

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Макеевко Оксана Алексеевна

**ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО
УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ КОЖИ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И
ВУЛЬГАРНЫМ ИХТИОЗОМ**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сергеева Ирина Геннадьевна

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Современные представления о сухости кожи.	12
1.2 Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина как причина развития дерматозов.	19
1.3 Современные методы неинвазивной оценки кожи при дерматозах.	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	53
3.1 Частота встречаемости вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов у пациентов с ксерозом.	53
3.2 Характеристика клинического течения дерматозов у пациентов с ксерозом и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина.	73
3.3 Результаты исследования морфофункциональных параметров кожи пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.	95
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	131
ВЫВОДЫ.	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	136
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	150
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Пояснительная записка.	160
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Индекс SCORAD.	161
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Расчёт индекса PASI.	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ксероз кожи является широко распространённым состоянием, сопровождающимся образованием мелких и крупных чешуек, трещин, зудом и повышением риска возникновения вторичной инфекции. Часто встречается на фоне атопического дерматита и вульгарного ихтиоза. Ксероз кожи нередко является профессиональным дерматозом среди представителей целого ряда профессий, в том числе и медицинских работников. Как результат нарушения функции эпидермиса ксероз кожи связан с изменениями в роговом слое кожи, который играет важную роль в формировании надёжного кожного барьера. Филаггрин – важный структурный белок, способствующий терминальной дифференцировке эпидермиса и формированию рогового слоя. Нонсенс-мутации в гене филаггрина существенно чаще обнаруживаются у больных вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом. Однако пенетрантность и экспрессивность этих мутаций сильно отличается при этих заболеваниях. Есть мажорная мутация *2282del4* и много других мутаций также с образованием стоп-кодона. Сложности секвенирования гена филаггрина связаны с его структурой в виде 10–12 tandemных повторов. Поэтому возможность с помощью высокочастотного ультразвукового сканирования кожи заподозрить наличие мутаций в гене филаггрина очень актуальна.

Клинические рекомендации по лечению атопического дерматита основываются главным образом на степени тяжести заболевания, при этом не учитывается эндотип заболевания. Так как атопический дерматит имеет гетерогенный характер, то пациенты по-разному реагируют на определённую терапию. Появление новых таргетных методов лечения атопического дерматита привело к необходимости разделения пациентов с учётом иммунологических биомаркеров [3, 21, 34]. Биомаркеры можно разделить на две категории. Первая категория включает биомаркеры отбора, которые используют для выявления лиц с риском развития заболевания (скрининговые), пациентов с активным

заболеванием (диагностические), групп пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают эффект от данной терапии (прогностические). Вторая категория включает биомаркеры для мониторинга эффектов лечения и возможных побочных эффектов (биомаркеры тяжести течения заболевания и биомаркеры фармакодинамические). Биомаркеры можно получить из крови, образцов биопсии кожи, но из-за своего инвазивного характера трудно использовать в крупномасштабных клинических исследованиях и у пациентов детского возраста.

Высокочастотное ультразвуковое сканирование (ВЧ УЗ) является неинвазивным, безопасным, широко распространенным диагностическим методом. Высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи позволяет определить толщину эпидермиса и дермы, их эхогенность, наличие субэпидермальной гипоехогенной полосы, что позволяет визуализировать признаки нарушения эпидермального барьера и воспаления в дерме [1, 16]. Также возможно наблюдение состояния пациента в динамике, поскольку ВЧ УЗ сканирование безопасно при многократных исследованиях и не имеет противопоказаний. Кожа при atopическом дерматите и вульгарном ихтиозе отличается от кожи при atopическом дерматите без вульгарного ихтиоза при ультразвуковом сканировании. В настоящий момент практически нет данных о применении высокочастотного ультразвукового исследования у пациентов с вульгарным ихтиозом и пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, которые приводят к изменению структуры эпидермиса. Определение высокочастотных ультразвуковых биомаркеров позволит отличить эти состояния даже при наличии зуда.

Таким образом, определение специфических биомаркеров, определяющих разные эндотипы atopического дерматита, имеет особое значение для определения степени тяжести заболевания, дифференциальной диагностики дерматозов, сопровождающихся ксерозом.

Степень разработанности темы диссертации

Разделение пациентов с atopическим дерматитом на основе биомаркеров с

целью персонализированного подхода к терапии нашло свое отражение в исследованиях российских и зарубежных авторов [3, 11, 21, 34]. Неинвазивный метод диагностики оптическая когерентная томография по информативности приближается к биопсии кожи, но отсутствие надёжных ОКТ-отличий при воспалительных процессах и опухолях, недостаточная чёткая визуализация зоны эпидермально-дермального соединения, высокотехнологическое оборудование не позволяет использовать данный метод исследования в повседневной практике [8, 24, 48, 115]; недостатком конфокальной сканирующей лазерной микроскопии является ограниченная глубина исследования, техническая сложность, высокая стоимость оборудования, что побуждает к дальнейшему развитию неинвазивных способов диагностики в дерматологии [8, 24, 48, 115]. Высокочастотное ультразвуковое сканирование позволяет оценить патологические процессы, происходящие в коже при различных дерматозах [16, 43, 45, 72, 109]. До сих пор продолжают поиски простых, удобных в использовании и объективных методов диагностики для выявления биомаркеров атопического дерматита, дифференциальной диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза, а также других дерматозов. Данные о возможностях сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования для оценки морфофункциональных параметров кожи и установления тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом в литературе ранее не встречались, что определило цель данного исследования.

Цель исследования

Определение возможностей сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования для оценки морфофункциональных параметров кожи у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Задачи исследования

1. Оценить генетические факторы риска (варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов *IL4* и *TNF*) у пациентов с разной степенью тяжести атопического дерматита.
2. Исследовать морфофункциональные параметры кожи в типичной для атопического дерматита локализации (внутренней поверхности локтевого сгиба) у пациентов с различной степенью тяжести атопического дерматита в сочетании и без сочетания с вульгарным ихтиозом.
3. Сравнить ультразвуковые параметры кожи туловища у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов атопического дерматита.

Научная новизна

Впервые установлено, что генотип *C/T* гена *IL4* в 50 % случаев и генотип *G/A* гена *TNF* в 33 % случаев в сочетании с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина регистрируются у пациентов с атопическим дерматитом тяжёлой степени тяжести. Носительство аллеля «*T*» и «*A*» является фактором риска тяжелого течения атопического дерматита резистентного к стандартной терапии.

Впервые показано, что наличие выраженной субэпидермальной гипозохогенной полосы и гипозохогенности дермы у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза в сравнении с пациентами с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом позволяет отдифференцировать эти состояния даже при наличии зуда. Утолщение эпидермиса в 1,3 раза и в 2 раза субэпидермальной гипозохогенной полосы, по сравнению с пациентами с лёгкой и средней степенью тяжести, характерно для тяжёлой степени тяжести атопического дерматита.

Впервые установлено, что толщина эпидермиса у детей с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов дерматозов в 2 раза больше, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза.

Патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина приводит к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации atopического дерматита, но и условно здоровой кожи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Усовершенствована методика оценки морфофункциональных параметров кожи и определения тяжести заболевания у пациентов с atopическим дерматитом и ихтиозом с помощью молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных (ВЧ УЗ) методов исследования.

Основные положения и выводы диссертации адаптированы для внедрения и использования в практике дерматологических лечебных учреждений.

