гендерного анализа так же не

было обнаружено, статистически значимых различий: в контрольной группе пациентов с АтД оказалось равное количество пациентов мужского и женского пола (по 15 (50%) человек). В основной группе больных с АтД – 23 (38,3%) мужчин и 37 (61,7%) женщин.

На исходном этапе группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и фенотипическим признакам: различий по возрасту, результатам EASI/РОЕМ/ELMAN/ДИКЖ, исходному уровню ФЛГ, а также по распределению пола и атопических коморбидностей не выявлено (все $p > 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод об адекватности исходного баланса между сравниваемыми группами (Таблица 49, 50).

Таблица 48 – Описательная статистика количественных переменных в зависимости от группы исследования

Показатели	Группа исследования		p
	Контрольная группа	Основная группа	
Возраст (полных лет), Me [IQR]	29,00 [23,00; 47,25]	29,00 [22,00; 37,00]	0,441
Уровень ФЛГ (до) (%), Me [IQR]	0,219 [0,142; 0,572]	0,333 [0,171; 0,520]	0,582
EASI (до), Me [IQR]	13,65 [10,08; 21,30]	13,10 [7,75; 24,60]	0,997
РОЕМ (до), Me [IQR]	17,50 [12,25; 19,75]	19,00 [11,00; 24,00]	0,831
ELMAN (до), M (SD)	23,43 (8,07)	23,66 (9,82)	0,913
ДИКЖ (до), Me [IQR]	15,50 [10,00; 24,25]	16,00 [8,50; 23,00]	0,859

Таблица 49 – Описательная статистика категориальных переменных в зависимости от группы исследования

Показатели	Категории	Группа исследования		P
		Контрольная группа	Основная группа	
Пол, абс. (%)	Женщины	15 (50,0%)	37 (61,7%)	0,291
	Мужчины	15 (50,0%)	23 (38,3%)	
IGA, абс. (%)	Практически чистая кожа	1 (3,3%)	4 (6,7%)	0,331
	Легкая степень тяжести	4 (13,3%)	11 (18,3%)	
	Средняя степень тяжести	16 (53,3%)	20 (33,3%)	
	Тяжелая степень тяжести	9 (30,0%)	25 (41,7%)	
Длительность заболевания, абс. (%)	С детства	13 (43,3%)	34 (56,7%)	,233
	Начало во взрослом возрасте	17 (56,7%)	26 (43,3%)	

Продолжение Таблицы 49

Бронхиальная астма, абс. (%)	Нет	27 (90,0%)	51 (85,0%)	0,744
	Есть	3 (10,0%)	9 (15,0%)	
Поллиноз, ринит, абс. (%)	Нет	14 (46,7%)	25 (41,7%)	0,652
	Есть	16 (53,3%)	35 (58,3%)	
Пищевая аллергия, абс. (%)	Нет	12 (40,0%)	24 (40,0%)	1,000
	Есть	18 (60,0%)	36 (60,0%)	
Атопия в семейном анамнезе, абс. (%)	Нет	8 (26,7%)	13 (21,7%)	0,606
	Есть	22 (73,3%)	47 (78,3%)	

Таблица 50 – Описательная статистика категориальных переменных в зависимости от группы исследования

Показатели	Категории	Группа исследования		p
		Контрольная группа	Основная группа	
IGA (до), абс. (%)	Практически чистая кожа/легкое течение	5 (16,7%)	15 (25,0%)	0,431
	Среднетяжелое/тяжелое течение	25 (83,3%)	45 (75,0%)	

Анализ до/после в группах исследования (анализ зависимых групп):

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Нами был проведен анализ динамики уровня ФЛГ в зависимости от группы исследования (Таблица 51).

Таблица 51 – Анализ динамики уровня ФЛГ в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p
	ФЛГ до лечения		ФЛГ после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Контрольная группа	0,219 (n=16)	0,142 – 0,572	0,413 (n=16)	0,135 – 0,475	0,980

Продолжение Таблицы 51

Основная группа	0,333 (n=34)	0,171 – 0,520	0,542 (n=34)	0,367 – 0,965	< 0,001*
p	0,582		0,010*		–
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При межгрупповом сравнении показателя ФЛГ до лечения статистически значимых различий не выявлено (p = 0,582; U–критерий Манна–Уитни). После лечения, напротив, обнаружены статистически значимые межгрупповые различия (p = 0,010; U–критерий Манна–Уитни). Внутригрупповой анализ показал отсутствие статистически значимой динамики в контрольной группе (p = 0,980; критерий Уилкоксона). В ходе анализа в основной группе были установлены статистически значимые изменения (p < 0,001) (используемый метод: критерий Уилкоксона) (Рисунок 35–39).

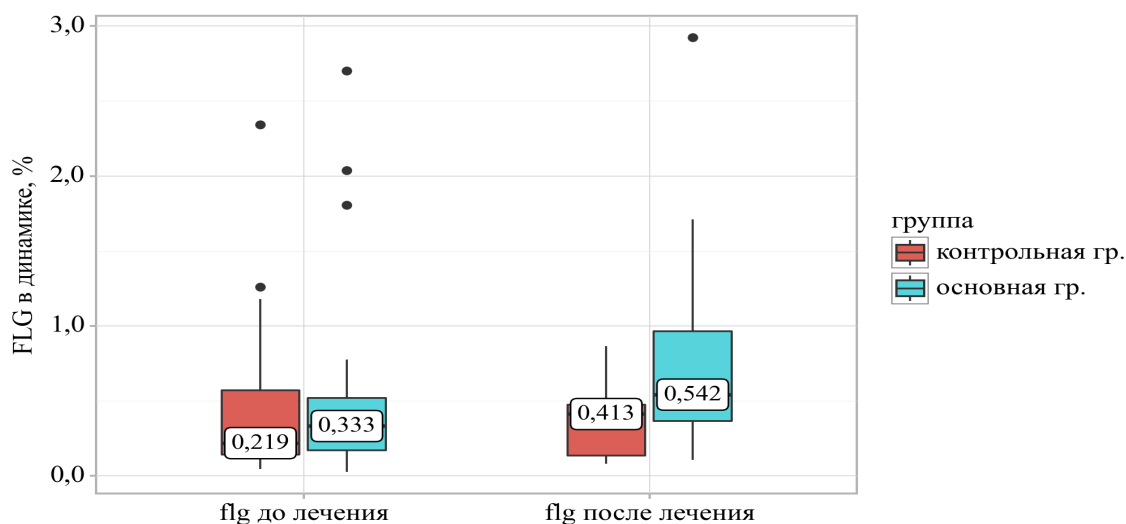


Рисунок 35 – Анализ динамики уровня ФЛГ в зависимости от группы исследования

Был проведен анализ Δ филаггина в зависимости от группы исследования (Таблица 52).

Таблица 52 – Анализ Δ филаггина в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Δ филаггин			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа исследования	Контрольная группа	-0,00	-0,09 – 0,19	16	0,019*
	Основная группа	0,20	0,03 – 0,36	34	
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении Δ филагрина в зависимости от группы исследования, были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,019$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

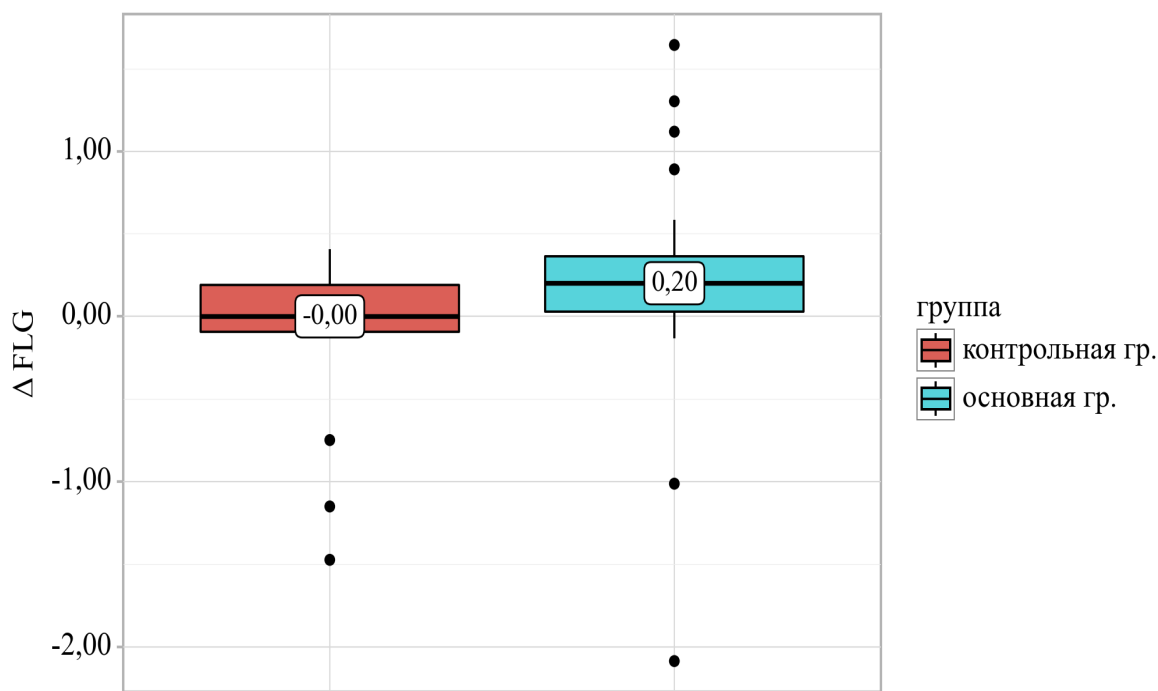


Рисунок 36 – Анализ Δ филагрина в зависимости от группы исследования

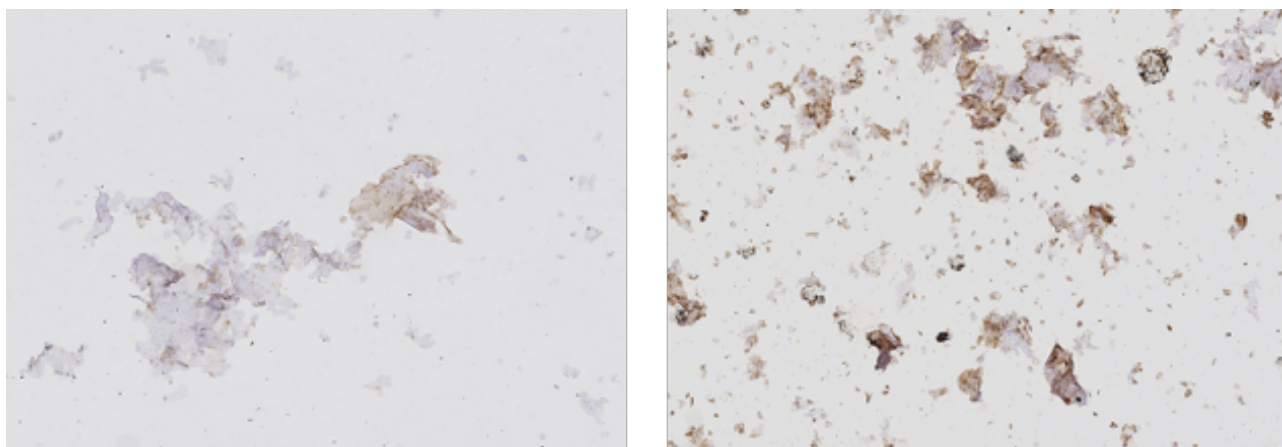


Рисунок 37 – Пациент П. Тяжелая степень тяжести: экспрессия филагрина по данным электронной микроскопии с иммуногистохимическим окрашиванием у пациента основной группы: А – до начала терапии (умеренное, неравномерное коричневое окрашивание филагрина); Б – через 28 дней барьер-ориентированной терапии (усиление интенсивности окрашивания и более равномерное распределение филагрина в роговом слое)

