

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОЛЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОДУЛЯТОРЫ СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА, В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И КСЕРОЗОМ. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, А.Г. Гаджигороева, О.Г. Елисютина, Р.М. Загртдинова, Д.В. Заславский, О.Р. Зиганшин, А.В. Игнатовский, М.М. Кохан, О.И. Летяева, Е.В. Матушевская, Т.В. Медведева, Н.Б. Мигачева, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева, О.Ю. Олисова, О.В. Правдина, О.А. Пritуло, М.Н. Репецкая, Н.В. Романова, А.В. Самцов, О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Н.С. Татаурщикова, Е.С. Феденко, Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Е.А. Шатохина, Л.А. Юсупова

PRACTICAL ISSUES ON THE APPLICATION OF EMOLLIENTS CONTAINING FILAGGRIN MODULATORS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND XEROSIS. RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS

L.S. Kruglova, A.N. Lvov, E.R. Araviyskaya, A.L. Bakulev, A.G. Gadzhigoroeva, O.G. Elisyutina, R.M. Zagrtdinova, D.V. Zaslavsky, O.R. Ziganshin, A.V. Ignatovsky, M.M. Kokhan, O.I. Letyaeva, E.V. Matushevskaya, T.V. Medvedeva, N.B. Migacheva, K.N. Monakhov, N.N. Murashkin, O.B. Nemchaninova, N.M. Nenasheva, O.Yu. Olisova, O.V. Pravdina, O.A. Pritulo, M.N. Repetskaya, N.V. Romanova, A.V. Samtsov, O.A. Sidorenko, E.S. Snarskaya, E.V. Sokolovsky, O.B. Tamrazova, N.S. Tataurshchikova, E.S. Fedenko, N.V. Fedotova, N.V. Shartanova, E.A. Shatokhina, L.A. Yusupova

Аннотация

В 2021 г. прошло 2 совета экспертов, в которых приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, косметологии, аллергологии. Рабочими группами совещания экспертов после обсуждения был оценен вклад дефицита филаггрина в патогенез атопического дерматита (АтД) и других заболеваний/состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформированы рекомендации по применению эмолента Адмера с учетом роли филаггрина в развитии АтД и ксероза. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии АтД, ксероза различной этиологии, обсудили возможности вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов и месте эмолентов в клинической практике. Были высказаны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

Ключевые слова: атопический дерматит, ксероз, эмоленты, модулятор синтеза филаггрина, дерматокосметическое средство Адмера.

Abstract

Leading experts in dermatovenerology, cosmetology, and allergology took part in two expert meetings in 2021. Working groups after the expert meetings and discussions assessed the role of filaggrin deficiency in the pathogenesis of atopic dermatitis and other diseases/conditions accompanied by xerosis. Recommendations for Admer emollient application were developed considering the filaggrin role in the development of atopic dermatitis (AD) and xerosis. The experts comprehensively analyzed options of basic therapy for AD, xerosis of various etiologies as well as discussed AD secondary prevention. They also developed unified recommendations on managing such patients and the place of emollients in clinical practice. Recommendations on future education, information and management activities were made as well so as to deepen physicians' and patients' knowledge on the issue of emollients administration in AD and xerosis of various etiologies.

Key words: atopic dermatitis, xerosis, emollients, filaggrin synthesis modulator, Admer dermatocosmetic preparations.

Ссылка для цитирования: Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Елисютина О.Г., Загртдинова Р.М., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Игнатовский А.В., Кохан М.М., Летяева О.И., Матушевская Е.В., Медведева Т.В., Мигачева Н.Б., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Немчанинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Правдина О.В., Пritуло О.А., Репецкая М.Н., Романова Н.В., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татаурщикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Шатохина Е.А., Юсупова Л.А. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совета экспертов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 87–94.

В 2021 г. были проведены 2 совета экспертов на тему «Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггрина, в ведении пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом». Совещания экспертов были приурочены к выходу на российский рынок нового дерматокосметического средства Адмера, предназначенного для применения у больных atopическим дерматитом (АтД), а также при заболеваниях/состояниях, сопровождающихся ксерозом. Рабочими группами совещания экспертов после обсуждения был оценен вклад дефицита филаггрина в патогенез АтД и других заболеваний/состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформированы рекомендации по применению эмолента Адмера с учетом роли филаггрина в развитии АтД и ксероза. Эксперты рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии больных АтД, ксероза различной этиологии, обсудили возможность вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации по применению эмолентов в клинической практике. Были сформулированы предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

Филаггрин и его роль в поддержании барьерной функции кожи

Исследования последних десятилетий, посвященные изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТJ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть обусловлена различными причинами, в частности, при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггрина [1].