В дерматологическом кабинете ООО «Здоровье», ООО «Клиника профессора Пасман», НИИФКИ клиника иммунопатологии, Медицинского научно-образовательного центра НГУ – клинических базах кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» – оказывается первичная медико-санитарная специализированная помощь населению по вопросам молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных (ВЧ УЗ), доступных методов диагностики atopического дерматита и ихтиоза согласно разработанным в процессе исследования практическим рекомендациям, которые дополняют стандартный визуальный клинический осмотр пациентов с atopическим дерматитом и ихтиозом для дальнейшего объективного контроля заболеваний. На клинических примерах у пациентов с atopическим дерматитом и ихтиозом показана необходимость внедрения молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования (ВЧ УЗ) в дерматологическую практику, что позволит улучшить диагностику патологических изменений кожи, непосредственные и отдалённые результаты лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и иностранных научных исследований по этиологии, патогенезу, клинической картине атопического дерматита, ихтиоза, ксероза кожи, по методам диагностики, в том числе современных неинвазивных методов, для оценки морфофункциональных параметров кожи и установления тяжести заболевания. Протокол обследования включал сбор жалоб и анамнеза, полный осмотр кожных покровов, фотодокументирование очагов поражения, также оценивали клинические индексы тяжести заболеваний (*SCORAD*, *PASI*, сухость кожи по Клигману), забор материала для определения вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, проведение высокочастотного ультразвукового (ВЧ УЗ) исследования и оценку ультразвуковых характеристик кожи. Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетание аллеля «А» гена *TNF* или аллеля «Т» гена *IL4* с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина является генетическим фактором риска тяжёлого атопического дерматита.
2. Высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи позволяет отдифференцировать атопический дерматит от вульгарного ихтиоза. Ультразвуковые параметры кожи тяжёлой степени тяжести атопического дерматита отличаются от параметров кожи пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести атопического дерматита.
3. Изменения ультразвуковых характеристик условно здоровой кожи у пациентов с атопическим дерматитом как у детей, так и взрослых регистрируется в виде утолщения эпидермиса и может быть ассоциировано с носительством патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Данный признак можно использовать как скрининговый для выявления пациентов с генетически обусловленным атопическим дерматитом с последующим

проведением генетического исследования на патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n = 422$), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» (Ташкент, 2021); 15-м Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики» (Москва, 2022); конгрессе Европейской ассоциации дерматологов и венерологов – EADV (Ljubljana, 2022); «Батунинские чтения» конкурс молодых учёных (Нижний Новгород, 2022); 16-м Всероссийском съезде национального альянса дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2023); EADV Symposium 2023 (Seville, 2023); 25th World Congress of Dermatology 2023 (Singapore, 2023); 17-м Всероссийском съезде национального альянса дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского национального исследовательского государственного университета (Новосибирск, 2023).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в работу Медицинского научно-образовательного центра при Институте медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (МНОЦ ИМПЗ НГУ), в дерматологическом кабинете ООО «Здоровье», ООО «Клиника профессора Пасман», НИИФКИ клиника иммунопатологии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах категории K1 и 1 статья в журнале категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 3 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Указатель литературы включает 131 источник, из которых 111 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 35 таблиц и 57 рисунков.

Личный вклад автора

Автором подготовлен анализ и обзор литературы по теме исследования, разработаны протокол исследования и первичная документация. Осуществлен отбор пациентов, разработан план обследования. Автором лично проведён сбор жалоб и анамнеза, полный осмотр кожных покровов, фотодокументирование

очагов поражения, расчёт клинических индексов тяжести заболеваний (*SCORAD*, *PASI*, сухость кожи по Клигману), забор материала для определения вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, проведено высокочастотное ультразвуковое (ВЧ УЗ) исследование и оценка ультразвуковых характеристик кожи. Проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы, научная и практическая значимость проведенного исследования. Подготовлены публикации по теме исследования, оформлен текст диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о сухости кожи

Ксероз кожи – широко распространённое состояние, которое характеризуется снижением уровня гидратации рогового слоя, сопровождается образованием мелких и крупных чешуек, трещин и воспаления. Часто сопровождается зудом и риском возникновения вторичной инфекции [92].

Развитию ксероза могут способствовать физиологические факторы (возраст), факторы окружающей среды, нефизиологические факторы (атопический дерматит, псориаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, лучевая терапия, противоопухолевые препараты) [13].

В основе ксероза лежит нарушение кожного барьера, который состоит из 15–20 слоёв корнеоцитов. Эти клетки окружены липофильным межклеточным веществом. Корнеоциты происходят из кератиноцитов путём трансформации последних от базальной мембраны до поверхности кожи, дифференцируясь в безъядерные и безорганые клетки с жёсткой роговой белковой оболочкой. В нижнем роговом слое профилаггрин кератиноцитов трансформируется в филаггрин, который поддерживает сшивание кератиновых филаментов через дисульфидные мостики и выполняет важную структурообразующую функцию кожного барьера. Нарушение функции кожного барьера вызывает сухость кожи, что, в свою очередь, повышает риск развития кожных заболеваний. Сухая кожа независимо от вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина более уязвима к аллергической сенсibilизации и последующей контактной аллергии [17, 103, 106, 131].

В Германии провели оценку состояния кожи 48 630 работающих сотрудников 343 немецких компаний в течение 4 лет вне зависимости от пола, возраста и наличия кожных заболеваний с целью определения, является ли сухая кожа предиктором определённых кожных заболеваний. Ксероз кожи был выявлен у 14 300 человек (29,4 %) старше 16 лет: у мужчин 30,6 %, у женщин 28 %, у

распространённость увеличивалась с возрастом. С учётом пола и возраста сухость кожи была значимым прогностическим фактором для экземы, атопического дерматита, псориаза, вирусных бородавок, себорейного дерматита и других дерматитов. Это подчёркивает важность раннего выявления ксероза кожи для снижения риска появления кожных заболеваний и их хронизации [103].

В Японии учёные провели исследование сухой кожи у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Обычно перед гемодиализом на кожу, на место введение иглы, наклеивают на 30 минут лидокаиновую ленту в качестве обезболивающего средства. Однако, этого времени оказалось недостаточно для анестезирующего эффекта и ленту держат дольше, что приводит к нарушению кожного барьера: появляется зуд, контактный дерматит, усугубляется ксероз. Было показано, что если за 30 минут перед нанесением ленты кожу обработать увлажняющим кремом, то абсорбция лидокаина улучшается уже через 2 минуты, нарушение кожного барьера минимальное, риска развития контактного дерматита, зуда, сухости кожи практически нет [22, 80].

Эта же группа учёных при изучении механизма зуда у больных с варикозным расширением вен нижних конечностей выявила значительное снижение воды в роговом слое, а также пониженный уровень цинка в сыворотке крови. Таким образом, дефицит цинка проявлялся в виде сухости кожи и приводил к развитию воспаления в коже. Кроме того, отмечалась корреляция между содержанием воды в роговом слое и содержанием цинка в сыворотке крови [80].

В Японии на 2020 год 30 % населения составляют люди в возрасте 65 лет и старше. Все они со старческим астеатозом [22]. На 2017 год зарегистрировано 10 млн пациентов с сахарным диабетом и ксерозом кожи, 980 000 пациентов с онкологическими заболеваниями и сухой кожей, на 2019 год – 340 000 пациентов на гемодиализе и сухой кожей [58].

Снижение барьерной функции кожи с участием иммунокомпетентных тучных клеток и окислительного стресса было отмечено при воспалении тонкой кишки, язвенном колите, колоректальном раке. При этих состояниях нарушается

структура коллагена, эластина за счёт значительного повышения *IL6*, а медиаторы воспаления (*IgE*, *IgA*, *TNF*, гистамин) активируют тучные клетки в коже, что увеличивает трансэпидермальную потерю воды и снижение увлажнённости рогового слоя. Подобные изменения происходят и при артритах, которые также сопровождаются сухостью кожи [81].