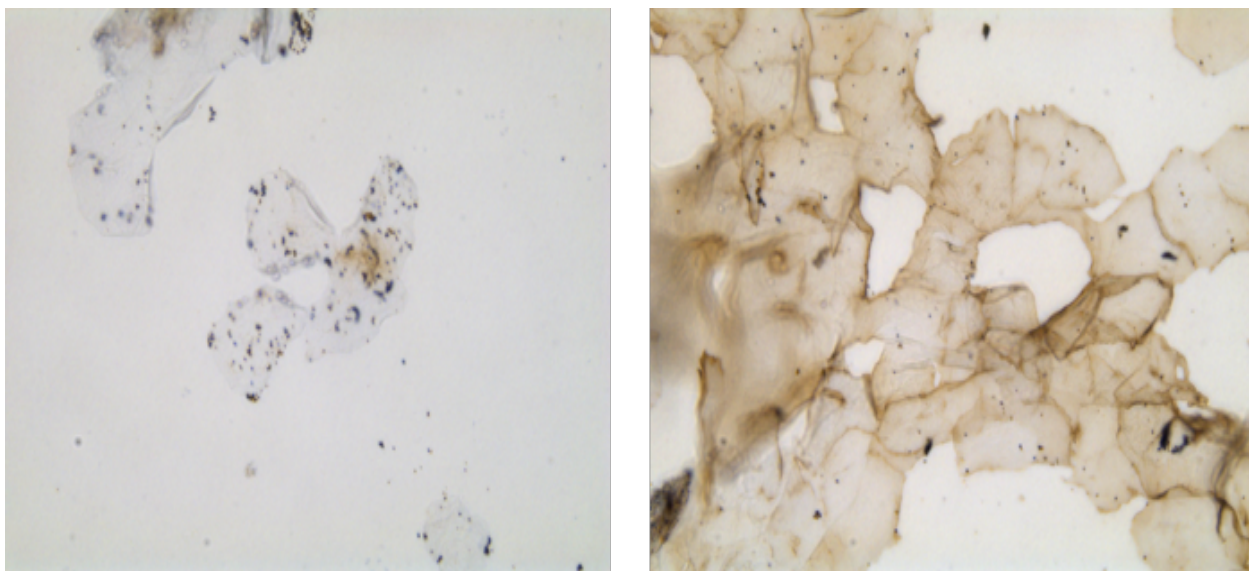


Рисунок 38 – Пациент С. Среднетяжелая степень тяжести: экспрессия филаггрина по данным электронной микроскопии с иммуногистохимическим окрашиванием у пациента основной группы: А – до начала терапии (умеренное, неравномерное коричневое окрашивание филаггрина); – через 28 дней барьер-ориентированной терапии (усиление интенсивности окрашивания и более равномерное распределение филаггрина в роговом слое)

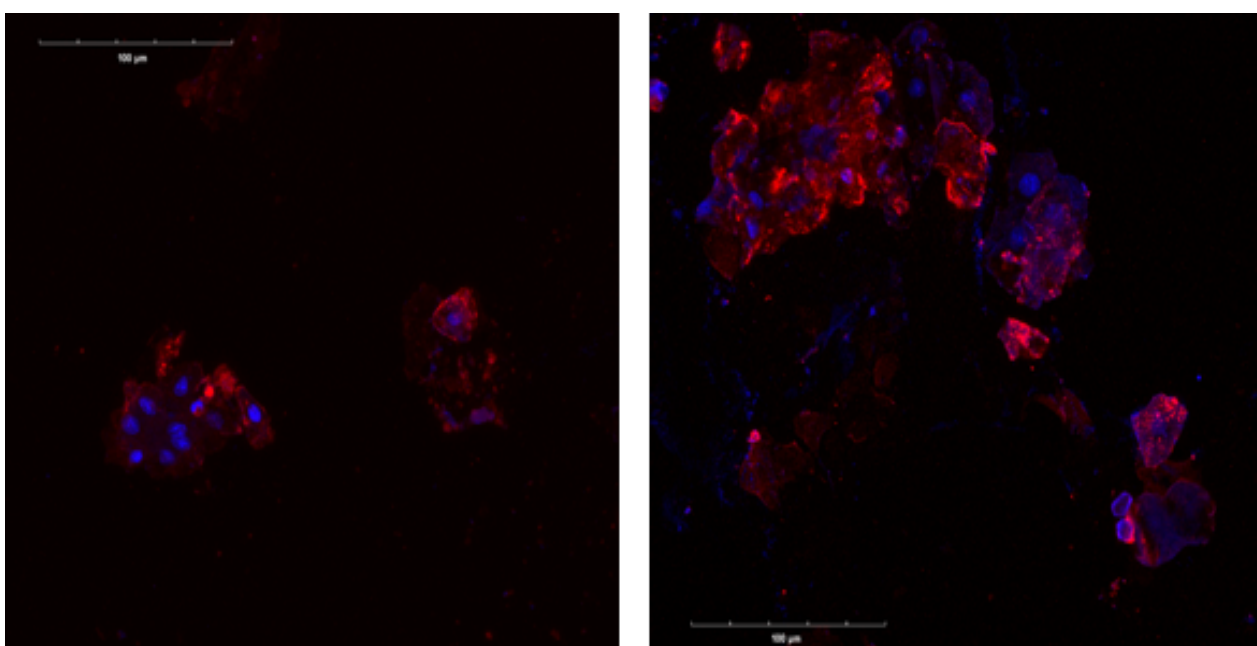


Рисунок 39 – Пациент Л. Среднетяжелая степень тяжести: экспрессия филаггрина по данным конфокальной микроскопии у пациента основной группы: – до начала терапии (синее свечение – ядерный материал, красный сигнал филаггрина сниженной интенсивности, очаговое распределение); – через 28 дней барьер-ориентированной терапии (увеличение интенсивности красного сигнала филаггрина и более равномерное его распределение в эпидермальных кератиноцитах на фоне синего сигнала ядер)

3.6. Характеристика групп пациентов по динамике клинических индексов атопического дерматита и лабораторного исследования уровня филаггрина в процессе наблюдения

Проведен анализ динамики показателей в зависимости от группы исследования. При сравнении исходных значений IGA группы были сопоставимы ($p = 0,418$; Хи-квадрат Пирсона). Межгрупповое различие по IGA после лечения не достигло статистической значимости ($p = 0,145$; Хи-квадрат Пирсона) (Таблица 53). Внутригрупповой анализ выявил статистически значимые изменения как в контрольной, так и в основной группе (в обеих $p < 0,001$; критерий Уилкоксона). Доля пациентов с «практически чистой кожей» после лечения увеличилась в обеих группах; вместе с тем в основной группе она была численно выше (63,2% против 43,3% в контроле), что указывает на тенденцию к более выраженному улучшению в пользу основной группы и может иметь клиническую значимость (Рисунок 40).

Таблица 53 – Анализ динамики шкалы IGA в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Показатели	Этапы наблюдения				p
		шкала IGA до лечения		шкала IGA после лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
Контрольная группа	Практически чистая кожа	1	3,3	13	43,3	< 0,001*
	Легкая степень тяжести	4	13,3	10	33,3	
	Средняя степень тяжести	16	53,3	7	23,3	
	Тяжелая степень тяжести	9	30,0	0	0,0	
Основная группа	Практически чистая кожа	4	7,0	36	63,2	< 0,001*
	Легкая степень тяжести	10	17,5	15	26,3	
	Средняя степень тяжести	20	35,1	6	10,5	
	Тяжелая степень тяжести	23	40,4	0	0,0	
p		0,418		0,145		–
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)						

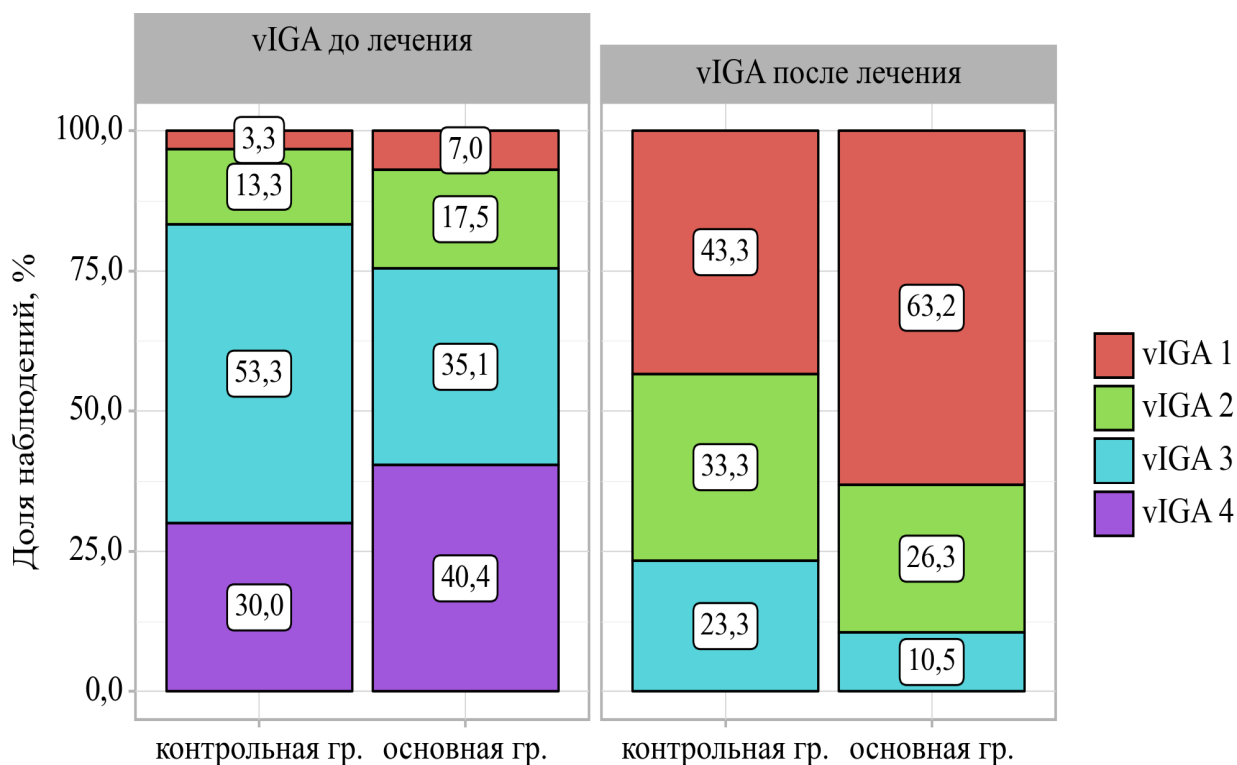


Рисунок 40 – Анализ динамики шкалы IGA в зависимости от группы исследования

При анализе объективной тяжести по шкале EASI исходно межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,769$; U–критерий Манна–Уитни), как и после лечения ($p = 0,142$; U–критерий Манна–Уитни) (Таблица 54).

Таблица 54 – Анализ динамики шкалы EASI в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p
	Шкала EASI до лечения		Шкала EASI после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Контрольная группа	13,65 (n=30)	10,08 – 21,30	5,55 (n=30)	2,25 – 13,10	< 0,001*
Основная группа	13,30 (n=50)	7,90 – 25,27	3,95 (n=50)	1,20 – 6,70	< 0,001*
p	0,769		0,142		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Внутригрупповые изменения после лечения были статистически значимыми в обеих группах (в обеих $p < 0,001$; критерий Уилкоксона) (Рисунок 41).

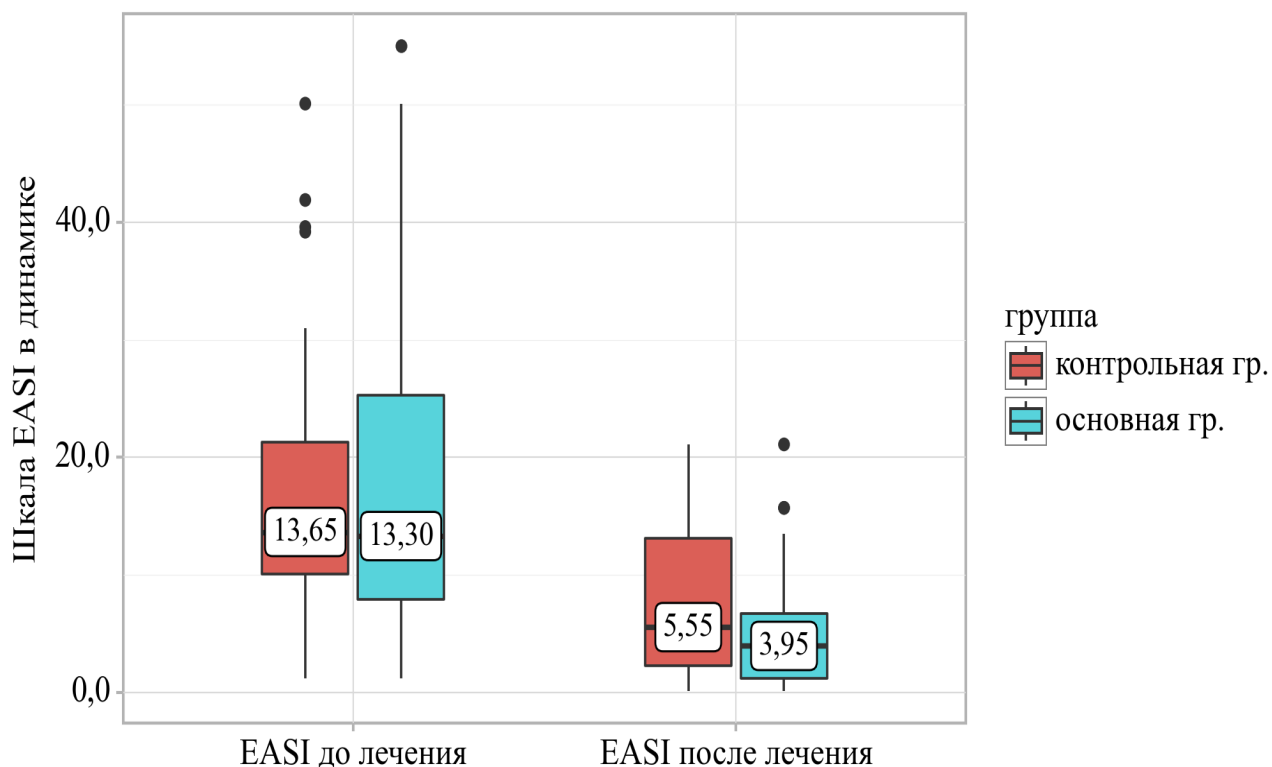


Рисунок 41 – Анализ динамики шкалы EASI в зависимости от группы исследования

Межгрупповое сравнение величины изменений (Δ EASI) также не выявило статистически значимых различий ($p = 0,137$; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 55), что указывает на сопоставимое снижение объективной тяжести в обеих группах.