Филаггрин (от англ. FILament AGGRegating proteIN) — структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггрина — высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса [2].

Во время посттрансляционного процессинга профилаггрин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется на отдельные полипептиды филаггрина, размер каждого из которых составляет приблизительно 35 кДа. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом — кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггрин также связывается с кератином 1-го и 10-го типов, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеточного зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [3]. Интерес-

но, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггрин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [3]. В последующем филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глутамин, аргинин), и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокианиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ, англ. Natural Moisturizing Factor, NMF), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [4]. Ген, кодирующий филаггрин (от англ. Filaggrin gene, FLG), находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из 3 экзонов, 2 интронов и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который обеспечивает сложный механизм дифференцировки эпидермиса [5]. Первый экзон — некодирующий. Во втором экзоне начинается генетическая программа для синтеза белка. Третий экзон, самый большой, кодирует полипептид профилаггрина и содержит от 10 до 12 tandemных повторов [1]. Вследствие нарушения синтеза филаггрина, его недостаточности, генетических мутаций возникает несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также к отсутствию натуральной защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, АтД, ихтиоза и других патологий [6].

Функции филаггрина и его роль в развитии патологических состояний

Филаггрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между клетками эпидермального слоя. Кроме того, он вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система НУФ состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие НУФ — аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (РСА), мочевины, молочная кислота, пироглутаминовая кислота, сахара, органические кислоты, пептиды, ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.), лимонная кислота и ее производные [7]. НУФ формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды (ТЭПВ), колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [8]. Транс-урокианиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-урокианиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействию ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее действие, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез керамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (керамиды/холестерин/жирные кислоты), и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене

кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от УФО. Таким образом, филаггрин – незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера.

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка, что способствует образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гироскопических аминокислот НУФ, ТЭПВ и чрезмерной десквамации [9]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [10].

Мутации в гене FLG вызывают полную потерю экспрессируемого белка по этому аллелю (FLGLoF) [11]. На сегодняшний день многочисленных исследований подтверждают широкий спектр мутаций FLGLoF в различных этнических группах: выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций FLG [12]. У пациентов, гомозиготных по нулевым аллелям FLG, наблюдается выраженный дефицит белка филаггрина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. У гетерозиготных людей наблюдается различная степень снижения выработки филаггрина в коже, что клинически проявляется ксерозом, АтД, аллергическими и простыми дерматитами [13]. До 50% всех случаев среднетяжелого и тяжелого АтД в Северной Европе наблюдаются у пациентов с нулевыми мутациями FLG и представляют собой наиболее значимые генетические факторы риска, выявленные для АтД (общее увеличение рисков в 3,12–4,78 раза) [14].

Особое значение для функционирования кожного барьера имеет не только наличие или отсутствие мутации в FLG, но и оценка внутригенных вариаций числа копий (CNV) с аллелями, кодирующими 10, 11 или 12 мономеров филаггрина. Эти варианты аллели приводят к различным уровням белка филаггрина в эпидермисе. Низкий CNV независимо от классических мутаций с потерей функции в FLG является фактором риска АтД. Каждый дополнительный повтор FLG снижает риск развития АтД в 0,88 раза. Это позволяет предположить, что даже небольшое увеличение экспрессии FLG может быть терапевтически значимым. Также низкий CNV может способствовать более высокой абсорбции кожей химических агентов, что может стать причиной развития системных токсических реакций. Надо отметить, что комплекс эпидермальной дифференцировки включает, помимо FLG, еще около 60 различных генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее значимыми из них являются FLG2 (отвечает за структуру и функции рогового слоя), GATA3 (фактор транскрипции для FLG и FLG2) и SPRR3 [15, 16].