Необходимым условием для дифференцировки кератиноцитов является кальций, градиент которого может регулировать состав липидов кожи посредством образования и секреции ламеллярных телец, о чём свидетельствует заметное снижение церамидов при КИД-синдроме и старении. Изменение градиента кальция, сопровождающееся повышенным рН кожи и перестройкой рогового конверта, зарегистрировано в стареющей коже. Таким образом, градиент кальция участвует в гомеостазе эпидермального барьера, что может быть полезным для дальнейших исследований механизмов ксероза кожи и его коррекции [86].

Ускоренная десквамация клеток эпидермиса играет роль в развитии нарушения кожного барьера. Деградация корнеодесмосом ускоряется, когда активность протеаз превосходит активность ингибиторов протеаз, что приводит к разрушению корнеодесмосом, что характерно, например, для синдрома Нетертона, вызванного дефектом гена *SPINK5* [86]. Мытьё с мылом или моющими средствами и длительное применение топических глюкокортикостероидов приводит к увеличению продукции калликреин-родственных пептидаз, что тоже приводит к шелушению кожи [86].

Изменение в составе липидов кожи приводит к нарушению функции эпидермального барьера [87, 128]. Большинство сообщений в литературе связано с нарушением синтеза церамидов, которые являются структурной основой сфинголипидов. Изменения в церамидах, включая состав и длину цепей, является характерным признаком атопического дерматита [112]. Открытое клиническое исследование показало, что применение комплекса липидов с преобладанием церамидов улучшает состояние кожи при атопическом дерматите за счёт уменьшения трансэпидермальной потери воды [86]. При повреждении кожного

барьера возникает защитная реакция в виде стимуляции выработки цитокинов, инициирующих восстановление гомеостаза, что в свою очередь может вызвать воспалительную реакцию, которая ещё больше ослабляет барьер. Возникает порочный круг «воспаление-сухость», который поддерживает сухость кожи, что было показано на оригинальной 3D-модели, имитирующей состояние очень сухой кожи: нарушение рогового слоя в сочетании с нарушением синтеза липидов и воспалением, характеризующимся дисбалансом про- и противовоспалительных медиаторов. При нанесении содержащих липиды средств признаки воспаления и сухость кожи исчезали [28, 59].

Сухая кожа при atopическом дерматите связана не только с дефицитом церамидов, но и с недостатком естественных увлажняющих факторов в роговом слое, включая пирролидонкарбоновую кислоту (ПКК). Каспаза-14 расщепляет мономеры филаггрина до свободных аминокислот и их производных, таких как ПКК, внося свой вклад в естественный увлажняющий фактор. Японские учёные проанализировали корреляцию ПКК, каспазы-14 и цитокинов в корнеоцитах с клинической тяжестью дерматозов у 73 человек, из них 55 человек с ксерозом кожи при atopическом дерматите и ихтиозе и 18 человек из контрольной группы без сухости кожи. Было показано, что количество ПКК и каспазы-14 снижено при atopическом дерматите и ихтиозе по сравнению с контрольной группой. При этом количество ПКК и каспазы-14 у пациентов с ксерозом коррелировало с клинической тяжестью, определяемой по площади поражения и индексу тяжести, а также по барьерным функциям кожи. Кроме того, экспрессия *TNF* и *IL13* обратно коррелировала с количеством ПКК [104].

Гистидин – аминокислота, которая тоже образуется после расщепления филаггрина, ферментативно расщепляется до трансурокановой кислоты, хромофора, обеспечивающего защиту от ультрафиолетового излучения *B* (*UVB*). Некоторые исследования показали, что дефицит филаггрина может привести к снижению защиты от воздействия УФ-излучения, повреждению ДНК клеток, вызванного *UVB*, и развитию рака кожи [62]. Датские учёные показали, что гетерозиготные носители варианта нуклеотидной последовательности в гене

филаггрина не имели связи с базальноклеточным раком, а когорта датского населения в целом показала более низкий риск немеланомного рака кожи у носителей вариантов нуклеотидной последовательности. Напротив, гомозиготный статус варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина был значительно связан с плоскоклеточным раком кожи [62].

Синдром Дауна распространённое хромосомное заболевание с поражением многих органов, включая кожу. Исследование, проведённое в США, показало, что 56 % пациентов с синдромом Дауна имеют кожные заболевания (атопический дерматит, алопеция, витилиго, себорейный дерматит, экзема, простой и аллергический контактный дерматит, фолликулит). Ксероз кожи считается частью фенотипа синдрома Дауна и представлен в виде фолликулярного гиперкератоза и гиперкератоза, шелушением на разгибательных поверхностях конечностей, на ладонях и стопах [50].

Широко изучается ксероз кожи стоп. Это часто встречающееся состояние, которое может привести к дискомфорту и предрасположенности развития инфекции. Из 22 исследований в 9 ксероз стоп был у пациентов с сахарным диабетом, причём в 2 из них у пациентов с сахарным диабетом второго типа, в одном исследовании были только женщины в период менопаузы. Рассматривались различные возрастные группы. Ксероз стоп рассматривался как симптом различных дерматозов с целью определения наиболее эффективного ингредиента или состава увлажняющего крема для лечения сухой кожи стоп [95]. Мочевина является основным аминоксодержащим компонентом натурального увлажняющего фактора. Это вещество органическое и содержится в тканях человека, крови и моче. В норме в организме человека содержание мочевины достигает 2 %. У пациентов с атопическим дерматитом отмечается значительное снижение содержания мочевины в роговом слое. В многочисленных исследованиях отмечено, что мочевина является высокоактивным соединением, активно влияющим на формирование и функционирование эпидермального барьера, а именно: стимулирует эпидермальную дифференцировку, оказывая влияние на экспрессию мРНК определённых генов, отвечающих за синтез белков

инволюкрина, лорикрина, филагтрина; увеличивает синтез липидов кератиноцитами, повышая активность ферментов сфинголипидного метаболизма (таких как палмитолтрансфераза, холестеролсинтетаза, сфингомиелиназа и др.), а также способствует выработке антимикробных пептидов (кателицидина и β -дефенсина-2) кератиноцитами [18]. В 14 из 22 исследованиях основным активным ингредиентом в коррекции сухости кожи стоп зарегистрирована мочевиная, причём эффективность зависела от концентрации: крем с 40 % мочевиной оказывает выраженный кератолитический эффект по сравнению с кремом с 10 % мочевиной. Оценка идеальных концентраций и ингредиентов для лечения сухости кожи стоп требует дальнейшего изучения механизмов развития ксероза [95].

Датские учёные оценили распространённость ксероза кожи и сравнили воздействие жёсткости воды на кожу доноров крови с ксерозом и без него за период 2018–2019 гг. Из 30 721 донора крови ксероз был выявлен у 4 748 (15,5 %). После исключения доноров крови с ихтиозом, красным плоским лишаем и псориазом, в этом исследовании остались 4 416 человек. Данные о жёсткости воды были предоставлены Геологической службой Дании и Гренландии. «Мягкая» вода вызывала меньше ксероза кожи, чем «жёсткая» вода. Связь между жесткостью воды и ксерозом оставалась значимой после исключения доноров с дерматозами, что объясняет патофизиологию ксероза, которая зависит как от внутренних, так и от внешних воздействий [118].