Таблица 55 – Анализ Δ EASI в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Δ EASI			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа исследования	Контрольная группа	-8,10	-16,30 – -2,85	30	0,137
	Основная группа	-8,50	-22,40 – -6,15	50	

В то же время изменения субъективной оценки клинической симптоматики по опроснику РОЕМ демонстрировала преимущество группы вмешательства. Исходные значения РОЕМ не различались ($p = 0,442$; U-критерий Манна-Уитни), однако после лечения выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p = 0,012$; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 56).

Таблица 56 – Анализ динамики опросника РОЕМ в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p
	Опросник РОЕМ до лечения		Опросник РОЕМ после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Контрольная группа	17,50 (n=30)	12,25 – 19,75	8,00 (n=30)	3,25 – 11,00	< 0,001*
Основная группа	19,00 (n=50)	12,00 – 24,00	4,00 (n=50)	3,00 – 8,00	< 0,001*
p	0,442		0,012*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В обеих группах отмечено значимое улучшение (в обеих p < 0,001; критерий Уилкоксона), при этом снижение РОЕМ было более выраженным в основной группе: межгрупповая разница $\Delta \approx -4,6$ (p = 0,008; g ≈ 0,62), что соответствует эффекту средней величины и клинически ощутимому улучшению субъективного восприятия симптомов (Рисунок 42).

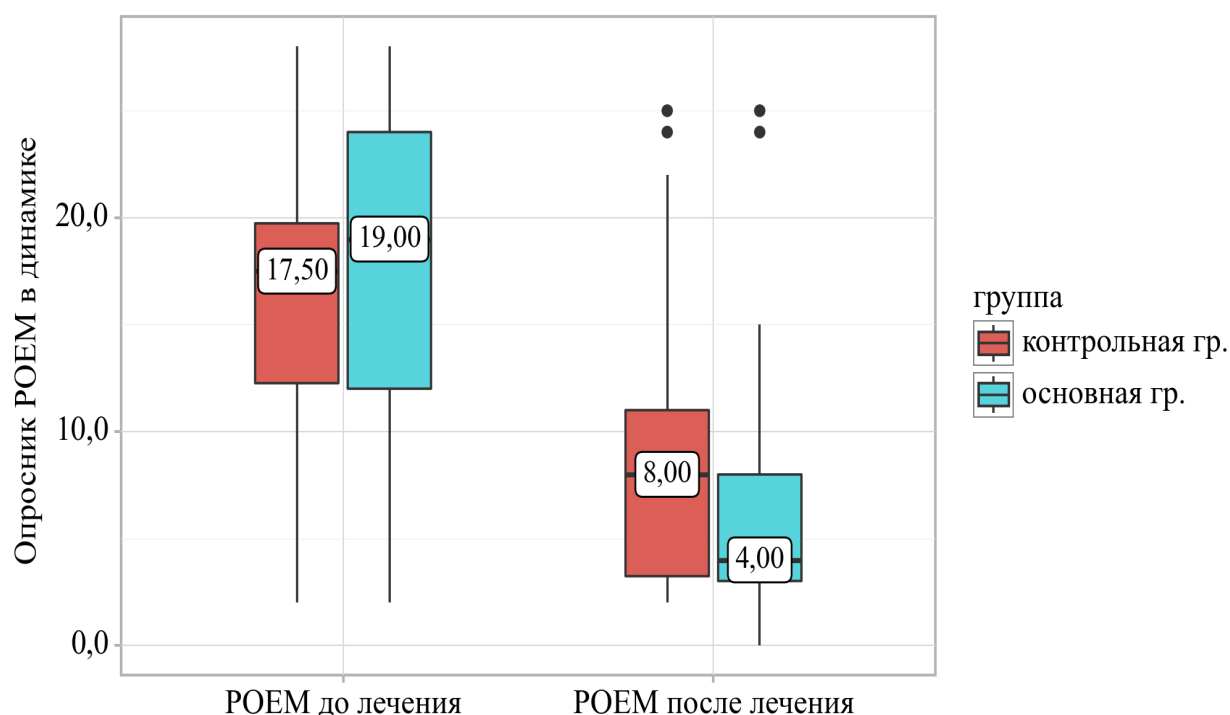


Рисунок 42 – Анализ динамики опросника РОЕМ в зависимости от группы исследования

Анализ ΔРОЕМ представлен в Таблице 57; при сравнении ΔРОЕМ выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p = 0,008$; t-критерий Стьюдента) (Рисунок 43).

Таблица 57 – Анализ Δ РОЕМ в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Δ РОЕМ			p
		М ± SD	95% ДИ	n	
Группа исследования	Контрольная группа	-7,00 ± 7,24	-9,70 – -4,30	30	0,008*
	Основная группа	-11,60 ± 7,43	-13,71 – -9,49	50	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

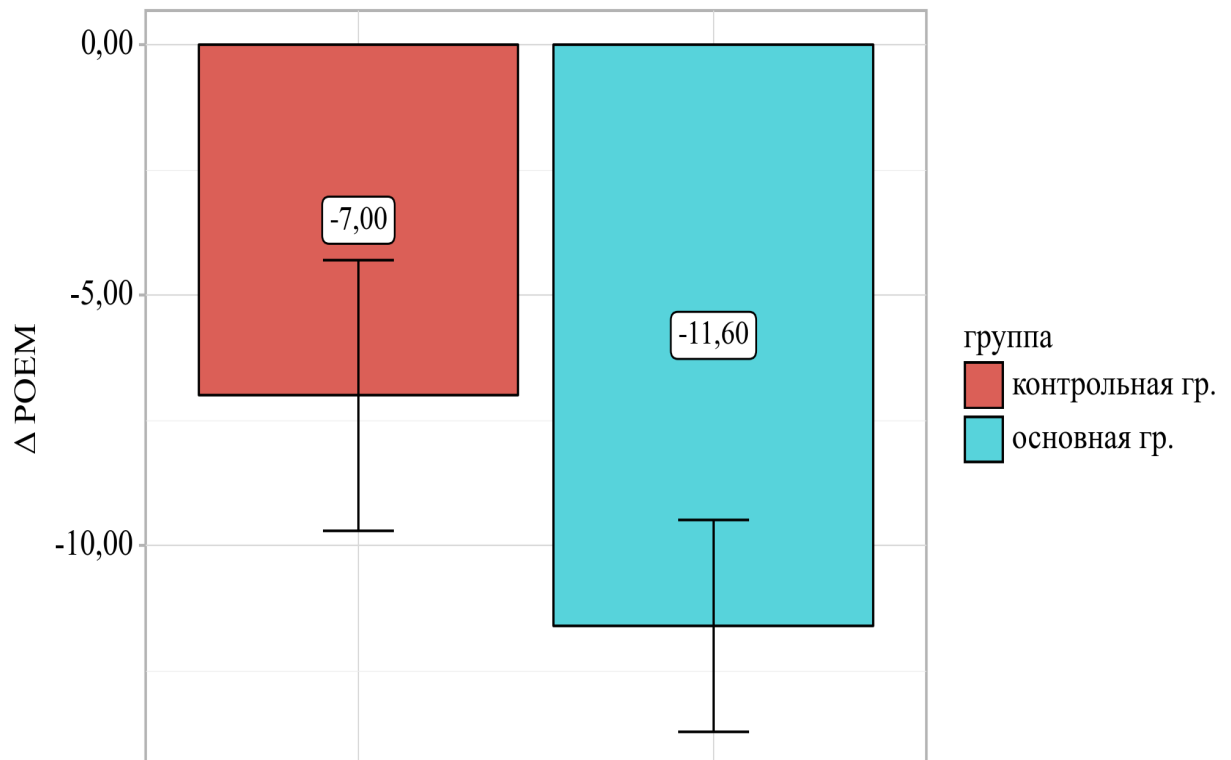


Рисунок 43 – Анализ Δ РОЕМ в зависимости от группы исследования

Исходные значения ELMAN в группах статистически значимо не различались ($p = 0,424$; t-критерий Стьюдента) (Таблица 58), а по пост-значениям межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p = 0,088$; t-критерий Стьюдента). Внутригрупповой анализ показал статистически значимое улучшение в контрольной группе ($p < 0,001$; парный t-критерий Стьюдента) и в основной группе ($p < 0,001$; парный t-критерий Стьюдента).

Таблица 58 – Анализ динамики опросника ELMAN в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p
	ELMAN до лечения		ELMAN после лечения		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
Контрольная группа	23,43 ± 8,07 (n=30)	20,42 – 26,45	14,77 ± 9,67 (n=30)	11,15 – 18,38	< 0,001*
Основная группа	25,08 ± 9,31 (n=50)	22,43 – 27,73	11,82 ± 5,62 (n=50)	10,22 – 13,42	< 0,001*
p	0,424		0,088		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Вместе с тем показатель изменения (Δ ELMAN) был статистически значимо более выраженным в основной группе (p = 0,044; t-критерий Стьюдента; $g \approx 0,47$), что соответствует эффекту малой-средней величины (Таблица 59. Рисунок 44–45). Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по пост-значениям при наличии различий по Δ может отражать межиндивидуальную вариабельность показателя.

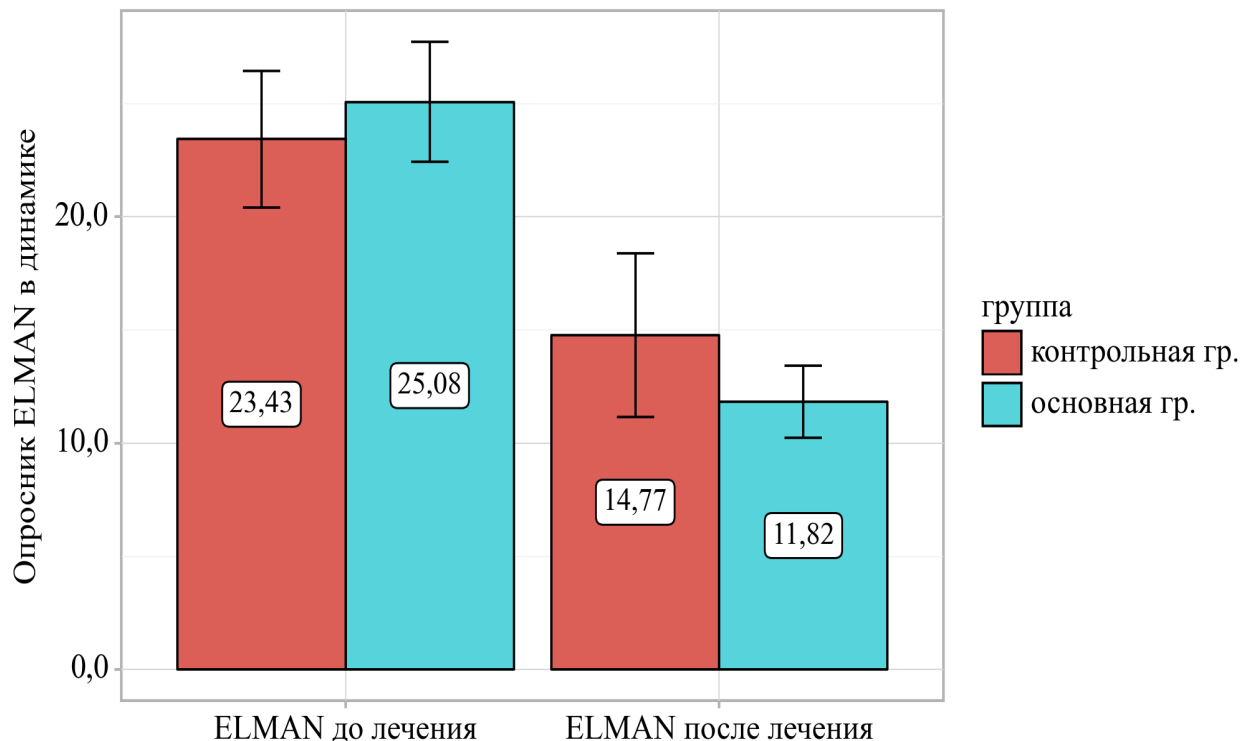
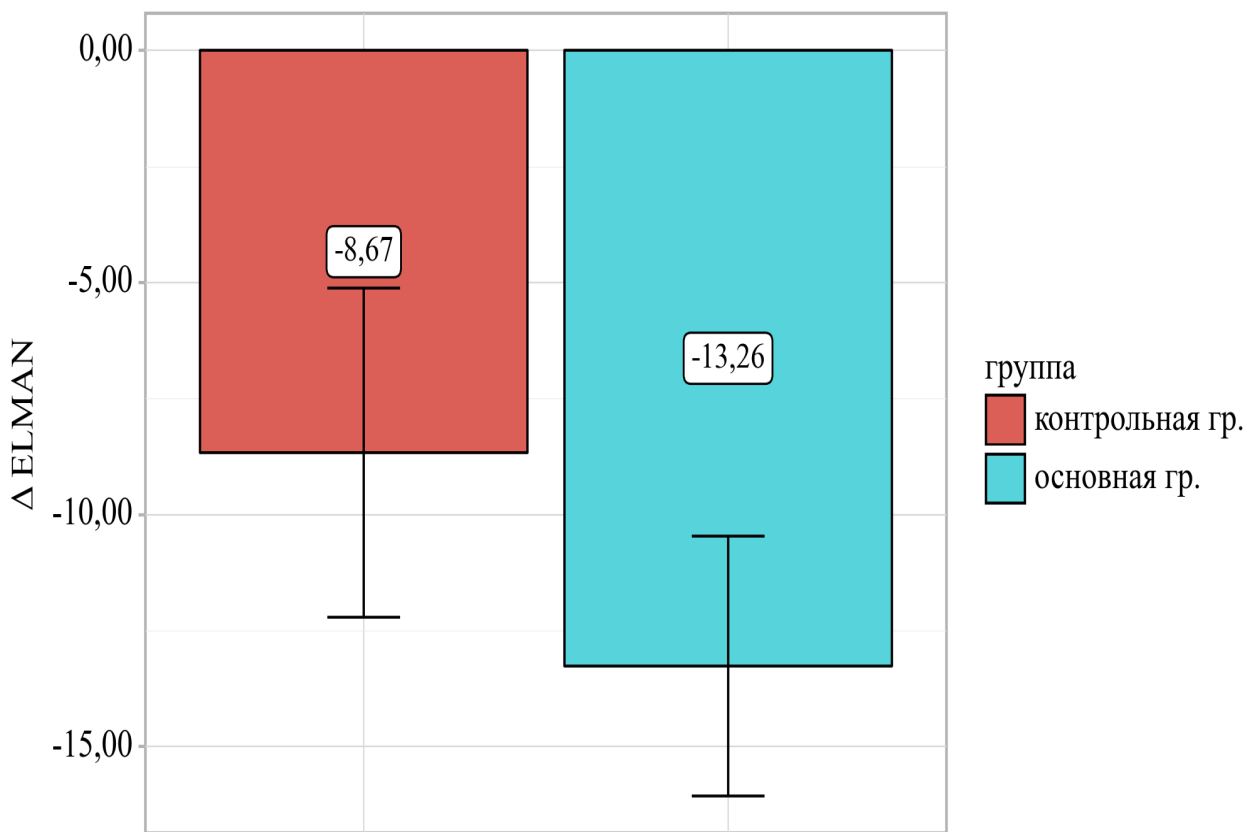