Известно, что у пациентов с мутациями в гене филаггрина отмечается повышенный риск развития АтД, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [9]. В коже пациентов с АтД происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительно-

му дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате к нарушению барьерной функции кожи [17]. Такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггрина и характеризуется тяжелым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсибилизацией [18]. Кроме того, у таких пациентов с атопией и мутациями в гене филаггрина индекс тяжести заболевания Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) сильно коррелирует с ТЭПВ, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается. При наличии нулевых мутаций FLG у пациентов с АтД чаще отмечаются тяжелая степень заболевания, большая частота рецидивов и госпитализаций [19]. При этом ксероз и воспаление кожи при АтД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов [20]. К еще большему снижению экспрессии филаггрина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление. Так, IL-31 – цитокин ТН2-клеток – снижает экспрессию гена филаггрина [21, 22]. Недавнее исследование показало, что IL-33 – алармин, который в избытке вырабатывается в эпидермисе пациентов с АтД, – также обладает способностью снижать экспрессию FLG [23].

Было показано, что у больных АтД и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia* [24]. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсибилизации по IgE-типу. В рутинной клинической практике заподозрить наличие мутаций гена филаггрина можно по ряду признаков: семейный характер патологии, раннее начало заболевания у детей, более тяжелое течение АтД, высокий уровень сенсибилизации, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный кератоз, мелкопластинчатое шелушение, прогрессирование атопического марша [25].

Помимо АтД, корреляция между отсутствием или пониженным содержанием филаггрина и нарушением эпидермального гомеостаза была выявлена с помощью гистологических и молекулярно-биологических методов исследования у пациентов с ихтиозом. Ихтиоз – это наследственное заболевание кожи, при котором нарушается процесс ороговения. В результате мутации, приводящей к потере функционального состояния в гене филаггрина, нарушается дифференцировка клеток эпидермиса, что проявляется ксерозом, утолщением кожи и ее обильным шелушением. Исследования биоптатов кожи пациентов с вульгарным ихтиозом с помощью световой и электронной микроскопии выявили отсутствие или аномальную форму гранул кератогиалина, а иммуноокрашивание аналогичных биоптатов указывало на отсутствие филаггрина [10, 26].

В случае гетерозиготного носительства генетических мутаций у пациентов наблюдаются различные степени снижения выработки филаггрина в коже, что влияет на развитие клинической картины. Могут

развиться проявления ксероза или дерматитов: аллергического, простого или атопического. При этом значительное влияние будет иметь не только сам фактор наличия или отсутствия мутации, но и особенность внутригенной кодировки количества копий филаггрина: 10, 11 или 12 мономеров [16]. Каждый дополнительный повтор FLG значительно снижает риск развития АТД, что повышает значимость разработки средств, способных влиять на экспрессию FLG. Уменьшенное количество воспроизводимых копий филаггрина встречается гораздо чаще среди населения, чем нулевые мутации данного гена. Снижение количества филаггрина влечет за собой развитие ТЭПВ, нарушение эпидермального барьера, а клинически проявляется сухостью кожи, то есть генетически обусловленным ксерозом. При ксерозе линии на ладонях становятся более выраженными, формируется гиперлинеарность. Этот признак сохраняется в течение всей жизни и является одним из обязательных проявлений врожденной сухости кожи; вместе с проявлениями фолликулярного кератоза и мелкопластинчатым шелушением они формируют клиническую триаду признаков наследственно обусловленного ксероза кожи. Эти симптомы начинают появляться не ранее 1–2-летнего возраста. Распространенность ксероза, по отдельным оценкам, не зависит от пола и составляет около 30% у лиц трудоспособного возраста и превышает 50% у лиц 65 лет и старше [27, 28].

Угнетение функциональной активности эпидермиса может не только развиваться за счет генетических мутаций, но и быть вторичным на фоне развития аллергического воспаления. Иммунологические реакции могут значительно влиять на целостность кожного покрова даже при отсутствии врожденных дефектов эпидермального барьера. Показано, что ряд цитокинов, например IL-4 и IL-13 – два основных цитокина воспаления 2-го типа, способны снижать выработку структурных белков (филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина) и молекул клеточной адгезии (десмоглеинов и окклюдина), а также подавлять синтез керамидодоминантных липидов [29]. IL-31, еще один цитокин ТН2-клеток, и IL-33, алармин, способны снижать экспрессию гена филаггрина (FLG) [29].