Многочисленные клинико-лабораторные исследования показали, что определённые пищевые добавки положительно влияют на барьерную функцию кожи. Например, приём добавки с *L*-гистидином у пациентов с атопическим дерматитом за 1 месяц значительно увеличил как образование филагтрина, так и барьерную функцию кожи. Степень тяжести атопического дерматита по шкале *SCORAD* также менялась в сторону улучшения по сравнению с группой плацебо. Омега-3 жирные кислоты увеличивают экспрессию филагтрина, улучшают дифференцировку кератиноцитов. Влияние пробиотиков на кожный барьер связано с их влиянием на иммунную регуляцию за счёт снижения провоспалительных

цитокинов и экспрессию белков кожного барьера. В моделях кожи *ex vivo* местное применение как лизата, так и цельных препаратов *Lactobacillus* снижало продукцию *IL1* и *IL8*, а штамм *Lactobacillus rhamnosus* при нанесении на кожу улучшал экспрессию лорикрина и филагтрина, уменьшал разрушение десмосом после обработки кожи раздражающими веществами [53].

Голландские учёные установили, что при лечении таргетными препаратами солидных опухолей, в течение первых 6 недель пациенты испытывают дерматологические нежелательные явления в виде папуло-пустулёзных (угревых) высыпаний, ксероза кожи и зуда. Однако ксероз кожи и зуд редко обсуждаются при консультировании пациентов перед лечением, поскольку они менее заметны, чем угревые высыпания, но отрицательно сказываются на качестве жизни онкологических больных. Поэтому важно дальнейшее изучение и назначение профилактического лечения ксероза кожи [130].

Ксероз кожи – распространённая проблема со значительными последствиями у спортсменов-пловцов в результате трансэпидермальной потери воды. При обработке модели кожи специальным влагозащитным барьером, в ходе рандомизированного контролируемого исследования, было показано сохранение средней толщины кожи на уровне 7,08 мм по сравнению с 2,23 мм в контрольной группе. Это один из способов решения проблемы ксероза кожи у спортсменов-пловцов [110].

Ксероз кожи стоит на первом месте как профессиональный дерматоз среди медицинских работников, в том числе на фоне использования средств индивидуальной защиты при *COVID-19* [44, 97].

К кратковременным побочным эффектам фототерапии относится ксероз кожи, который может сопровождаться зудом [127]. Изучение механизмов возникновения ксероза кожи поможет избегать в будущем таких эффектов, а также при индивидуальном подходе к пациенту, учитывая его фототип кожи, дозу и длительность фототерапии, можно предотвратить побочные эффекты фототерапии.

1.2 Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина как причина развития дерматозов

Ксероз кожи как результат нарушения функции эпидермиса, связан с изменениями в роговом слое кожи, который играет важную роль в формировании надёжного кожного барьера [73, 76]. Филаггрин (*FLG*) – важный структурный белок, способствующий терминальной дифференцировке эпидермиса и формированию рогового слоя. Филаггрин выполняет функцию агрегации и коллапса кератиновых промежуточных филаментов, что приводит к уплотнению кератиноцитов и образованию ороговевшей клеточной оболочки, которая обеспечивает барьерную функцию кожи. За счёт аминокислот, образующихся при расщеплении филаггрина протеолитическими ферментами, обеспечивается формирование натурального увлажняющего фактора, который препятствует трансэпидермальной потере воды и поддерживает кислый *pH* кожи [63, 90].

Наиболее распространёнными молекулярными механизмами, которые связаны с нарушением барьерной функции, являются варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, которые приводят к различной степени нарушениям кератинизации [49, 116]. Аномальные белки филаггрина неспособны поддерживать цитоскелет кератиноцитов и производить натуральный увлажняющий фактор в роговом слое, в результате чего неправильно сформировавшийся ороговевший слой позволяет воде испаряться, а *pH* поверхности кожи увеличивается [65, 120]. В 2006 г. Smith и др. идентифицировали гомозиготные или сложные гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности *R501X* и *2284del4* в гене филаггрина, как причину вульгарного ихтиоза [65]. В настоящее время в европейской популяции известно ещё 60 вариантов нуклеотидной последовательности, приводящих к снижению экспрессии белка филаггрина [15, 63].

Вульгарный ихтиоз – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования из группы ихтиозов. В коже таких пациентов количество полноценного филаггрина снижено, в частности у гетерозигот, или полностью

отсутствует у гомозигот, что приводит к снижению барьерной функции кожи [54]. Нарушение барьерной функции запускает компенсаторные механизмы репарации, приводящие к гиперкератозу. Клинически вульгарный ихтиоз характеризуется гиперлинейностью ладоней и подошв, фолликулярным кератозом, ксерозом и выраженным шелушением [60, 120]. Проявления начинаются в раннем детском возрасте в виде сухой, грубой и утолщённой наощупь кожи. Чешуйки при этом лёгкие и относительно мелкие по сравнению с другими формами ихтиоза, и их распространение в основном ограничивается нижней частью живота и конечностями, особенно на разгибательной поверхности, сгибательная поверхность конечностей не поражается. Заболевание обычно улучшается с возрастом и имеет выраженную сезонную изменчивость с обострениями зимой и иногда с полной ремиссией летом. Вульгарный ихтиоз характеризуется тесной связью с атопическими состояниями [54].

Дефицит белка филаггрина может дать эволюционное преимущество в более высоких широтах, например, в Северной Европе, благодаря его роли в увеличении биосинтеза витамина *D*. Уровни витамина *D3* на 10 % выше у немцев и датчан с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, что может быть связано со снижением роли филаггрина как эндогенного УФ-фильтра в коже [77].

Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и неблагоприятные внешние факторы, влияющие на структуру и состав рогового слоя, могут приводить к развитию ирритантного и аллергического контактного дерматитов, например, у медицинских работников, парикмахеров, строителей [79].

Датские учёные провели двойное исследование, где в первой группе пациентов с актиническим кератозом обследовали на наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, а во второй группе выявляли риск развития актинического кератоза у пациентов с атопическим дерматитом, ихтиозом и псориазом, т. к. псориаз хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи и отчасти связано со сниженной экспрессией

филлагрина. В итоге у 7,5 % пациентов с актиническим кератозом были выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене филлагрина, из них 0,8 % были гомозиготами по данному варианту нуклеотидной последовательности. При гомозиготных вариантах нуклеотидной последовательности обнаружена повышенная частота встречаемости актинического кератоза, чем при гетерозиготных вариантах нуклеотидной последовательности. Кроме того, актинический кератоз чаще выявлялся у пациентов с atopическим дерматитом и ихтиозом, чем при псориазе [64].

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное заболевание кожи, характеризующееся воспалением, зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [19, 25].

В младенческом периоде (до 2 лет) поражения характеризуются эритемой, отёком, везикулами с серозным экссудатом в области волосистой части головы, лица, шеи и туловища. В детском периоде (от 2 до 12 лет) очаги располагаются в области локтевых и подколенных сгибов, а также характерна локализация на коже запястий, предплечий, голеностопных суставов и стоп. Поражения имеют менее экссудативный характер, чем в младенческом периоде, появляются экскориации, трещины, шелушение, лихенификация [25, 113]. Во взрослом периоде (старше 12 лет) поражения локализуются в классических областях, таких как лицо, шея, сгибательные поверхности конечностей [42, 85, 108]. Для atopического дерматита характерен стойкий кожный зуд. Зуд – один из основных диагностических критериев atopического дерматита [19; 113]. Атопический дерматит связан с повышенным риском множественных сопутствующих заболеваний, включая пищевую аллергию, бронхиальную астму и аллергический ринит, известный как «атопический марш» [14, 19, 85].