Рисунок 44 – Анализ динамики опросника ELMAN в зависимости от группы исследования

Таблица 59 – Анализ Δ ELMAN в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Δ ELMAN			p
		M \pm SD	95% ДИ	n	
Группа исследования	Контрольная группа	-8,67 \pm 9,49	-12,21 – -5,12	30	0,044*
	Основная группа	-13,26 \pm 9,84	-16,06 – -10,46	50	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Рисунок 45 – Анализ Δ ELMAN в зависимости от группы исследования

Показатели качества жизни по ДИКЖ улучшались в обеих группах. Исходно межгрупповых различий не выявлено (p = 0,629; U-критерий Манна-Уитни), после лечения межгрупповая разница также не достигла статистической значимости (p = 0,084; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 60).

Таблица 60 – Анализ динамики опросника ДИКЖ в зависимости от группы исследования

Группа исследования	Этапы наблюдения				p
	Опросник ДИКЖ до лечения		Опросник ДИКЖ после лечения		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Контрольная группа	15,50 (n=30)	10,00 – 24,25	6,00 (n=30)	4,25 – 11,00	< 0,001*
Основная группа	17,50 (n=50)	9,00 – 24,00	5,00 (n=50)	3,00 – 8,00	< 0,001*
p	0,629		0,084		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Внутригрупповые улучшения были статистически значимыми в обеих группах (в обеих p < 0,001; критерий Уилкоксона), однако сравнение ΔДИКЖ не выявило межгрупповых различий (p = 0,246; U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 61. Рисунок 46), что указывает на сопоставимое улучшение качества жизни вне зависимости от группы.

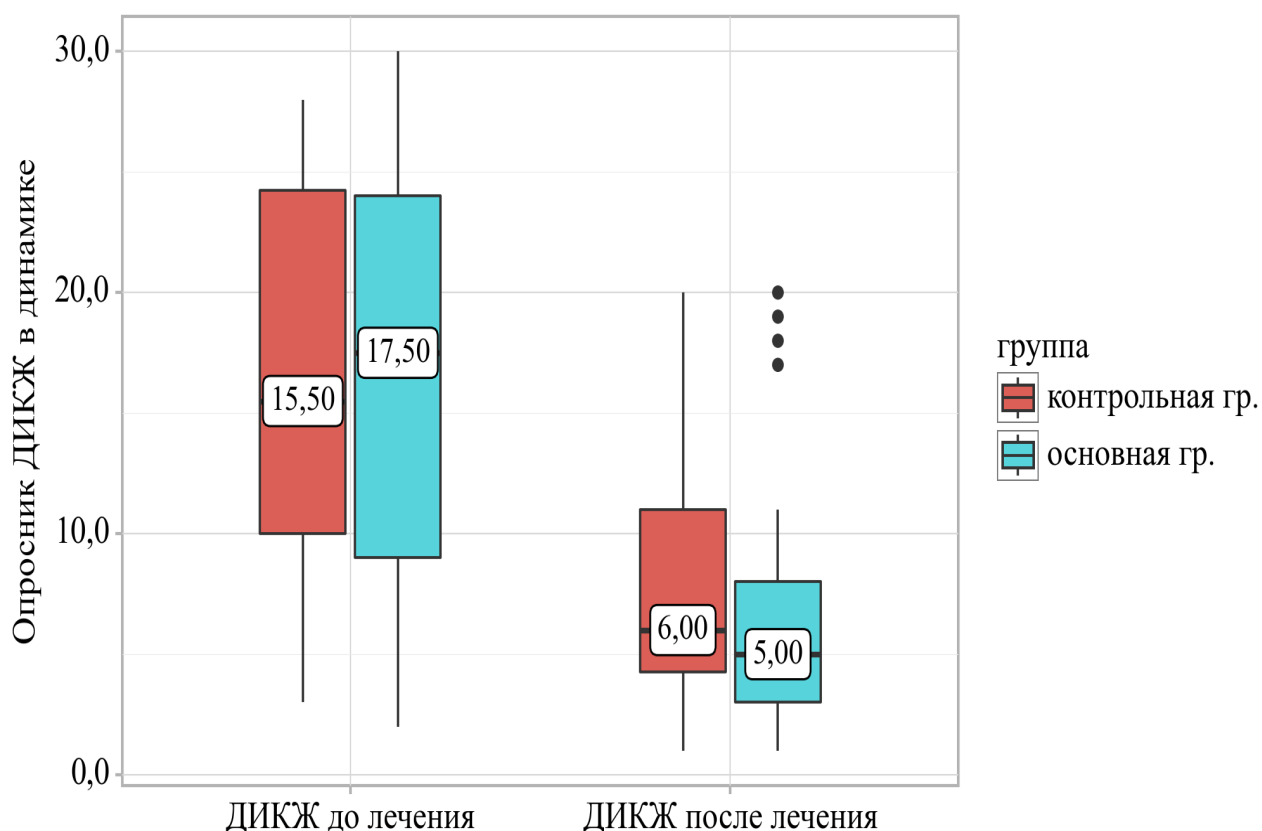


Рисунок 46 – Анализ динамики ДИКЖ в динамике в зависимости от группы исследования

Таблица 61 – Анализ Δ ДИКЖ в зависимости от группы исследования

Показатель	Категории	Δ ДИКЖ			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа исследования	Контрольная группа	-8,00	-11,00 – -5,00	30	0,246
	Основная группа	-9,00	-17,50 – -4,25	50	

Клинические примеры регресса кожного процесса у пациентов основной группы в течение 28 дней барьер-ориентированной терапии с использованием филагринол-содержащего эмолента представлены на Рисунках 47–51



Рисунок 47 – Пациент П. Динамика кожного процесса у пациента основной группы: состояние до начала барьер-ориентированной терапии и через 28 дней применения филагринол-содержащего эмолента



Рисунок 48 – Пациент Ф. Динамика кожного процесса у пациента основной группы: состояние до начала барьер-ориентированной терапии и через 28 дней применения филагринол-содержащего эмолента



Рисунок 49 – Пациент П. Динамика кожного процесса у пациента основной группы: состояние до начала барьер-ориентированной терапии и через 28 дней применения филагринол-содержащего эмолента



Рисунок 50 – Пациент Р. Динамика кожного процесса у пациента основной группы: состояние до начала барьер-ориентированной терапии и через 28 дней применения филагринол-содержащего эмолента



Рисунок 51 – Пациент К. Динамика кожного процесса у пациента основной группы: состояние до начала барьер-ориентированной терапии и через 28 дней применения филагринол-содержащего эмолента

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи с многофакторным патогенезом и выраженной клинической гетерогенностью. По данным эпидемиологических исследований, АД поражает до 20 % детей и до 10 % взрослых, при этом в ряде регионов, включая страны с низким и средним уровнем дохода, сохраняется тенденция к росту заболеваемости [42].

Заболевание относится к числу наиболее распространенных дерматозов, что обуславливает его высокую значимость для клинической дерматологии и системы здравоохранения в целом [28,29]. Бремя АД включает не только поражение кожи, ксероз и интенсивный зуд, но и нарушения сна, снижение работоспособности и повседневной активности, устойчивые психоэмоциональные последствия для пациентов и членов их семей, что приводит к значимому снижению качества жизни и продуктивности [28]. При частых рецидивах и недостаточном долгосрочном контроле заболевание формирует существенную социально-экономическую нагрузку на пациента, его окружение и систему здравоохранения [33,34]. Совокупность высокой распространенности, выраженного психосоциального бремени и клинико-фенотипической гетерогенности АД обосновывает необходимость перехода от унифицированных схем к концепции персонализированного ведения, предполагающей учет барьерного статуса, иммуновоспалительного профиля и индивидуальных клинических особенностей пациента.

В патогенезе АД центральное место занимает нарушение барьерной функции кожи. Дефекты эпидермального барьера сопровождаются увеличением трансэпидермальной потери воды, изменением pH поверхности кожи, облегченной чрезкожной сенсibilизацией, что поддерживает хроническое воспаление и способствует персистенции симптомов [11,13]. Снижение экспрессии филагрина рассматривается как один из наиболее изученных механизмов барьерной несостоятельности.

Филаггрин является ключевым белком терминальной дифференцировки кератиноцитов, определяющим архитектуру рогового слоя и формирование натурального увлажняющего фактора; его дефицит приводит к нарушению когезии корнеоцитов, снижению гидратации рогового слоя, облегченному проникновению аллергенов и поддержанию хронического воспаления [50]. По данным различных исследований, варианты FLG с потерей функции выявляются в среднем у 10–40 % пациентов с АД, а среди больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами доля носителей «нулевых» мутаций может достигать 50 %, что подчеркивает их вклад в формирование тяжелых, персистирующих фенотипов [96,183,198]. Вместе с тем, спектр мутаций FLG чрезвычайно широк и популяционно специфичен: описано более 40

различных вариантов, характерных для отдельных этнических групп [92]. Это осложняет лабораторную диагностику: генетическое тестирование требует сложных и дорогостоящих методик и, как правило, не охватывает полный набор возможных мутаций, что затрудняет интерпретацию данных [124]. Кроме того, барьерная дисфункция может обнаруживаться и при отсутствии мутаций FLG. В частности, продемонстрирована связь между повышенной трансэпидермальной потерей воды, измеренной у младенцев, и последующим риском развития АтД, причем повышенные значения ТЭПВ регистрировались и у детей с «нулевым» статусом по FLG при отсутствии клинических проявлений [129]. Однако ни генетическое тестирование, ни приборные методы оценки ТЭПВ пока не получили широкого распространения в рутинной практике, в том числе по причинам ресурсной и организационной нагрузки. В совокупности это подчеркивает необходимость доступных, стандартизованных, мало- или неинвазивных методик, позволяющих оценивать состояние эпидермального барьера и, по возможности, уровень ФЛГ *in vivo*, особенно в контексте барьер-ориентированных стратегий терапии и мониторинга.