Инволютивные изменения сами по себе не являются патологией, но они могут сопровождаться такими состояниями, как ксероз кожи и зуд. Иммуногистохимическое исследование эпидермиса на коже голени у молодых и пожилых добровольцев показало заметное уменьшение филаггрина и инволюкрина в эпидермисе на коже голени у пожилых людей [30]. Вопрос о механизмах, приводящих к снижению количества филаггрина в коже пожилых людей, был рассмотрен M. Rinnerthaler и соавт., которые проанализировали экспрессию гена филаггрина, лорикрина и малого белка, богатого пролином (small proline-rich protein, SPRR), в гистологических образцах кожи добровольцев молодого, среднего и пожилого возраста из регионов, не подверженных избыточному солнечному облучению [31]. Было отмечено заметное увеличение мРНК SPRR (от 10 до 100 раз у людей среднего возраста по сравнению с молодыми и у пожилых по сравнению с молодыми соответственно), а также трехкратное

снижение уровня мРНК филаггрина и лорикрина. Повышение SPRR и снижение лорикрина могут влиять на механические свойства рогового слоя. С возрастом содержание филаггрина резко снижается, и это может быть причиной того, что роговой слой у пожилых людей характеризуется сниженной гидратацией и способностью связывать воду [31].

Снижение синтеза филаггрина может происходить вторично при ряде соматических заболеваний и под воздействием триггеров внешней среды: разнообразных химических веществ, неблагоприятных экологических условий, действия ряда лекарственных препаратов, инфекционных агентов и др. [32–36].

Эмолент, содержащий филагринол

Одним из индукторов активности филаггрина является филагринол, который содержит липидные компоненты – неомыляемые фракции липидов. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилаггрина [37]. Среди них PPAR – рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилаггрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез собственного филаггрина [10, 38].

Единственным эмолентом на российском рынке дерматокосметики, который содержит модулятор синтеза белка филаггрина – филагринол, является Адмера. При местном применении филагринол стимулирует созревание профилаггрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [39]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации в ней. Филагринол, стимулируя синтез филаггрина, способствует также пополнению запасов НУФ. Кроме филагринола в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как керамид РС104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18 бета-глицирретинновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АТД или ксерозе, но и активирует синтез собственного филаггрина, тем самым помогая восстанавливать структуру кожи и поддерживать оптимальный уровень ее увлажненности.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании 8%-го филагринола в эмульсии (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) 2 раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Было выявлено, что гидратация увеличивалась на 13, 19, 26, 33, 39 и 44% к 10, 20, 30, 40, 50 и 60-му дням соответственно в группе, использующей филагринол, тогда как в контрольной группе уровень гидратации оставался практически без изменений. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по показателям: общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования филагринола со временем увеличивались и составляли 6,83, 7,63, 8,18, 8,63, 8,98, 9,50 и 9,73 в дни 0, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23 на 60-й день [40]. Кроме того, при наружном применении филагринол предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения. После обработки 8%-ной эмульсией модулятора филагрина было показано снижение продукции малондиальдегида на 35,4% после однократного применения и на 49,8% после 10 дней повторного местного применения [41].

В ходе первого российского открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования с участием 35 детей 4–17 лет с АТД легкой и средней степени тяжести, проходившего в июне – августе 2020 г., изучались эффективность и безопасность использования крема Адмера на фоне комплексной терапии (бальнео- и антибактериальной) [42]. В ходе исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 33% за 4 недели со значения $36,226 \pm 12,321$ на визите скрининга до $24,28 \pm 11,49$ ($p < 0,001$). Оценка динамики индекса Eczema Area and Severity Index (EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ($p < 0,001$). После четырех недель терапии отмечено достоверное снижение индекса Investigator Global Assessment (IGA) на 14,3% со значения $1,8 \pm 0,406$ на визите скрининга до $1,543 \pm 0,561$ ($p = 0,003$). Оценка интенсивности ксероза, проводившаяся по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), продемонстрировала снижение показателя на 39% через 4 недели использования крема Адмера с показателя $5,057 \pm 1,494$ до $3,086 \pm 1,463$ ($p < 0,001$). Проведенный инструментальный анализ параметров кожи показал статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й недель терапии ($p < 0,001$): на визите 1 среднее значение индекса составило $47,3 \pm 11,1$ г/м²/ч, на визите 2 – $41,6 \pm 8,7$ г/м²/ч, на визите 3 – $31,3 \pm 11,0$ г/м²/ч. Уровень кислотности (рН) кожи в исследовании измерялся с помощью рН-метрии и не продемонстрировал статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 недели применения крема Адмера ($p \geq 0,05$). Полученные средние результаты рН находились в пределах

нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне шеи). По окончании 4 недель терапии родители или законные представители пациентов оценивали удовлетворенность применением косметического средства Адмера по 5-балльной шкале Ликерта, средний балл составил $4,6 \pm 0,4$. Большинство родителей пациентов также положительно оценили органолептические свойства крема Адмера. Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования были зарегистрированы 3 нежелательных явления у 2 пациентов, которые, согласно экспертному заключению, не были связаны с применяемым эмоментом. Таким образом, был сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости исследуемого косметического средства.

В июне 2021 г. завершилось открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности 12-недельного применения эмомента Адмера в составе стандартной терапии АТД у 40 детей 3–17 лет [43]. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием крема Адмера в качестве уходового средства приводит к уменьшению выраженности и тяжести АТД. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 70% ($p < 0,001$) со значения $28,818 \pm 10,748$ на визите скрининга до $8,515 \pm 10,102$ через 84 дня, а также снижение этого показателя на 67% в группе детей, не получавших мометазона фуруат в составе комплексной терапии. В рамках дополнительного анализа были исключены данные 11 пациентов, получавших мометазона фуруат в комплексе терапии хотя бы один раз в течение исследования, и, соответственно, были проанализированы данные 29 пациентов. Согласно полученным данным, среднее арифметическое значение суммарного балла индекса SCORAD на скрининге составило $29,6 \pm 11,707$, через 14 дней терапии – $23,31 \pm 11,222$, через 28 дней – $18,141 \pm 12,216$, через 56 дней – $13,209 \pm 11,798$, через 84 дня терапии среднее значение данного показателя равнялось $9,686 \pm 10,537$ балла, отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$). В ходе проведения оценки степени тяжести АТД с учетом площади поражения по индексу EASI через 14 дней терапии были установлены следующие средние значения суммарного балла данного индекса: $3,205 \pm 2,203$, через 28 дней – $2,025 \pm 1,717$, через 56 дней – $1,25 \pm 1,214$, через 84 дня – $0,872 \pm 1,005$ балла. Таким образом, отмечено значительное снижение суммарного балла данного показателя относительно исходного уровня ($p < 0,001$). Начиная с 4-й недели терапии и до ее окончания балл по индексу IGA был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ($p < 0,001$). При оценке интенсивности ксероза по ВАШ была отмечена положительная динамика на всех контрольных визитах через 14, 28, 56 и 84 дня терапии ($p < 0,001$) по сравнению со скринингом – $3,225 \pm 1,187$, $2,425 \pm 1,43$, $1,55 \pm 1,518$ и $1,175 \pm 1,412$ балла соответственно. Исследование уровня увлажненности кожного покрова объектив-

ными инструментальными методами также показало статистически значимую положительную динамику. Оценка гидратации кожи на щеках, в Т-зоне, на теле, плечах, кистях, ногах показала статистически значимое уменьшение индекса ТЭПВ по сравнению с исходным уровнем через 28 и 84 дня терапии ($p < 0,005$). Отклонения уровня кислотности (рН) кожи по результатам рН-метрии от физиологических показателей выявлено не было. По окончании 12 недель нанесения крема Адмера родители/законные представители пациентов оценивали удовлетворенность от применения косметического средства по 5-балльной шкале Ликерта. Средний балл по данной шкале составил $4,75 \pm 0,588$. Все опрошенные оценили удовлетворенность от применения крема посредством ответов «удовлетворительно» (7,5%), «хорошо» (10%) и «отлично» (82,5%). Кроме того, установленное в исследовании снижение выраженности и тяжести АТД указывает на улучшение качества жизни пациентов. В ходе исследования не было выявлено ни одного нежелательного явления. Большинству участников понравились органолептические свойства исследуемого крема, удовлетворенность от его применения в большинстве случаев была оценена как отличная, а приверженность к использованию крема была высокой на протяжении всего курса лечения.

Обсуждение результатов совещания экспертов и выводы

В ходе проведения совещания эксперты обозначили основные направления, выявили накопившиеся проблемы, касающиеся применения эмолентов:

- целесообразность классификации эмолентов в зависимости от входящих в состав активных ингредиентов и механизмов их действия, преимущества новых классов эмолентов;
- персонифицированный подход к выбору эмолента с учетом этиологии ксероза;
- возможности вторичной профилактики АТД посредством раннего начала использования эмолентов у лиц с факторами риска развития АТД;
- недостаточная информированность о важности применения эмолентов как многих врачей-специалистов, так и пациентов.