Патогенез atopического дерматита сложен и многофакторен и включает в себя как генетические и иммунологические факторы, так и влияние окружающей среды [29, 83, 88].

Существует предрасположенность к атопическому дерматиту [23, 67]. Знания данного аспекта можно применять в терапии, адаптированной к генетической структуре пациента и его фенотипу. Важный фактор риска для развития атопического дерматита – семейный анамнез атопических заболеваний. Наличие любого атопического заболевания у одного из родителей увеличивает риск развития атопического дерматита у ребёнка в 1,5 раза, тогда как риск увеличивается в 3 раза и в 5 раз, соответственно, если у одного или обоих родителей есть атопический дерматит [23, 67]. Семейное скопление может быть связано с общей средой и/или общими генами. Так уровень конкордантности у гомозиготных близнецов составил 72–86 %, а у гетерозиготных близнецов 21–23 %, что свидетельствует о генетическом вкладе в развитие атопического дерматита [23, 67]. Варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина присутствуют у 10 % населения Северной Европы. Наиболее распространёнными вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина в Европе являются *R501X*, *2282del4*, *R2447X*. Вместе эти варианты нуклеотидной последовательности составляют более 90 % вариантов нуклеотидной последовательности в популяции. Среди европейских пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами АтД до 40 % пациентов являются носителями вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина. Риск развития атопического дерматита у носителей вариантов нуклеотидной последовательности повышен в 3 раза. Однако среди европейцев только 20 % пациентов с атопическим дерматитом с лёгкой и средней степенью тяжести несут варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина, а у более 50 % пациентов проявлений АтД вообще нет. Это указывает на то, что вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина недостаточно, чтобы развился АтД [23, 67, 131].

Известно, что варианты нуклеотидной последовательности потери функции в гене *FLG* являются значимыми генетическими предрасполагающими факторами развития АтД [14, 15, 63]. Существует две гипотезы, объясняющие механизм развития АтД: «снаружи внутрь» и «изнутри наружу» [25]. Согласно гипотезе

«снаружи внутрь» первым звеном в развитии АД является нарушение целостности эпидермального барьера, в результате чего повышенная проницаемость кожи способствует проникновению экзогенных факторов и активации клеток иммунной системы (преимущественно *T*-хелперов 2 типа). Данная гипотеза была предложена как наиболее вероятный механизм, связывающий дефицит филагтрина и атопического дерматита [25, 88]. Гипотеза «изнутри наружу» заключается в чрезмерной продукции *T*-хелперов 2 типа, приводящей к увеличению продукции цитокинов *IL4*, *IL5* и *IL13*, которые стимулируют антитела *IgE* и эозинофилы в периферической крови и тканях, а также снижают экспрессию *FLG*, что ведёт к вторичному повреждению эпидермального барьера [25, 82, 88]. Важно понимать, что названные гипотезы не являются взаимоисключающими [37, 88].

Обычно атопический дерматит рассматривается как аллергическое заболевание детского возраста, однако на данный момент установлено, что существуют неаллергические формы атопического дерматита, т. е. пациенты могут быть с атопией и без неё. Но существуют данные, что такое деление нецелесообразно с клинической точки зрения, так как около 2/3 пациентов с этим заболеванием не страдают атопией, а статус атопии не позволяет прогнозировать реакцию на лечение. Также генетические исследования способствовали изменениям в понимании этиологии атопического дерматита. Недавние исследования «-omics» ещё больше акцентировали роль состава липидов и иммунных путей в патогенезе заболевания и фенотипическом проявлении [7, 26, 55, 126].

Обнаружение фенотипов заболевания может способствовать пониманию различных биологических путей, лежащих в основе, что приведёт к открытию эндотипов. Знание маркеров этих путей может помочь врачам более точно диагностировать атопический дерматит, улучшить стратегии лечения, а также даст информацию о прогнозе заболевания [26, 30, 82].

Текущие фенотипы атопического дерматита основаны на возрасте, хронизации, этнической принадлежности, степени тяжести, статусе филагтрина и

IgE, сопутствующих заболеваний, ответе на лечение, а также лежащих в основе молекулярных механизмов (эндотипов) [26, 40, 88].

Атопический дерматит клинически характеризуется острой и хронической стадиями [98]. Сравнение профиля кожи без поражения, а также при остром и хроническом течении показало как барьерные, так и иммунные различия. Острые поражения характеризовались заметным повышением экспрессии генов комплекса эпидермальной дифференцировки (*EDC*), в частности *S100A7/A8/A9*, которые ассоциированы с *Th2* (*IL4*, *IL13*, *IL31*), а также была отмечена активация цитокинов *Th2* (*IL22*). Также при острых поражениях наблюдалась меньшая индукция маркеров *Th17* [111]. При хронизации заболевания ось *Th2/Th22* дополнительно активировалась с последующим увеличением *Th1*-ассоциированных продуктов, таких как *CXCL9/10/11*. Таким образом, при остром течении атопического дерматита терапевтический подход должен быть нацелен на ось *Th2/Th22* [40, 47, 88].

Также сравнивали морфологию и распределение поражений между возрастными группами. Локализация воспалительных очагов на лице, туловище и разгибательных поверхностей конечностей характерна для младенцев и детей раннего возраста, поражение сгибательных поверхностей конечностей в виде лихенификации и шелушения распространено у взрослых. Эти изменения могут происходить в результате искажения фонового эндотипа с течением времени. Общими для детей и взрослых пациентов с атопическим дерматитом были изменения метаболизма липидов и генов, связанных с плотными соединениями, а также *Th2*-опосредованное воспаление. В пуповинной крови новорожденных с атопическим дерматитом был обнаружен низкий уровень *Th1* и высокий уровень *Th2*. Результаты проточной цитометрии в крови показали подавление и задержку развития кожного хоминга *Th1* у детей с атопическим дерматитом по сравнению со взрослыми. Более того, у детей наблюдалась значительная поляризация *Th17/Th22*. В то время как характерным признаком атопического дерматита у взрослых является активация *Th1*, а также подавление генов комплекса эпидермальной дифференцировки [40, 47, 88].

Также было проведено исследование, направленное на выявление клинических фенотипов атопического дерматита в раннем детском возрасте, в котором выявили 4 кластера атопического дерматита [38]. Кластер *A* охарактеризовали ранним началом с высоким уровнем эозинофилов и пищевой сенсibilизацией. Этот кластер имел *IgE*-опосредованные иммунные ответы, особенно на пищевые аллергены, что приводило к эозинофильному воспалению. Кластер *B* – ранний неаллергический атопический дерматит, или не *IgE*-опосредованный. Известно, что симптомы неаллергического атопического дерматита со временем ослабевают, и наблюдается меньший риск развития бронхиальной астмы. Кластер *C* – атопический дерматит с ранним началом и высоким уровнем *C*-реактивного белка. Дети в этой группе имели более высокий уровень *C*-реактивного белка и лейкоцитов, чем дети в других кластерах. *C*-реактивный белок и количество лейкоцитов являются типичными маркерами инфекции. Вторичные кожные инфекции, например, вызванные инфекцией *Staphylococcus aureus* или вирусом простого герпеса, что встречаются у пациентов с атопическим дерматитом. Кластер *D* – среднее начало атопического дерматита с ингаляционной сенсibilизацией. У детей в этом кластере наблюдалась сенсibilизация к ингаляционным аллергенам и более позднее начало атопического дерматита, однако уровень пищевой сенсibilизации был ниже, чем у детей в других кластерах [35, 94, 99].