Поддержание целостности и функциональной состоятельности кожного барьера в настоящее время рассматривается как обязательный компонент ведения АтД наряду с противовоспалительной терапией. Эмоленты остаются основой ухода при всех степенях тяжести, способствуя снижению трансэпидермальной потери воды, уменьшению ксероза и пролонгации ремиссий [25]. Отдельные современные композиции демонстрируют, помимо увлажняющего эффекта, потенциал модуляции дифференцировки кератиноцитов и воздействия на экспрессию структурных белков, включая филаггрин, что открывает перспективы их использования в качестве барьер-модифицирующих средств [20]. Несмотря на это, до последнего времени в повседневной клинической практике сохраняется дефицит стандартизованных, технологически доступных малоинвазивных методик, позволяющих осуществлять серийную количественную оценку уровня ФЛГ; данный разрыв между терапевтической концепцией и возможностями объективного мониторинга ограничивает реализацию полноценных барьер-ориентированных и персонализированных стратегий лечения. Устранение этого разрыва явилось одной из ключевых задач настоящего исследования.

Полученные результаты демонстрируют осуществимость прямой *in vivo*-оценки уровня ФЛГ с использованием методики тейп-стриппинга в сочетании с иммуногистохимическим исследованием. Такой подход обеспечивает оценку состояния эпидермального барьера и позволяет сопоставлять экспрессию уровня белка филаггрина с клиническими параметрами активности заболевания в условиях практической дерматологии. Анализ исходных показателей показал, что уровни ФЛГ закономерно снижаются по мере утяжеления клинической картины. Исходные значения ФЛГ были тем ниже, чем выше степень тяжести по индексу оценки атопического дерматита (IGA), при этом межгрупповые различия между степенями тяжести

были статистически значимыми (критерий Краскела-Уоллиса, $p = 0,001$). Установлены значимые обратные корреляции уровня ФЛГ с индексом площади и тяжести экземы EASI (коэффициент Спирмена $\rho = -0,494$; $p < 0,001$), а также с пациент-ориентированными шкалами ELMAN ($\rho = -0,325$; $p = 0,021$) и ДИКЖ ($\rho = -0,332$; $p = 0,019$).

Клиническая стратификация позволила уточнить профиль когорты и выраженность бремени заболевания. Среди включенных пациентов преобладали среднетяжелые и тяжелые формы по IGA (70 из 90; 77,8%). Показатели тяжести клинических симптомов и влияния на качество жизни свидетельствовали о значительной нагрузке: медианные значения EASI составляли 13,3 баллов [7,90–24,40], РОЕМ – 18 баллов [11–23], ДИКЖ – 16 баллов [9–24]. Таким образом, уже при «средней» степени тяжести по IGA регистрировались выраженные функциональные ограничения и значимая эмоциональная нагрузка, негативно влияющая на качество жизни. Фенотипические характеристики также демонстрировали связи с тяжестью течения: ранний дебют и указания на диатез в детстве, а также наличие пищевой аллергии чаще встречались при более тяжелом течении; напротив, частота аллергического ринита/поллиноза оставалась высокой в когорте и на исходе не сопровождалась различиями по клиническим шкалам, несмотря на более низкие значения FLG при наличии ринита/поллиноза. Указанные характеристики хорошо соотносятся с описанным в литературе фенотипом филаггрина-дефицитного АД, для которого характерны ранний дебют, более тяжелое и упорное течение, а также специфический профиль атопических коморбидностей [92,119,199]. Не менее значимым представляется анализ динамики уровня ФЛГ на фоне барьер-ориентированной терапии.

Включение филаггинол-содержащего эомолента в состав комплексной терапии атопического дерматита сопровождалось статистически значимым повышением уровня филаггина в эпидермальных кератиноцитах по данным неинвазивной верификации (тейп-стриппинг + ИГХ): в основной группе отмечен достоверный рост уровня ФЛГ ($p < 0,001$) при отсутствии изменений в группе контроля ($p = 0,980$). Межгрупповое различие по FLG после лечения было статистически значимым ($p = 0,010$), как и различия по величине изменения Δ FLG ($p = 0,019$). Клинические индексы улучшались в обеих группах, что отражает эффект комбинированной противовоспалительной терапии и базовой увлажняющей терапии. На протяжении 4 недель наблюдения улучшение зарегистрировано по всем изучаемым исходам. Вместе с тем добавление филаггинол-содержащего эомолента сопровождалось рядом различий, указывающих на преимущество вмешательства в отношении барьерной функции, а также субъективной оценки симптомов пациентами. Так, по IGA после лечения межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p = 0,145$), однако доля пациентов с «практически чистой кожей» была выше в основной группе (63,2% против 43,3%), что указывает на тенденцию к более выраженному улучшению. По EASI межгрупповых различий после

лечения не выявлено ($p = 0,142$), и сравнение $\Delta EASI$ также не показало статистически значимых различий ($p = 0,137$), то есть снижение объективной тяжести было сопоставимым в обеих группах на протяжении 4-х недель. При этом по пациент-ориентированным показателям получены более выраженные эффекты в группе филагринол-содержащего эомолента: после лечения межгрупповые различия по РОЕМ были статистически значимыми ($p = 0,012$), различия по Δ РОЕМ – также статистически значимыми ($p = 0,008$). Для ELMAN межгрупповая разница по значениям после не достигла значимости ($p = 0,088$), однако величина улучшения (Δ ELMAN) была больше в основной группе ($p = 0,044$). Показатели качества жизни (ДИКЖ) улучшались в обеих группах; межгрупповые различия после лечения не достигли статистической значимости ($p = 0,084$), как и различия по Δ ДИКЖ ($p = 0,246$).

Таким образом, на фоне сопоставимого уменьшения объективной тяжести (EASI) добавление филагринол-содержащего эомолента обеспечивало более выраженное улучшение субъективной симптомной нагрузки (РОЕМ, Δ ELMAN) и сопровождалось тенденцией к более благоприятному исходу по IGA. Совокупность этих данных подтверждает барьер-модифицирующий эффект эомолента с филагринолом и его клиническую значимость в составе адьювантной терапии. Одновременно полученные результаты демонстрируют, что неинвазивная методика тейп-стриппинга с иммуногистохимическим исследованием уровня ФЛГ пригодна для объективного мониторинга барьерного маркера в динамике и может служить информативным дополнением к стандартным клиническим шкалам.

С позиций клинической практики полученные результаты позволяют более четко очертить контуры персонализированного ведения пациентов с АтД. Низкий исходный уровень ФЛГ может рассматриваться как маркер нарушенного эпидермального барьера и повышенного риска недостаточного контроля заболевания, что обосновывает усиление барьер-ориентированных мероприятий, сокращение интервалов динамического наблюдения и более раннюю эскалацию противовоспалительной терапии у данной категории больных. Прирост уровня ФЛГ на фоне лечения отражает восстановление структур кожного барьера. С учетом необходимости повторных оценок особое значение приобретают малоинвазивные методики мониторинга: методика тейп-стриппинг с полуколичественным иммуногистохимическим исследованием обеспечивает возможность регулярного и воспроизводимого контроля барьерного статуса без дополнительной травматизации кожи и без тех финансовых и организационных ограничений, которые присущи широкому внедрению генетического тестирования FLG.

Таким образом, представленные результаты обосновывают барьер-ориентированную стратегию ведения пациентов с атопическим дерматитом. Структурная несостоятельность кожного барьера с ведущей ролью филагрина демонстрирует тесную связь с клинической

активностью и бременем симптомов, тогда как восстановление барьерной функции сопровождается повышением уровня ФЛГ и более выраженным улучшением субъективных показателей и качества жизни. Неинвазивная методика тейп-стриппинга с иммуногистохимической оценкой уровня ФЛГ показала пригодность для повторного *in vivo*-мониторинга барьерного маркера и может рассматриваться как важный элемент персонализированных стратегий ведения пациентов с АтД.

Филагринол-содержащий эмомент, продемонстрировавший согласованное улучшение барьерного маркера и клинических показателей, представляется обоснованным компонентом комплексного ухода при АтД различной степени тяжести – как в период обострения, так и в фазу ремиссии – с целью стабилизации течения, снижения частоты и выраженности обострений и повышения качества жизни.

ВЫВОДЫ

1. В результате клинической стратификации пациентов с атопическим дерматитом установлено преобладание среднетяжелого и тяжелого течения заболевания (IGA-3 — 36 (40,0%), IGA-4 — 34 (37,8%), сопровождающегося клинически значимой выраженностью симптомов и снижением качества жизни (EASI Me 13,30 [7,90; 24,40], POEM Me 18,00 [11,00; 23,00], Elman $M \pm SD$ 23,58 \pm 9,22, ДИКЖ Me 16,00 [9,00; 24,00]). Выявлены клинико-фенотипические различия, связанные со степенью тяжести и возрастом манифестации: более тяжелые формы чаще характеризовались ранним дебютом, более высокой частотой атопических коморбидностей, а также отягощенным семейным атопическим анамнезом.

2. Уровень барьерного белка филагрина, определенный методом тейп-стриппинга с последующим иммуногистохимическим исследованием, статистически значимо различался между степенью тяжести атопического дерматита: тяжелое течение сопровождалось минимальными значениями филагрина (0,171% [0,107–0,254]) по сравнению с легкими и среднетяжелыми формами (0,433% [0,191–0,618]; 0,499% [0,339–1,038]), что отражает выраженные нарушения барьерной функции кожи.

3. Снижение уровня белка филагрина до критических значений ассоциировалось с тяжелым персистирующим течением атопического дерматита, выраженностью зуда и значительным ухудшением качества жизни, чем выше уровень экспрессии белка филагрина, тем меньше степень тяжести кожного процесса, что позволяет рассматривать уровень белка филагрина в качестве маркера состоятельности эпидермального барьера и активности заболевания.

4. Прямая *in vivo*-верификация экспрессии уровня белка филагрина, оцененная методом тейп-стриппинга с последующим иммуногистохимическим исследованием, позволяет объективизировать различия в эффективности филагринол-содержащего эмоленга, по сравнению со стандартным эмоленгом, что подтверждает диагностическую ценность метода, как инструмента персонализированного мониторинга эффективности лечения АД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включать филагринол-содержащие эмоленты в качестве базовой увлажняющей терапии на постоянной основе с целью патогентически обоснованного восстановления кожного барьера; с кратностью нанесения $\geq 2-3$ р/сут после водных процедур; избегать нанесения на мокнущие/инфицированные участки кожного покрова;

2. Филагринол-содержащий эмомент рекомендуется применять на регулярной основе в период ремиссии, при обострении АД с топическими глюкокортикостероидами и/или ингибиторами кальциневрина, через 20 минут после применения которых, наносят филагринол-содержащий эмомент на кожу.

3. Неинвазивный метод тейп-стриппинг с последующим иммуногистохимическим исследованием продемонстрировал простоту и удобство применения, в сочетании с высокой диагностической ценностью и может быть рекомендован для неинвазивной оценки биомаркеров структур эпидермиса при воспалительных дерматозах.

4. Предложен следующий протокол проведения тейп стриппинга: подготовка – отмена эмолентов $\geq 12-24$ ч, топических кортикостероидов/топических ингибиторов кальциневрина $\geq 24-48$ ч в месте взятия образцов; акклиматизация пациента в месте взятия материала на протяжении 15–20 мин. Техника: выбрать зону, выполнить 5–10 последовательных взятий образцов адгезивными дисками на одном месте с одинаковым давлением и экспозицией $\approx 8-10$ с. Каждый диск маркировать (ID, дата/время, локализация, номер диска); хранить в сухом месте: краткосрочно $+ 4$ °С (до 72 ч), долгосрочно $- 20/- 80$ °С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

НУФ – натуральный увлажняющий фактор

ТКИ – топические ингибиторы кальциневрина

ТКС – топические кортикостероиды

ТС – тейп-стриппинг

ФЛГ (FLG) – филаггрин (filaggrin)

DLQI – опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (Dermatology Life Quality Index)

EASI – индекс площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index)

ELMAN – шкала интенсивности зуда (5-D Itch Scale; адаптация Элмана)

IGA – глобальная оценка заболевания исследователем (Investigator's Global Assessment)

IL – интерлейкин (Interleukin)

LoF – мутации с потерей функции (loss-of-function)

М – среднее значение; Me – медиана; Q1, Q3 – нижний (25-й) и верхний (75-й) квартили

РОЕМ – пациент-ориентированная оценка выраженности экземы (Patient-Oriented Eczema Measure)

SD – стандартное отклонение

Th – Т-хелперы (T-helpers)

TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин (Thymic Stromal Lymphopoietin)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит / А. А. Кубанов, Л. С. Намазова-Баранова, В. А. Волнухин [и др.]. – Москва : Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2024. – 100 с.
2. Кубанов, А. А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №4. – С. 8-23.
3. Ali, F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life / F. Ali, J. Vyas, A. Y. Finlay // Acta Dermato Venereologica. – 2020. – № 12 (100). – P. adv00161.
4. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder / P. M. Brunner, J. I. Silverberg, E. Guttman-Yassky [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – № 1 (137). – P. 18–25.
5. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association / A. M. Drucker, A. R. Wang, W.Q. Li [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – № 1 (137). – P. 26–30.
6. Effects of Atopic Dermatitis on Young American Children and Their Families / S. L. Chamlin, I. J. Frieden, M. L. Williams, M. M. Chren // Pediatrics. – 2004. – № 3 (114). – P. 607–611.
7. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis / A. T. M. Rønnstad, A. S. Halling-Overgaard, C. R. Hamann [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – № 3 (79). – P. 448–456.e30.
8. Relationship between atopic dermatitis, depression and anxiety: a two-sample Mendelian randomization study / H. Baurecht, C. Welker, S. E. Baumeister [et al.] // British Journal of Dermatology. – 2021. – № 4 (185). – P. 781–786.
9. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis / G. Yang, J. K. Seok, H. C. Kang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – № 8 (21). – P. 2867.
10. Cabanillas, B. Atopic dermatitis and filaggrin / B. Cabanillas, N. Novak // Current Opinion in Immunology. – 2016. – (42). – P. 1–8.
11. Stefanovic, N. Filaggrin and beyond / N. Stefanovic, A. D. Irvine // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2024. – № 2 (132). – P. 187–195.
12. Thyssen, J. P. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis / J. P. Thyssen, S. Kezic // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – № 4 (134). – P. 792–799.

13. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis / V. Moosbrugger-Martinz, C. Leprince, M. C. Méchin [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 10 (23). – P. 5318.
14. Lindh, J. D. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review / J. D. Lindh, M. Bradley // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2015. – № 5 (16). – P. 341–359.
15. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations / K. L. Hon, J. S. C. Kung, W. G. G. Ng, T. F. Leung // *Drugs in Context*. – 2018. – (7). – P. 1–14.
16. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations / A. Wollenberg, M. Kinberger, B. Arents [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2022. – № 11 (36). – P. 1904–1926.
17. Роль эмоленгов в лечении и профилактике развития обострений атопического дерматита / Д. Д. Чернушевич, О. В. Штырбул, Е. И. Гребенченко, Е. С. Феденко // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2023. – № 4. – С. 549–555.
18. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper / M. Augustin, D. Wilsmann-Theis, A. Körber [et al.] // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2019. – № S7 (17). – P. 3–33.
19. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement / G. Moncrieff, M. Cork, S. Lawton [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2013. – № 3 (38). – P. 231–238.
20. Different types of emollient cream exhibit diverse physiological effects on the skin barrier in adults with atopic dermatitis / S. G. Danby, P. V. Andrew, R. N. Taylor [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2022. – № 6 (47). – P. 1154–1164.
21. A Novel Multi-Action Emollient plus Cream Improves Skin Barrier Function in Patients with Atopic Dermatitis: In vitro and Clinical Evidence / M. Quadri, R. Lotti, L. Bonzano [et al.] // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2021. – № 1 (34). – P. 8–18.
22. Effectiveness and Tolerability of an Emollient «Plus» Compared to Urea 10% in Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis / C. R. S. Prakoeswa, B. K. N. Huda, D. Indrawati [et al.] // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2025. – № 2 (24). – P. e70051.
23. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C. N. A. Palmer, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – № 4 (38). – P. 441–446.
24. Dębińska, A. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression / A. Dębińska // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – № 11 (10). – P. 2506.

25. Elias, P. M. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis / P. M. Elias // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2022. – № 5 (128). – P. 505–511.
26. Снарская, Е. С. Филаггрин: ключ к пониманию и лечению атопического дерматита / Е. С. Снарская, Д. Дадунц, А. В. Братковская // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2025. – № 4. – С. 460–469.
27. Снарская, Е. С. Современный подход к патогенетической терапии атопического дерматита: эффективность филаггринолсодержащего эмоленга плюс по данным динамики филаггрина и клинических индексов / Е. С. Снарская, А. В. Братковская // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2025. – № 3. – С. 317–330.
28. Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990–2021, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2025. – № 5 (13). – P. 425–446.
29. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / K. Abuabara, A. M. Yu, J. P. Okhovat [et al.] // *Allergy*. – 2018. – № 3 (73). – P. 696–704.
30. Silverberg, J. I. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study / J. I. Silverberg, J. M. Hanifin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – № 5 (132). – P. 1132–1138.
31. Атопический дерматит / А. А. Кубанов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2021. – №3. – С. 44–92.
32. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017 / M. R. Laughter, M. B. C. Maymone, S. Mashayekhi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – № 2 (184). – P. 304–309.
33. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey / J. Whiteley, B. Emir, R. Seitzman, G. Makinson // *Current Medical Research and Opinion*. – 2016. – № 10 (32). – P. 1645–1651.
34. Real-World Clinical, Psychosocial, and Economic Burden of Atopic Dermatitis: Results from the ESSENTIAL AD Multicountry Study / S. Gkalpakiotis, S. Kannenberg, K. Kingo [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2024. – № 5 (14). – P. 1173–1187.
35. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom / L. Eckert, S. Gupta, A. Gadkari [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – № 1 (81). – P. 187–195.

36. Borzova, E. Eyelid dermatitis in patch-tested adult patients: a systematic review with a meta-analysis / E. Borzova, E. Snarskaya, A. Bratkovskaya // *Scientific Reports*. – 2024. – № 1 (14). – P. 18791.
37. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis / J. P. Kim, L. X. Chao, E. L. Simpson, J. I. Silverberg // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – № 4 (75). – P. 681–687.e11.
38. Sacotte, R. Epidemiology of adult atopic dermatitis / R. Sacotte, J. I. Silverberg // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – № 5 (36). – P. 595–605.
39. Borzova, E. Clinical profiling of patients with atopic eyelid dermatitis: a systematic review / E. Borzova, E. Snarskaya, A. Bratkovskaya // *25th World congress of Dermatology (WCD2023) – Singapore: 2023*. – № 3914.
40. Борзова, Е. Ю. Атопический дерматит с акцентом на поражение периорбитальной зоны: результаты систематического обзора / Е. Ю. Борзова, Е. С. Снарская, А. В. Братковская. – Текст: непосредственный // *Рахмановским чтениям 40 лет, 12 мая 2023 г. / Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Кафедра кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Московское общество дерматовенерологов и косметологов им. А. И. Поспелова, под ред. Олисовой О. Ю. и др.* – Москва: 2023. – С. 29–30.
41. Борзова, Е. Ю. Атопический дерматит век у пациентов, прошедших патч-тестирование: результаты систематического обзора и мета-анализа / Е. Ю. Борзова, А. В. Братковская, Е. С. Снарская. – Текст: непосредственный // *XVIII Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 24-25 октября 2024 г. / Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В. М. Тарановского, отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», под ред. Самцова А. В. и др.* – Санкт-Петербург: 2024. – С. 30-31.
42. Guttman-Yassky, E. Atopic dermatitis / E. Guttman-Yassky, Y. Renert-Yuval, P. M. Brunner // *The Lancet*. – 2025. – № 10478 (405). – P. 583–596.
43. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров в определении эндотипов и фенотипов атопического дерматита и оценке эффективности терапии / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, Е. В. Смольников [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2023. – Т. 20. – №4. – С. 521–542.
44. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания / Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев // *Вопросы современной педиатрии*. – 2018. – № 1. – С. 85–88.

45. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita [et al.] // *Allergology International*. – 2016. – № 1 (65). – P. 103–108.
46. Genetic and Immunological Pathogenesis of Atopic Dermatitis / C. F. Schuler, L. C. Tsoi, A. C. Billi [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2024. – № 5 (144). – P. 954–968.
47. McLean, W. H. I. Filaggrin failure – from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond / W. H. I. McLean // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – (175). – P. 4–7.
48. Profilaggrin requires both linker and filaggrin peptide sequences to form granules: implications for profilaggrin processing in vivo / M. K. Kuechle, C. D. Thulin, R. B. Presland, B. A. Dale // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1999. – № 6 (112). – P. 843–852.
49. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene / S. Q. Gan, O. W. McBride, W. W. Idler [et al.] // *Biochemistry*. – 1990. – № 40 (29). – P. 9432–9440.
50. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease / A. Sandilands, C. Sutherland, A. D. Irvine, W. H. McLean // *Journal of Cell Science*. – 2009. – № 9 (122). – P. 1285–1294.
51. Acefylline activates filaggrin deimination by peptidylarginine deiminases in the upper epidermis / M. C. Méchin, L. Cau, M. F. Galliano [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2016. – № 2 (81). – P. 101–106.
52. Briot, J. Deimination, Intermediate Filaments and Associated Proteins / J. Briot, M. Simon, M. C. Méchin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – № 22 (21). – P. 8746.
53. Caspase-14 Is Required for Filaggrin Degradation to Natural Moisturizing Factors in the Skin / E. Hoste, P. Kemperman, M. Devos [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2011. – № 11 (131). – P. 2233–2241.
54. Rawlings, A. V. Moisturization and skin barrier function / A. V. Rawlings, C. R. Harding // *Dermatologic Therapy*. – 2004. – № s1 (17). – P. 43–48.
55. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin / L. Pellerin, J. Henry, C. Y. Hsu [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – № 4 (131). – P. 1094–1102.
56. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect / S. J. Brown, K. Kroboth, A. Sandilands [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – № 1 (132). – P. 98–104.
57. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients / E. Giardina, N. Paolillo, C. Sinibaldi, G. Novelli // *Dermatology*. – 2008. – № 1 (216). – P. 83–84.

58. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association / R. Cascella, V. Foti Cuzzola, T. Lepre [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2011. – № 4 (131). – P. 982–984.

59. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan / T. Nomura, M. Akiyama, A. Sandilands [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – № 6 (128). – P. 1436–1441.

60. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger, T. Illig, H. Baurecht [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – № 1 (118). – C. 214–219.

61. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children / S. J. Brown, C. L. Relton, H. Liao [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – № 4 (161). – P. 884–889.

62. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis / N. Morar, W. O. Cookson, J. I. Harper, M. F. Moffatt // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – № 7 (127). – P. 1667–1672.

63. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / J. N. Barker, C. N. Palmer, Y. Zhao [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – № 3 (127). – P. 564–567.

64. Filaggrin gene mutations are associated with asthma and eczema in later life / N. E. Rice, B. D. Patel, I. A. Lang [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2008. – № 4 (122). – P. 834–836.

65. TNF- α downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: role for TNF- α antagonists to improve skin barrier / B. E. Kim, M. D. Howell, E. Guttman-Yassky [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2011. – № 6 (131). – P. 1272–1279.

66. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes / D. Gutowska-Owsiak, A. L. Schaupp, M. Salimi [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – № 3 (165). – P. 492–498.

67. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models / C. Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – № 2 (129). – P. 426–433.e8.

68. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants / A. H. Ziyab, W. Karmaus, J. W. Holloway [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – № 3 (27).

69. Törmä, H. Skin barrier disruption by sodium lauryl sulfate-exposure alters the expressions of involucrin, transglutaminase 1, profilaggrin, and kallikreins during the repair phase in human skin in

vivo / H. Törmä, M. Lindberg, B. Berne // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – № 5 (128). – P. 1212–1219.

70. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity / S. Kezic, G. M. O'Regan, N. Yau [et al.] // *Allergy*. – 2011. – № 7 (66). – P. 934–940.

71. Мачарадзе, Д.Ш. Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггрина при атопическом дерматите / Д. Ш. Мачарадзе // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2022. – № 2. – С. 234–244.

72. Scott, I. R. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment / I. R. Scott, C. R. Harding // *Developmental Biology*. – 1986. – № 1 (115). – P. 84–92.

73. Changes in environmental humidity affect the water-holding property of the stratum corneum and its free amino acid content, and the expression of filaggrin in the epidermis of hairless mice / C. Katagiri, J. Sato, J. Nomura, M. Denda // *Journal of Dermatological Science*. – 2003. – № 1 (31). – P. 29–35.

74. Bernerd, F. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed in vitro / F. Bernerd, D. Asselineau // *Developmental Biology*. – 1997. – № 2 (183). – P. 123–138.

75. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin / M. Rinnerthaler, J. Duschl, P. Steinbacher [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2013. – № 5 (22). – P. 329–335.

76. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity / E.H. Choi, B. E. Brown, D. Crumrine [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2005. – № 3 (124). – P. 587–595.

77. Профиль метилирования ДНК и экспрессия гена филаггрина в крови у пациентов с атопическим дерматитом: исследование «случай–контроль» / С. Б. Антонова, М. А. Уфимцева, О. Г. Макеев [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2024. – Т. 100. – №2. – С. 31-41.

78. A mechanistic target of rapamycin complex 1/2 (mTORC1)/V-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (AKT1)/cathepsin H axis controls filaggrin expression and processing in skin, a novel mechanism for skin barrier disruption in patients with atopic dermatitis / A. S. Naeem, C. Tommasi, C. Cole [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – № 4 (139). – P. 1228–1241.

79. Orchestrated control of filaggrin–actin scaffolds underpins cornification / D. Gutowska-Owsiak, J. B. de La Serna, M. Fritzsche [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2018. – № 4 (9). – P. 412.