Оценивая средство Адмера, эксперты высказались о научной обоснованности и высоком потенциале эффективности его применения. Было отмечено, что необходимы дальнейшие исследования оценки эффективности Адмеры у пациентов не только с АТД, но и с ксерозом кожи различной этиологии, а также профилактической ценности данного дерматокосметического средства, в том числе в долгосрочной перспективе.

Выводы

1. Дефицит филагрина отмечается при АТД, ксерозе, ихтиозе, инволютивных изменениях. Роль филагрина в поддержании структуры и функциональной активности эпидермиса хорошо изучена. Известна роль дефицита филагрина в прогрессировании atopического марша за счет транскутанной сенсibilизации, влияния на развитие пищевой аллергии. Доказан повышенный риск аллергических реакций на арахис у пациентов со сниженным уровнем фи-

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

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

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

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

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

6. Эмоленты могут быть рассмотрены в качестве средств вторичной профилактики АТД. В ряде исследований было показано, что применение эмолентов снижает риск развития atopического марша (PEBBLES, BEEP), однако данный вопрос требует

проведения дальнейших исследований, в том числе по выбору оптимального эмолента для вторичной профилактики АТД.

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

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

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

Конфликт интересов

Материалы по продукту были предоставлены компанией «Др. Редди'с Лаботорис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Литература

1. Брагина Е.Е. Филагрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2011. – № 4. – С. 651–660. [Bragina E.E. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. Review // *Plastic surgery and cosmetology*. – 2011. – № 4. – P. 651–660. In Russian].
2. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood // *J Invest Dermatol*. – 2007. – V. 127. – P. 564–567.

3. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.-M. The skin: an indispensable barrier // *Exp Dermatol*. – 2008. – V. 17. – № 12. – P. 1063–1072.
4. Presland R.B., Fleckman P., Haydock P.V. et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus // *J Biol Chem*. – 1992. – V. 267. – № 33. – P. 23772–23781.
5. Кудрявцева А.В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при atopическом дерматите // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2017. – № 4. – С. 82–89. [Kudryavtseva A.V. Violation of the skin barrier as a leading factor in the formation of the local inflammatory process in atopic dermatitis // *Bulletin of dermatology and venereology*. – 2017. – № 4. – P. 82–89. In Russian].
6. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 365. – № 14. – P. 1315–1327.
7. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // *Журнал дерматовенерологии и косметологии*. – 2002. – № 1. – С. 23–25. [Araviyskaya E.R., Sokolovsky E.V. Dry skin. Causes of occurrence. Principles of correction // *Journal of dermatovenereology and cosmetology*. – 2002. – № 1. – P. 23–25. In Russian].
8. Фуникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза // *Косметолог*. – 2013. – № 1. [Funikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. Criteria for making a diagnosis // *Cosmetologist*. – 2013. – № 1. In Russian].
9. Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I. et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2014. – V. 18. – № 12. – P. 791–796.
10. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet*. – 2006. – V. 38. – P. 337–342.
11. Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H. et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. – 2006. – V. 126. – № 8. – P. 1770–1775.
12. Clark A.G., Hubisz M.J., Bustamante C.D. et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism // *Genome Res*. – 2005. – V. 15. – № 11. – P. 1496–1502.
13. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E. et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol*. – 2013. – V. 168. – № 2. – P. 326–332.
14. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // *J Allergy Clin Immunol*. – 2013. – V. 131. – № 2. – P. 280–291.
15. Liljedahl E.R., Johanson G., de Paula H.K. et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin – a human experimental study // *Environ Health Perspect*. – 2021. – V. 129. – № 1. – P. 17002.

16. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A. et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect // *J Invest Dermatol.* – 2012. – V. 132. – № 1. – P. 98–104.
17. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Павлик Е.В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста // *Здоровье ребенка.* – 2013. – № 2. – С. 156–161. [Volosovets A.P., Krivoustov S.P., Pavlik E.V. The role of filaggrin in childhood allergology // *Child health.* – 2013. – № 2. – P. 156–161. In Russian].
18. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и атопический дерматит // *Медицина и образование в Сибири.* – 2013. – № 6. – С. 62. [Maksimova Yu.V., Svechnikova E.V., Maksimov V.N., Lykova S.G. Heredity and atopic dermatitis // *Medicine and education in Siberia.* – 2013. – № 6. – P. 62. In Russian].
19. Rupnik H., Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – № 2. – P. 455–461.
20. Brown S.J., Irvine A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – № 2. – P. 128–137.
21. Thaçi D., Simpson E.L., Beck L.A. et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial // *Lancet.* – 2016. – V. 387. – № 10013. – P. 40–52.
22. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K. et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – V. 129. – № 2. – P. 426–433.
23. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* – 2009. – V. 122. – Pt. 9. – P. 1285–1294.
24. Белозерова А.П. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных аллергодерматозами с мутациями гена филаггрина // *Дерматология и венерология.* – 2011. – № 4. [Belozerova A.P. Indicators of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergic dermatoses with filaggrin gene mutations // *Dermatology and Venereology.* – 2011. – № 4. In Russian].
25. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H. et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers // *J Am Acad Dermatol.* – 2015. – V. 72. – № 3. – P. 440–448.
26. Sybert V.P., Dale B.A., Holbrook K.A. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with the absence of keratohyaline granules // *J Invest Dermatol.* – 1985. – V. 84. – P. 191–194.
27. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet.* – 2016. – V. 387. – № 10023. – P. 1109–1122.
28. Атопический дерматит. Клинические рекомендации 2020 [Электронный ресурс] https://www.nrcii.ru/atopic_dermatitis_2020. Дата обращения 04.08.21.
29. Brown S.J., Brown A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – № 2. – P. 128–137.
30. Tezuka T., Qing J., Saheki M. et al. Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: immunohistochemical studies // *Dermatology.* – 1994. – V. 188. – P. 21–24.
31. Rinnerthaler M., Duschl J., Steinbacher P. et al. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin // *Exp Dermatol.* – 2013. – V. 22. – P. 329–335.
32. Stefanovic N., Irvine A.D., Flohr C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis // *Curr Treat Options Allergy.* – 2021. – V. 21. – P. 1–20.
33. Silverberg J.I., Hanifin J., Simpson E.L. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States // *J Invest Dermatol.* – 2013. – V. 133. – № 7. – P. 1752–1759.
34. Rieko K.-K., Motonobu N. Effect of cis-urocanic acid on atopic dermatitis in NC/Nga mice // *J Dermatol Sci.* – 2016. – V. 84. – № 1. – P. e65–e66.
35. Lee C.W., Lin Z.C., Hu S.C. et al. Urban particulate matter down-regulates filaggrin via COX2 expression/PGE2 production leading to skin barrier dysfunction // *Sci Rep.* – 2016. – V. 6. – P. 27995.
36. Danby S.G., Brown K., Wigley A.M. et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects // *J Invest Dermatol.* – 2018. – V. 138. – № 1. – P. 68–77.
37. Filagrinol. Active epidermal moisturization: filaggrin modulator from fractions of vegetable unsaponifiables // *Lexicon Vevy Europe.* – 2011. – V. 26. – № 1. – P. 1–4.
38. Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P. et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // *J Invest Dermatol.* – 2000. – V. 115. – P. 1072–1081.
39. Favre A., Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol® // *Lexicon Vevy Europe.* – 1987. – V. 4. – P. 49–51.
40. Rialdi G., Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol® on human skin // *Lexicon Vevy Europe.* – 1988. – V. 3. – P. 30–38.
41. Rialdi G., Hauf E. Biochemical evaluation of Filagrinol® protection on the skin aspect through time (skin momentum) // *Lexicon Vevy Europe.* – 1988. – V. 2. – P. 16–20.
42. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В. и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2021. – Т. 97. – № 5. – С. 52–65. [Zaslavsky D.V., Sobolev A.V., Skrek S.V. et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children // *Bulletin of Dermatology and Venereology.* – 2021. – V. 97. – № 5. – P. 52–65. In Russian].
43. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 435–440. [Murashkin N.N., Ivanov R.A., Ambarchyan E.T. et al. Filaggrin and atopic dermatitis: clinical and pathogenetic parallels and possibilities of therapeutic correction // *Questions of modern pediatrics.* – 2021. – V. 20. – № 5. – P. 435–440. In Russian]