Определение эндотипов атопического дерматита у пациентов в различных этнических группах имеет важное значение для разработки точных терапевтических подходов [26, 122]. Распространённость атопического дерматита значительно выше в азиатских странах, где у таких пациентов наблюдается псориазоподобный фенотип. *Koga* и др. показали более высокую активацию *Th17* в крови у японских пациентов с атопическим дерматитом, что оценивалось по экспрессии определённых цитокинов (*IL17A*, *IL19*, *IL22*, *S100A12*). Это наблюдение коррелирует с гистологическими изменениями, которые иллюстрируют выраженную гиперплазию эпидермиса. В то время как у европейско-американских пациентов с атопическим дерматитом не было

обнаружено повышенной частоты *Th17*. Для афроамериканских пациентов с атопическим дерматитом характерен атипичный лихенифицированный фенотип, при котором были обнаружены различные изменения эпидермального барьера по сравнению с европейско-американскими пациентами, а также наблюдалось ослабление оси *Th1/Th17* и преобладание оси *Th2/Th22*. Рассматривается терапевтический подход, направленный на *IL22*, для таких пациентов [40, 42, 47, 88].

Как говорилось ранее, варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина являются основным генетическим фактором атопического дерматита, что было подтверждено данными *GWAS*, демонстрирующими, что варианты нуклеотидной последовательности филаггрина, которые наблюдаются примерно у 10 % населения, могут быть стратифицированы для персистирующего субфенотипа с ранним началом у детей [68, 91].

Считается, что атопический дерматит, связанный с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLG*, имеет определённый профиль, который характеризуется сниженной барьерной функцией, что отражается в уровне трансэпидермальной потери воды (*TEWL*), повышенной аллергической сенсibilизацией (бронхиальная астма и пищевая аллергия) и контактной аллергией, более тяжёлым течением и частыми кожными инфекциями, преимущественно герпетической экземой [4, 14]. Таким образом, пациенты с АтД в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *FLG* представляют собой «истинный» эндотип атопического дерматита и, следовательно, имеет смысл использовать скрининговый биомаркер – варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина – для выявления новорожденных с высоким риском развития атопического дерматита и атопического марша [39, 40, 42, 88].

Кожа при атопическом дерматите характеризуется изменением микробиома, так как у подавляющего большинства пациентов она колонизирована *Staphylococcus aureus*. Однако всё ещё не ясно, являются ли эти изменения первичными или это результат сниженного уровня антимикробных пептидов по

причине активации *Th2*-лимфоцитов. В свою очередь, *Staphylococcus aureus* усиливает воспалительную реакцию, стимулируя высвобождение *IL4*, *IL13*, *IL22*, *IL17*, *IL31* и *IgE*, тем самым замыкая порочный круг. Колонизированные *Staphylococcus aureus* пациенты с атопическим дерматитом имеют эндотип, который характеризуется более тяжёлым течением, более высокими уровнями биомаркеров типа 2 (*CCL17*, *POSTN*), сенсibilизацией к аллергенам (*IgE*) и барьерной дисфункцией (более высокий *TEWL*), чем неколонизированные контрольные группы с атопическим дерматитом [25, 40, 88].

В зависимости от уровня *IgE* атопический дерматит можно разделить на внешнюю (*IgE*-опосредованная) и внутреннюю (не *IgE*-опосредованная) группы. Классический фенотип характеризуется повышенным уровнем *IgE* в крови и эозинофилией. Клиническая практика показала, что существует значительная часть пациентов с кажущимися нормальными уровнями общего *IgE* имеют значительные уровни специфических *IgE*. Таким образом, более полезным биомаркером для правильной оценки профиля сенсibilизации может быть определение отношения уровня данного специфического *IgE* к общему уровню *IgE*, а не только общий уровень *IgE* [36, 40, 42].

В результате того, что АтД имеет множественные варианты патогенеза, не всегда возможно обнаружить провоцирующий фактор, вызывающий заболевание. Следовательно, эффект от проводимой терапии может отличаться у пациентов с атопическим дерматитом [27, 101, 117]. Оценивая разные ответы на лечение, можно идентифицировать эндотипы заболевания. Предполагалось, что у пациентов с повышенным уровнем *IgE* может быть эффективен омализумаб, нацеленный на *Fc IgE*, который обычно применяется в лечении хронической крапивницы и буллёзного пемфигоида, однако была обнаружена низкая частота ответа на данный препарат. Стоит отметить, что в патогенезе хронической крапивницы и буллёзного пемфигоида участвуют аутореактивные *IgE*. Возможно, пациенты с АтД и наличием аутореактивных *IgE* продемонстрируют положительный ответ на лечение омализумабом [32, 74].

У пациентов со средней и тяжёлой степенью АтД показал свою эффективность дупилумаб, являющийся человеческим моноклональным антителом *IgG4*, который направлен против альфа-цепи рецептора *IL4*. Дупилумаб оказывает следующие эффекты: блокирование дифференцировки *T*-хелперов 2 типа, связывания *IL4*, *IL13* с рецепторами, образования *IgE*, активации макрофагов. Таким образом, положительная реакция на терапию данным препаратом демонстрирует значение цитокинов *IL4* и *IL13* в патогенезе atopического дерматита [70, 74].

Также у пациентов с atopическим дерматитом изучалась эффективность меполизумаба, который направлен против *IL5*, подавляет пролиферацию и дифференцировку эозинофилов и показан пациентам с эозинофильной астмой. Результаты исследования продемонстрировали снижение уровня эозинофилов в сыворотке крови, однако не наблюдалось значительного клинического улучшения, поэтому требуются дополнительные исследования для понимания значения *IL5* в патогенезе заболевания [57, 74].

Оценивалась эффективность фезакинумаба (анти-*IL22*) у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АтД. Клиническое улучшение наблюдалось у пациентов с тяжёлой формой atopического дерматита, что подтверждает вклад *IL22* в развитие atopического дерматита [29].

Таким образом, изучение биомаркеров и идентификация эндотипов atopического дерматита способствуют развитию персонализированного подхода в лечении пациентов [15, 52, 78].

1.3 Современные методы неинвазивной оценки кожи при дерматозах

Для постановки диагноза, кроме визуального осмотра, в дерматологической практике часто применяют традиционную биопсию кожи, однако болезненность, инвазивный характер, риск воспаления в послеоперационном периоде ограничивают широкое применение этой процедуры. В наши дни современная медицина использует органосохраняющие технологии, что послужило стимулом

для развития новых неинвазивных методов прижизненного исследования морфологии тканей: дерматоскопии, конфокальной сканирующей лазерной микроскопии (отражательная и флуоресцентная), оптической когерентной томографии (ОКТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) кожи [8, 11, 20, 66, 84, 107, 124].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный высокоразрешающий (от 3–5 до 25 мкм) метод визуализации структуры биологических тканей. Этот метод по информативности приближается к традиционной биопсии. Он основан на интерферометрическом детектировании обратного рассеянного света ближнего инфракрасного диапазона мощностью до 1,5 мВт и не повреждает ткани. Шливко И. Л. провела идентификацию компонентов изображений тонкой и толстой кожи у больных с атопическим дерматитом, полученных данным методом с использованием метода математического моделирования Монте-Карло [8, 24, 48, 115].

В России данный метод применяется для исследования морфологии кожи в норме и при патологических состояниях с 2006 г. [8].

Проведение ОКТ требует визуализатора – оптико-когерентного компьютеризированного томографа. Визуализацию структур кожи получают за счёт регистрации рассеянной части зондирующего излучения от элементов внутри тканей, отличающихся друг от друга по показателям преломления и обратного рассеивания. Иммерсионная жидкость используется обязательно. Это необходимо для просветления ОКТ-изображений [8, 24, 48, 115].