80. Олисова, О.Ю. Микробиом кожи и атопический дерматит: обзор литературы / О. Ю. Олисова, О. А. Свитич, М. Б. Потапова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – №5. – С. 443–450.
81. *Staphylococcus aureus* causes aberrant epidermal lipid composition and skin barrier dysfunction / J. Kim, B. E. Kim, E. Berdyshev [et al.] // *Allergy*. – 2023. – № 5 (78). – P. 1292–1306.
82. *Staphylococcus aureus* binds to the N-terminal region of corneodesmosin to adhere to the stratum corneum in atopic dermatitis / A. M. Towell, C. Feuille, P. Vitry [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2021. – № 1 (118).
83. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications / J. Kim, B. E. Kim, K. Ahn, D. Y. M. Leung // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2019. – № 5 (11). – P. 593–603.
84. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens / T. C. Scharschmidt, M. Q. Man, Y. Hatano [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – № 3 (124). – P. 496–506.e6.
85. Oyoshi, M. K. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17- dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen / M. K. Oyoshi, G. F. Murphy, R. S. Geha // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – № 3 (124). – P. 485–493.e1.
86. Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma / A. J. Rogers, J. C. Celedón, J. A. Lasky-Su [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – № 6 (120). – P. 1332–1337.
87. Allergic sensitization and filaggrin variants predispose to the comorbidity of eczema, asthma, and rhinitis: results from the Isle of Wight birth cohort / A. H. Ziyab, W. Karmaus, H. Zhang [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2014. – № 9 (44). – P. 1170–1178.
88. Spergel, J. M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march / J. M. Spergel // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2010. – № 2 (105). – P. 99–106.
89. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure / M. L. A. Schuttelaar, M. Kerkhof, M. F. Jonkman [et al.] // *Allergy*. – 2009. – № 12 (64). – P. 1758–1765.
90. Hsu, C. K. Filaggrin: an emerging star in atopic march / C.K. Hsu, M. Akiyama, H. Shimizu // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2008. – № 6 (107). – P. 429–431.
91. Gustafsson, D. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age / D. Gustafsson, O. Sjöberg, T. Foucard // *Allergy*. – 2000. – № 3 (55). – P. 240–245.

92. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy / S. J. Brown, Y. Asai, H. J. Cordell [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – № 3 (127). – P. 661–667.
93. Filaggrin gene mutation associations with peanut allergy persist despite variations in peanut allergy diagnostic criteria or asthma status / Y. Asai, C. Greenwood, P. R. Hull [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – № 1 (132). – P. 239–242.e7.
94. Атопический марш: современный взгляд на проблему и возможности профилактики его развития / А. О. Литовкина, Е. В. Смольников, О. Г. Елисютина [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2025. – Т. 22. – №3. – С. 304–313.
95. Tokura, Y. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype / Y. Tokura, S. Hayano // *Allergology International*. – 2022. – № 1 (71). – P. 14–24.
96. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnowicki, H. He, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – № 1 (143). – P. 1–11.
97. Patrick, G. J. Which Way Do We Go? Complex Interactions in Atopic Dermatitis Pathogenesis / G. J. Patrick, N. K. Archer, L. S. Miller // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2021. – № 2 (141). – P. 274–284.
98. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J. K. Gittler, A. Shemer, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – № 6 (130). – P. 1344–1354.
99. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses / L. C. Tsoi, E. Rodriguez, D. Stölzl [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – № 5 (145). – P. 1406–1415.
100. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin / H. Esaki, P. M. Brunner, Y. Renert-Yuval [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – № 6 (138). – P. 1639–1651.
101. Novak, N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis / N. Novak // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – № 4 (129). – P. 879–886.
102. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis / K. Yoshida, A. Kubo, H. Fujita [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – № 4 (134). – P. 856–864.
103. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation / K. Iwamoto, T. J. Nümm, S. Koch [et al.] // *Allergy*. – 2018. – № 11 (73). – P. 2205–2213.

104. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin / A. Onoue, K. Kabashima, M. Kobayashi [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2009. – № 12 (18). – P. 1036–1043.
105. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L. A. Beck, T. Bieber [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – №1 (4). – P. 1.
106. Mast cell-derived IL-13 downregulates IL-12 production by skin dendritic cells to inhibit the TH1 cell response to cutaneous antigen exposure / J. M. Leyva-Castillo, M. Das, E. Artru [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – № 6 (147). – P. 2305–2315.e3.
107. Mast Cells Initiate Type 2 Inflammation through Tryptase Released by MRGPRX2/MRGPRB2 Activation in Atopic Dermatitis / T. Jia, D. Che, Y. Zheng [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2024. – № 1 (144). – P. 53–62.e2.
108. A basophil-neuronal axis promotes itch / F. Wang, A. M. Trier, F. Li [et al.] // *Cell*. – 2021. – № 2 (184). – P. 422-440.e17.
109. Mack, M. R. The Itch–Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective / M. R. Mack, B. S. Kim // *Trends in Immunology*. – 2018. – № 12 (39). – P. 980–991.
110. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch / L. K. Oetjen, M. R. Mack, J. Feng [et al.] // *Cell*. – 2017. – № 1 (171). – P. 217-228.e13.
111. Hanifin, J. M. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis / J. M. Hanifin, G. Rajka // *Acta Dermato-Venereologica*. – 1980. – (60). – P. 44–47.
112. Vakharia, P. P. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials / P. P. Vakharia, R. Chopra, J. I. Silverberg // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2018. – № 1 (19). – C. 15–22.
113. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children / E. Weisshaar, T. L. Diepgen, T. Bruckner [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2008. – № 3 (88). – P. 234–239.
114. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012 / L. Schneider, S. Tilles, P. Lio [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – № 2 (131). – P. 295-299.e27.
115. Johnson, K. M. Diagnosis and management of atopic dermatitis / K. M. Johnson, B. M. Will, D. W. Johnson // *JAAPA*. – 2021. – № 7 (34). – P. 32–36.
116. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection / A. B. Fishbein, J. I. Silverberg, E. J. Wilson, P. Y. Ong // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – № 1 (8). – P. 91–101.
117. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review / K. Maliyar, C. Sibbald, E. Pope, R. Gary Sibbald [et al.] // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2018. – № 12 (31). – P. 538–550.

118. Thomsen, S. F. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis, and Treatment / S. F. Thomsen // *ISRN Allergy*. – 2014. – P. 1–7.
119. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients / D. Garmhausen, T. Hagemann, T. Bieber [et al.] // *Allergy*. – 2013. – № 4 (68). – P. 498–506.
120. Yew, Y. W. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics / Y. W. Yew, J. P. Thyssen, J. I. Silverberg // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – № 2 (80). – P. 390–401.
121. Yang, Y. B. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review / Y. B. Yang, C. W. Lynde, P. Fleming // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2020. – № 4 (24). – P. 399–404.
122. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide / J. M. Hanifin, W. Baghoomian, E. Grinich [et al.] // *Dermatitis*. – 2022. – № 3 (33). – P. 187–192.
123. Оценка степени тяжести атопического дерматита – стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI / А. Э. Карамова, В. В. Чикин, Л. Ф. Знаменская, К. М. Аулова // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2022. – Т. 98. – №3. – С. 53-60.
124. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers / S. Mastrafsi, G. Vrioni, M. Bakakis [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – № 16 (11). – P. 4639.
125. Biomarkers in atopic dermatitis / D. Bakker, M. de Bruin-Weller, J. Drylewicz [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – № 5 (151). – P. 1163–1168.
126. Noninvasive and minimally invasive techniques for the diagnosis and management of allergic diseases / R. Baumann, E. Untersmayr, U. M. Zissler [et al.] // *Allergy*. – 2021. – № 4 (76). – P. 1010–1023.
127. Tape strips in dermatology research / A. J. Hughes, S. S. Tawfik, K. P. Baruah [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – № 1 (185). – P. 26–35.
128. Zysk, W. Tape Stripping – Searching for Minimally Invasive Biomarkers in Atopic Dermatitis / W. Zysk, M. Trzeciak // *Dermatology Practical & Conceptual*. – 2024. – № 2 (14). – P. e2024123.
129. Tape strips in inflammatory skin disease: a noninvasive method for molecular insights and personalized care / D. Liu, B. D. Hu, A. Mishra [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2025. – № 5 (193). – P. 839–846.
130. Keurentjes, A. J. Research Techniques Made Simple: Stratum Corneum Tape Stripping / A. J. Keurentjes, I. Jakasa, S. Kezic // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2021. – № 5 (141). – P. 1129-1133.e1.

131. The tape stripping procedure – evaluation of some critical parameters / J. Lademann, U. Jacobi, C. Surber [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – № 2 (72). – P. 317–323.
132. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis / C. Riethmuller, M. A. McAleer, S. A. Koppes [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – № 6 (136). – P. 1573-1580.e2.
133. Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children with Early-Onset Atopic Dermatitis / E. Guttman-Yassky, A. Diaz, A. B. Pavel [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2019. – № 12 (155). – P. 1358.
134. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype / D. Y. M. Leung, A. Calatroni, L. S. Zaramela [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2019. – № 480 (11).
135. Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome / H. Emmert, H. Baurecht, F. Thielking [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2021. – № 10 (30). – P. 1398–1408.
136. Tape-Strip Proteomic Profiling of Atopic Dermatitis on Dupilumab Identifies Minimally Invasive Biomarkers / H. He, C. M. Olesen, A. B. Pavel [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – №11. – P. 1768
137. Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis / H. He, R. Bissonnette, J. Wu [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – № 1 (147). – P. 199–212.
138. Improved bioequivalence assessment of topical dermatological drug products using dermatopharmacokinetics / B. N'Dri-Stempfer, W. C. Navidi, R. H. Guy, A. L. Bunge // *Pharmaceutical Research*. – 2009. – № 2 (26). – P. 316–328.
139. Side-by-Side Comparison of Skin Biopsies and Skin Tape Stripping Highlights Abnormal Stratum Corneum in Atopic Dermatitis / B. E. Kim, E. Goleva, P. S. Kim [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2019. – № 11 (139). – P. 2387-2389.e1.
140. Inpatient comparison of atopic dermatitis skin transcriptome shows differences between tape-strips and biopsies / E. Del Duca, H. He, Y. Liu [et al.] // *Allergy*. – 2024. – № 1 (79). – P. 80–92.
141. European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update / A. Wollenberg, M. Kinberger, B. Arents [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2025. – № 9 (39). – P. 1537–1566.
142. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy / A. Wollenberg, M. Kinberger, B. Arents [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2022. – № 9 (36). – P. 1409–1431.

143. Impact of daily use of emollient 'plus' on corticosteroid consumption in patients with atopic dermatitis: An open, randomized controlled study / H. Zelenkova, D. Kerob, S. Salah, A. L. Demessant-Flavigny [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2023. – № S5 (37). – P. 27–34.

144. Elias, P. M. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis / P. M. Elias, J. S. Wakefield, M. Q. Man // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2019. – № 1 (32). – P. 1–7.

145. Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции / Н.Н. Мурашкин, Л. А. Опрятин, Р. В. Епишев [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2022. – № 5. – С. 347–351.

146. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies / R. Sidbury, A. Alikhan, L. Bercovitch [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2023. – № 1 (89). – P. e1–e20.

147. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg, S. Christen-Zäch, A. Taieb [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – № 12 (34). – P. 2717–2744.

148. Effect of Topical Periocular Steroid Use on Intraocular Pressure: A Retrospective Analysis / M. M. Maeng, C. G. De Moraes, B. J. Winn, L. R. D. Glass // *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. – 2019. – № 5 (35). – P. 465–468.

149. Topical Steroid Withdrawal in Atopic Dermatitis: Patient-reported Characterization from a Swedish Social Media Questionnaire / M. Alsterholm, M. Af Klinteberg, S. Vrang [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2025. – (105). – P. adv40187.

150. Topical steroid withdrawal and atopic dermatitis / H. F. Marshall, D. Y. M. Leung, G. Lack [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2024. – № 4 (132). – P. 423–425.

151. Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / L. Fonacier, J. Spergel, E. N. Charlesworth [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – № 6 (115). – P. 1249–1253.

152. Phototherapy for atopic eczema / A. H. Musters, S. Mashayekhi, J. Harvey [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – № 10.

153. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials / A. W. L. Chu, M. M. Wong, D. G. Rayner [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – № 6 (152). – P. 1470–1492.

154. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents / M. Deo, A. Yung, S. Hill, M. Rademaker // *International Journal of Dermatology*. – 2014. – № 8 (53). – P. 1037–1041.
155. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis / C. Sibbald, E. Pope, N. Ho, M. Weinstein // *Pediatric Dermatology*. – 2015. – № 1 (32). – P. 36–40.
156. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema / M. E. Schram, E. Roekevisch, M. M. Leeftang [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – № 2 (128). – P. 353–359.
157. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial / K. Reich, J. P. Thyssen, A. Blauvelt [et al.] // *The Lancet*. – 2022. – № 10348 (400). – P. 273–282.
158. Oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis / D. Mikhaylov, B. Ungar, Y. Renert-Yuval, E. Guttman-Yassky // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2023. – № 5 (130). – P. 577–592.
159. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Jing, J. Cheng [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – № 13.
160. Long-Term Effectiveness and Reasons for Discontinuation of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis / C. M. Boesjes, E. Kamphuis, M. de Graaf [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2024. – № 10 (160). – P. 1044.
161. The evolving landscape of biologic therapies for atopic dermatitis: Present and future perspective / E. David, B. Ungar, Y. Renert-Yuval [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2023. – № 2 (53). – P. 156–172.
162. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies / K. Papp, J. C. Szepietowski, L. Kircik [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – № 4 (85). – P. 863–872.
163. The Safety and Efficacy of Roflumilast Cream 0.15% and 0.05% in Patients with atopic dermatitis: Randomized, Double-Blind, Phase 2 Proof of Concept Study / M. Gooderham, L. Kircik, M. Zirwas [et al.] // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2023. – № 2 (22). – P. 139–147.
164. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis / L. F. Eichenfield, R. S. Call, D. W. Forsha [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – № 4 (77). – P. 641-649.e5.
165. Эффективность ингибиторов янус-киназ в лечении атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике / Е. А. Шатохина, А. С. Полонская, А. Ю. Сырысева [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2023. – № 2. – С. 238–249.

166. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2) / A. Wollenberg, A. Blauvelt, E. Guttman-Yassky [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – № 3 (184). – P. 437–449.

167. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) / E. L. Simpson, C. Flohr, L. F. Eichenfield [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – № 5 (78). – P. 863-871.e11.

168. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – № 10086 (389). – P. 2287–2303.

169. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study / B. S. Kim, K. Sun, K. Papp [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – № 6 (82). – P. 1305–1313.

170. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial / R. Bissonnette, K. A. Papp, Y. Poulin [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – № 5 (175). – P. 902–911.

171. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / E. L. Simpson, R. Sinclair, S. Forman [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – № 10246 (396). – P. 255–266.

172. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial / E. Guttman-Yassky, D. Thaçi, A. L. Pangan [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – № 3 (145). – P. 877–884.

173. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials / E. L. Simpson, J. P. Lacour, L. Spelman [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – № 2 (183). – P. 242–255.

174. Перспективные направления в терапии атопического дерматита / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, А. Э. Карамова, Д. В. Прошутинская // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2017. – Т. 93. – №5. – С. 34-46.

175. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to severe atopic dermatitis: results from a 12-week, multicentre, randomized, placebo-controlled double-blind trial / R. Bissonnette, Y. Poulin, Y. Zhou [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – № 4 (166). – P. 853–860.

176. Efficacy and safety of topical WBI-1001 in the treatment of atopic dermatitis: results from a phase 2A, randomized, placebo-controlled clinical trial / R. Bissonnette, G. Chen, C. Bolduc [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2010. – № 4 (146).

177. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis / A. S. Paller, L. Stein Gold, J. Soung [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – № 3 (84). – P. 632–638.

178. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis / J. Peppers, A. S. Paller, T. Maeda-Chubachi [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – № 1 (80). – P. 89-98.e3.

179. Strategies against Nonsense: Oxadiazoles as Translational Readthrough-Inducing Drugs (TRIDs) / A. Campofelice, L. Lentini, A. Di Leonardo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – № 13 (20). – P. 3329.

180. Targeting Nonsense Mutations in Diseases with Translational Read-Through-Inducing Drugs (TRIDs) / K. Nagel-Wolfrum, F. Möller, I. Penner [et al.] // *BioDrugs*. – 2016. – № 2 (30). – P. 49–74.

181. Czarnowicki, T. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – № 6 (139). – P. 1723–1734.

182. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency / T. E. Stout, T. McFarland, J. C. Mitchell [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – № 2 (134). – P. 423–429

183. Irvine, A. D. Crossing Barriers; Restoring Barriers? Filaggrin Protein Replacement Takes a Bow / A. D. Irvine // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – № 2 (134). – P. 313–314.

184. Gibbs, N. K. L-Histidine Supplementation in Adults and Young Children with Atopic Dermatitis (Eczema) / N. K. Gibbs // *The Journal of Nutrition*. – 2020. – (150). – P. 2576S-2579S.

185. Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis / S. P. Tan, S. B. Brown, C. E. Griffiths [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2017. – №10. – P. 403–411.

186. Three randomised phase I/IIa trials of 5% cis-urocanic acid emulsion cream in healthy adult subjects and in patients with atopic dermatitis / J. Peltonen, L. Pylkkänen, C. T. Jansén [et al.] // *Acta Dermato Venereologica*. – 2014. – № 4 (94). – P. 415–420.

187. Harding, C. R. Filaggrin – revisited / C. R. Harding, S. Aho, C. A. Bosko // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2013. – № 5 (35). – P. 412–423.

188. Brown, S. J. One Remarkable Molecule: Filaggrin / S. J. Brown, W. H. Irwin McLean // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2012. – № 3 (132). – P. 751–762.

189. Jin, M. From Bench to Clinic: the Potential of Therapeutic Targeting of the IL-22 Signaling Pathway in Atopic Dermatitis / M. Jin, J. Yoon // *Immune Network*. – 2018. – № 6 (18).

190. Renert-Yuval, Y. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines / Y. Renert-Yuval, E. Guttman-Yassky // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2020. – № 1 (124). – P. 28–35.

191. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial / E. Guttman-Yassky, P. M. Brunner, A. U. Neumann [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – № 5 (78). – P. 872-881.e6.

192. Granato, L. Modulator from fractions of vegetable unsaponifiables / L. Granato // *Personal Care*. – 2012. – P. 69–72.

193. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции / Н. Н. Мурашкин, Р. А. Иванов, Э. Т. Амбарчян [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. – 2021. – № 5. – С. 435–440.

194. Снарская, Е.С. Инновационный филагринол-содержащий эмомент / Е. С. Снарская, А. В. Братковская // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2022. – № 5. – С. 65–89.

195. Масальский, С.С. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при атопическом дерматите у детей / С. С. Масальский, Ю. С. Смолкин, О. Ю. Смолкина // *Аллергология и Иммунология в Педиатрии*. – 2023. – № 2. – С. 16–32

196. Снарская, Е. С. Возможности модуляции уровня структурного белка кожного барьера Филаггрина с целью оптимизации терапии пациентов с атопическим дерматитом / Е. С. Снарская, А. В. Братковская // *Рахмановские чтения. XLI научно-практическая конференция с международным участием «От болезни к здоровой коже», 17 мая 2024 г. / Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет). Кафедра кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Московское общество дерматовенерологов и косметологов им. А. И. Пospelова, под ред. Олисовой О. Ю. др. – Москва: 2024. – С. 11–14.*

197. Snarskaia, E. Investigating the Impact of Filaggrinol on Enhancing Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis Patients / E. Snarskaia, A. Bratkovskaya // *Symposium of the European Academy of Dermatology and Venereology – Prague: 2025. – № 1114.*

198. Глухова Е.А. Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии : специальность 3.1.21. «Педиатрия» ; 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Глухова Евгения Александровна ; Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 127 с.

199. Римская, А.М. Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника : специальность 3.2.21 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Римская Алена Михайловна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 176 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Оценка атопического дерматита исследователем IGA

Оригинальное название: Investigator's global assessment (IGA). Источник (официальный сайт разработчиков) – <https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>
Клинические рекомендации Атопический дерматит (утв. Минздравом России) Приложение Г1 ГН. Из оценки/подсчета баллов IGA исключаются волосистая часть головы, ладони и подошвы.

Таблица А.1 – Шкала IGA

Баллы	Категория	Описание
0	Чистая кожа	Проявления атопического дерматита полностью исчезли, за исключением остаточных очагов депигментации (поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация).
1	Практически чистая кожа	Проявления атопического дерматита в целом не полностью исчезли, а оставшиеся очаги представляют собой светло-розовые (за исключением поствоспалительной гиперпигментации) и/или едва заметные при пальпации твердые участки утолщения кожи и/или папулы и/или едва заметные при пальпации участки лихенизации, эскориации; экссудация/образование струпьев отсутствует.
2	Легкая степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой очаги светло-красного цвета; с незначительными, но четко выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами с незначительными, но четко выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с незначительным, но четко выраженным утолщением кожи, мелкими отметинами на коже и мелкопластинчатым лихеноидным шелушением; экссудация/образование струпьев отсутствует.
3	Средняя степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой очаги красного цвета; с легко определяемыми при пальпации умеренно выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с умеренными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с умеренным утолщением кожи, грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с незначительной экссудацией/образованием струпьев.
4	Тяжелая степень	Проявления атопического дерматита в целом представляют собой глубокие очаги темно-красного цвета; с выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания или проникающего поверхностного поражения; с выраженным утолщением кожи с очень грубыми отметинами на коже и крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с экссудацией/образованием струпьев от средней до тяжелой степени.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Индекс распространенности и тяжести экземы EASI

Область вовлечения.

Каждая область тела потенциально вовлечена на 100%. Оцените от 0 до 6 баллов по следующей таблице:

Таблица Б.1 – Индекс EASI (область вовлечения)

% вовлечения	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
оценка	0	1	2	3	4	5	6

Тяжесть признаков.

Оцените тяжесть каждого признака по шкале от 0 до 3:

Таблица Б.2 – Индекс EASI (тяжесть признаков)

0	отсутствуют
1	Легкая
2	Средняя
3	тяжелая

Таблица Б.3 – Оценки

Область тела	Эритема (0-3)	Отек/папулы (0-3)	Экскориации (0-3)	Лихенификация (0-3)	оценка области	множитель	Оценка на область тела
Голова/шея	(+	+)	+))	X	X 0,1	
Туловище	(+	+)	+))	X	X 0,3	
Верхние конечности	(+	+)	+))	X	X 0,2	
Нижние конечности	(+	+)	+))	X	X 0,4	
Общая оценка за 4 области тела							(0-72)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Пациент-ориентированная оценка экземы (РОЕМ)

Пожалуйста, обведите один из вариантов ответа на каждый из приведенных ниже семи вопросов, касающихся течения Вашего атопического дерматита. Пожалуйста, оставьте незаполненными те вопросы, на которые Вы затрудняетесь ответить.

1. Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

2. Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

3. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

4. Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие (выделялась прозрачная жидкость) из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

5. Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

6. Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

7. Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?

Ни одного 1-2 дня 3-4 дня 5-6 дней Каждый день

Всего РОЕМ баллов (Максимально 28): _____

Как производится оценка результатов?

Каждый из семи вопросов оценивается одинаково по шкале от 0 до 4, как описано ниже:

Ни одного =0

1-2 дня =1

3-4 дня =2

5-6 дней =3

Каждый день =4

Что означают баллы РОЕМ?

Чтобы помочь пациентам и врачам понять результаты РОЕМ, были установлены следующие диапазоны:

- 0 2 = Чистая или почти чистая кожа
- 3 7 = Легкий атопический дерматит
- 8 16 = Атопический дерматит средней степени тяжести
- 17 24 = Тяжелый атопический дерматит
- 25 28 = Очень тяжелый атопический дерматит

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Оценка интенсивности зуда по опроснику ELMAN

1. Продолжительность: в течение последних 2 недель, сколько часов в день вы испытывали зуд?

Менее 6 ч/день 6-12 ч/день 12-18 ч/день 18-23 ч/день Весь день

2. Степень: оцените, пожалуйста, интенсивность Вашего зуда за последние 2 недели

нет слабый умеренный сильный невыносимый

3. Динамика: за последние 2 недели Ваш зуд усилился или уменьшился по сравнению с предыдущим месяцем?

Полностью исчез Гораздо лучше, но еще есть Немного лучше, но еще есть Не изменился ухудшился

4. Ограничение трудоспособности: оцените влияние зуда на следующие виды деятельности за последние 2 недели

Сон

Никогда не мешает Иногда мешает уснуть Часто мешает уснуть Мешает уснуть и иногда будит Мешает уснуть и часто будит ночью

Досуг/общение

Не применим Никогда не влияет Редко влияет Иногда влияет Часто влияет Всегда

Домашняя работа/обязанности

Не применим Никогда не влияет Редко влияет Иногда влияет Часто влияет

Работа/учеба

Не применим Никогда не влияет Редко влияет Иногда влияет Часто влияет

5. Распространение: Отметьте, присутствовал ли зуд кожи следующих частей Вашего тела в течение последних 2 недель. Если часть тела не указана, выберите ту, которая ближе всего анатомически.

Голова/ВЧГ Тыл стопы Живот Бедро Плечи/предплечье

Лицо Подошвы Спина Голень Места контакта/трения с одеждой

Грудь Ладони Ягодицы Тыл кистей Паховая область

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Дерматологический индекс качества жизни

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?

- Очень сильно
- Достаточно сильно
- Незначительным образом
- Нет

7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?

- Да/нет

8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?

Сильно

Незначительно

Не беспокоило

9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?

Очень сильно

Достаточно сильно

Незначительным образом

Нет

10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

Очень сильно

Достаточно сильно

Незначительным образом

Нет

11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

Очень сильно

Достаточно сильно

Незначительным образом

Нет