При исследовании оценивают структурность изображения, высоту, однородность, яркость и цвет, контрастность, характеристику границ слоёв и зон, также можно фиксировать динамику структурных изменений кожи в процессе терапии. Но отсутствие надёжных ОКТ-отличий при воспалительных процессах и опухолях, невозможность проводить обследование окружающих мягких тканей, сосудов и лимфатических узлов, недостаточно чёткая визуализация зоны эпидермально-дермального соединения, что препятствует точным измерениям толщины эпидермиса и дермы, а также использование высокотехнологичного

оборудования, которое имеется в основном только в крупных научных центрах, не позволяет широко использовать данный метод исследования в повседневной практике дерматолога [8, 24, 48, 115].

Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи (КСЛМ) заключается в освещении объекта острофокусированным пучком света, сканировании положения фокуса внутри объекта и последующем улавливании отражённого света через оптически соединённую апертуру (вкрапление). В качестве источника света используют лучи видимого, инфракрасного или УФ-диапазона. Более длинные волны, близкие к инфракрасным, проникают глубже в кожу, но дают более низкое разрешение. Это снижает вероятность получения качественных снимков базальной мембраны и верхних отделов дермы. С помощью данного метода диагностики можно получить прижизненное изображение кожи с разрешением, приближенным к классической световой микроскопии [8, 24, 41, 48, 115].

Описаны два метода: отражательный, который основан на том, что различные внутриклеточные и межклеточные структуры имеют разный индекс преломления света, что позволяет получить контрастное изображение; при флуоресцентном методе используют лазерный свет, который проникает в кожу и возбуждает в ней экзо- и эндохромофоров, которые в свою очередь начинают излучать фотоны [8, 24, 48, 115].

Впервые КСЛМ здоровой кожи *in vivo* провели в 1995 г. под руководством М. Rajadhyaksha (США) [8].

Преимущество КСЛМ – высокая разрешающая способность, но ограниченная глубина исследования не позволяет получать точные изображения дермы, кроме самых поверхностных слоёв, подкожной жировой клетчатки, сосудов кожи, регионарных лимфатических узлов. Высокая стоимость оборудования, технические сложности, возможность прижизненного исследования только горизонтально ориентированных поверхностей побуждает к дальнейшему развитию неинвазивных способов диагностики в дерматологии [8, 24, 48, 115].

Оптические методы, среди которых наиболее известны дерматоскопия и видеодерматоскопия, позволяют детально исследовать эпидермис и зону дермо-эпидермального соединения, однако структуры дермы и подкожно-жировой клетчатки не визуализируются из-за незначительного проникновения света вглубь кожи (300–500 мкм) [16].

Долгое время основным инструментом исследования в дерматологии был клинический метод, субъективность которого является недостаточным для диагностики дерматозов. Одним из самых распространённых методов в оценке тяжести течения атопического дерматита является индекс *SCORAD* и *EASI*. Различие их в том, что *EASI* учитывает только объективные клинические признаки, а индекс *SCORAD* – и клинические и субъективные [6].

Учитывая, что субъективная оценка пациента зависит от индивидуальных психологических особенностей человека и не всегда соответствует объективному состоянию кожи, но при этом делает значимый вклад в общую сумму признаков, был предложен объективный *SCORAD*-индекс (*oSCORAD*) [6].

В последние годы ультразвуковая визуализация относится к одним из основных диагностических методов в клинике внутренних болезней. В ряде публикаций освещается возможность применения высокочастотного ультразвукового исследования (ВЧ-УЗИ) в дерматологической практике. ВЧ-УЗИ – это неинвазивный и безопасный метод исследования, который позволяет оценить изменения в коже в режиме реального времени, а также предоставляет возможность многократного повторения с целью контроля динамики заболевания [11, 31, 71, 124, 129]. Этот неинвазивный метод абсолютно безболезненный, что крайне важно для работы с детьми, у которых чаще всего регистрируется атопический дерматит [5, 125].

H. Alexander и *D. L. Miller* в 1979 году впервые применили импульсный ультразвук с помощью датчика с частотой 15 МГц для измерения толщины кожи. Минимальная рекомендуемая частота для визуализации кожи составляет 15 МГц [31]. Исследование регионарных лимфатических узлов и нижних отделов подкожно-жировой клетчатки допустимо при использовании частоты от

5 до 12 МГц, обеспечивающих большее проникновение ультразвуковых волн [45]. Частота 20 МГц даёт возможность судить о дерме и подкожно-жировой клетчатке, однако характеристика эпидермиса ограничена, так как данный слой кожи значительно уже остальных. Для более поверхностных структур целесообразно использовать датчики с частотами от 75 до 100 МГц. При исследовании кожи в основном используют датчик с частотой 50 МГц, что обеспечивает достаточную глубину и визуализацию эпидермиса и дермы [71].

Крайне важно использовать гидрофильный гель между датчиком и кожей пациента для того, чтобы избежать разницы в акустическом импедансе между воздухом и тканью, который препятствует визуализированию [71].

Здоровая кожа при ультразвуковом исследовании представляет 3 слоя: эпидермис (высокоэхогенная полоса), дерма (характеризуется эхосигналами различной интенсивности), подкожно-жировая клетчатка (анэхогенный слой с возможными гиперэхогенными структурами, отображающими междольковые перегородки) [45].

Эпидермис – первый слой кожи, состоящий из плотного волокнистого структурного белка кератина, который определяет эхогенность данного слоя. Таким образом, в здоровой коже эпидермис изображается в виде гиперэхогенной полосы. Считается, что эхо-сигнал от эпидермиса формируется в результате следующих явлений: в начале формируется отражение ультразвуковых волн от верхней части эпидермиса, то есть от границы раздела жидкой среды геля и рогового слоя, в то время как эхо-сигнал от нижних структур соответствует границе раздела рогового и мальпигиевого слоёв. В результате два эхо-сигнала представляют единую гиперэхогенную полосу [45, 72].

Важно понимать, что характеристика эпидермиса при ультразвуковом исследовании зависит от локализации интересующей области. Например, эпидермис на коже щеки тоньше, но эхогенность выше по сравнению с областью локтевого сгиба или голени. Эпидермис на коже ладоней и подошв визуализируется в виде бислойной гиперэхогенной полосы (феномен двойного эпидермиса) в результате разделения эхо-сигналов между

высококератинизированным роговым слоем и менее кератинизированными нижними отделами эпидермиса [16].

Дерма характеризуется неоднородной эхогенностью, при этом сосочковый слой дермы менее эхогенен, чем сетчатый слой, что отражает плотную укладку коллагеновых волокон в глубоких слоях кожи. Также в дерме можно увидеть волосные фолликулы, отображающиеся в виде гипоэхогенных полос с расширением в нижней части, и сальные железы в виде овальных гипоэхогенных образований. Считается, что ультразвук можно также использовать для оценки фазы роста волосных фолликулов, воспаления в них, а также для оценки плотности волос. Потовые железы не визуализируются [16, 45].

Толщина кожи зависит от локализации, пола и возраста. Например, кожа у женщин тоньше, чем у мужчин, а кожа конечностей тоньше, чем на туловище. Ультразвуковые исследования здоровой кожи продемонстрировали тот факт, что толщина кожи (в основном толщина дермы) обратно пропорциональна возрасту, однако эхогенность наоборот увеличивается с возрастом, что отражает повышенную выработку коллагеновых волокон. Поэтому толщина и эхогенность дермы являются хорошо зарекомендовавшими себя параметрами оценки старения кожи [45, 61, 71, 72].

В 1988 г. *Querleux* и др. описали повреждённую солнцем кожу, в которой при ультразвуковом исследовании присутствовала субэпидермальная гипоэхогенная полоса (*SLEB*), располагающаяся в верхних слоях дермы, ниже эхо-сигнала от эпидермиса. *SLEB* является важным показателем фотостарения кожи. Возможно, *SLEB* отражает деградацию коллагена, эластоз, повышение количества гликозаминогликанов и тканевой воды в сосочковом слое дермы [45, 61, 71, 72, 124].

Подкожно-жировая клетчатка характеризуется низкой эхогенностью, но иногда можно наблюдать сеть продольных структур, которые отображают междольковые фиброзные перегородки, разделяющие жировые отложения. Кровеносные сосуды визуализируются в виде округлых анэхогенных образований, располагающиеся в дерме и гиподерме [16, 45].

В патогенез атопического дерматита вносят вклад варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, а также воспалительные изменения в коже, следовательно, наблюдаются изменения как в эпидермисе, так и в дерме, что может быть отражено при ультразвуковом исследовании [16]. Важными особенностями ультразвуковой картины при атопическом дерматите является наличие *SLEB* и сниженная эхогенность дермы, что может указывать на острый воспалительный процесс, характеризующийся отёком или инфильтрацией сосочкового слоя дермы. Из-за отёка в дерме расстояние между коллагеновыми волокнами увеличивается, что ведёт за собой снижение плотности ткани [11, 45, 72, 75, 124].

В 2013 г. было проведено исследование *Polańska* и др., в котором сопоставляли изображения *B*-сканирования и результаты гистопатологии у пациентов с атопическим дерматитом.

На ультразвуковых изображениях оценивали такие параметры, как *SLEB* и эхогенность дермы, а в биоптатах кожи пациентов определяли гиперплазию, гиперкератоз, паракератоз, спонгиоз и инфильтраты. Выявили, что в острой стадии заболевания *SLEB* коррелировал с выраженностью спонгиоза и инфильтратов, в то время как в хронической стадии *SLEB* связан с гиперплазией эпидермиса, гиперкератозом и паракератозом. Общая сниженная эхогенность поражённой кожи соотносилась с наличием воспалительных инфильтратов. Таким образом, существует определённое соответствие между ВЧ-УЗИ и гистологическими признаками при оценке атопического дерматита [43, 75]. Также толщина *SLEB* взаимосвязана с выраженностью воспаления в коже при атопическом дерматите и, следовательно, может использоваться в качестве параметра оценки динамики заболевания [45].

Важно понимать, что гипоехогенная полоса не является специфической характеристикой атопического дерматита и может визуализироваться и при иных воспалительных заболеваниях, например, при псориазе.

Также на сканограммах очагов атопического дерматита визуализируется увеличение толщины эпидермиса и дермы, отсутствие чётких границ очагов,

эпидермис характеризуется неровностью контуров, отражающий нарушение эпидермального барьера [16, 93].

Кроме этого, был проведён ряд исследований, целью которых являлась оценка как повреждённой, так и неповреждённой кожи пациентов с атопическим дерматитом с помощью ВЧ-УЗИ [93, 102, 109]. Известно, что неповреждённая кожа при атопическом дерматите также имеет дефекты барьерной функции. *Dańczak-Pazdrowska* и др. продемонстрировали, что у каждого пациента, участвовавшего в исследовании, наблюдался *SLEB* в очагах поражения. В 40 % случаев *SLEB* визуализировался и в неповреждённой коже, а также определялись участки сниженной эхогенности [11, 75, 124]. Таким образом, неповреждённая кожа при атопическом дерматите может обладать признаками субклинического воспаления и, возможно, отражает готовность к развитию очагов поражения. Стоит отметить, что у пациентов с псориазом гипозоногенная полоса и сниженная эхогенность дермы не визуализировалась в неповреждённой коже. Это свидетельствует о том, что здоровая кожа при АД на самом деле не является таковой. Таким образом, ВЧ-УЗИ позволяет продемонстрировать нарушения в коже, которые невидимы при физикальном осмотре и это даёт возможность вовремя назначить «проактивную терапию» [109].

Вульгарный ихтиоз – состояние, часто сопутствующее атопическому дерматиту. На сканограммах кожи в очагах ихтиоза наблюдается значительное утолщение эпидермиса относительно средней возрастной нормы, а также может визуализироваться *SLEB*, который имеет меньшую толщину по сравнению с таковым у пациентов с атопическим дерматитом. Снижение эхогенности дермы также не характерно для пациентов с вульгарным ихтиозом. Отмечалась достаточно быстрая динамика относительно перечисленных характеристик кожи при УЗИ в результате применения эмоленов [16, 102].

Проведение ВЧ-УЗИ у пациентов с ихтиозом, атопическим дерматитом (на участках как повреждённой, так и неповреждённой кожи) позволяет правильно оценить ситуацию, назначить соответствующую терапию, отследить динамику заболевания.

Также важно отметить, что пациенты не всегда понимают важность длительной проактивной терапии, включающей в себя топические глюкокортикостероиды и эмоленты, и в данном случае проведение ВЧ-УЗИ кожи с демонстрацией динамики заболевания и сохранения субклинического течения содействует комплаентности пациентов [16].

Таким образом, ВЧ-УЗИ является достаточно перспективным методом в качестве клинической оценки атопического дерматита.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», на клинических базах кафедры: ООО «Здоровье» (директор Н. В. Зуева), г. Новосибирск, НИИФКИ – клиника иммунопатологии (директор – д-р биол. наук Силков А. Н.), г. Новосибирск, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (директор – канд. хим. наук Коваль В. В.), г. Новосибирск, ООО «Клиника профессора Пасман» (директор – д-р мед. наук, профессор Пасман Н. М), г. Новосибирск, Медицинский научно-образовательный центр НГУ (директор Долгова Н. А.), г. Новосибирск.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГУ при проведении биомедицинских исследований (протокол № 2 от 22.11.2021).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с сухой кожей и атопическими заболеваниями в анамнезе, которые обратились на амбулаторный приём к дерматологу, наличие добровольного информированного согласия пациента на проведении исследования.

Критерии исключения: отказ пациента в устной или письменной форме от участия в исследовании.

Контрольную группу составили люди, обратившиеся к дерматологу на профилактический осмотр (справка в бассейн, больницу, на работу) без сухости кожи и атопических заболеваний на момент осмотра и в анамнезе. Данная группа набиралась для проверки сопоставимости полученных результатов с данными, полученными для популяции в исследованиях Максимовой Ю. В. [10], по которым частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина в популяции города Новосибирска составляет 3,9 % (2013 год).

Все пациенты и члены контрольной группы были европеоидами, что исключало влияние этнического фактора на распределение частот генотипов и аллелей изучаемых вариантов нуклеотидной последовательности в группах.

Методом простой последовательной выборки среди пациентов, обратившихся на амбулаторный дерматологический приём в период с 2021 по 2023 гг., были отобраны 333 пациента с дерматозами и ксерозом в возрасте от 2,5 мес. до 91 года (121 мужчин и 212 женщин, возраст 21 [6; 33] лет) и 78 добровольцев группы контроля (16 мужчин и 62 женщины, возраст 30 [23; 44] лет). Дополнительно к основной группе ($n = 333$) была набрана группа из 11 детей с тяжелым, резистентным к терапии, течением атопического дерматит ($SCORAD > 40$), для которой также оценили наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и варианты генов цитокинов, получающих стационарную терапию в Институте клинической иммунологии (Рисунок 1).

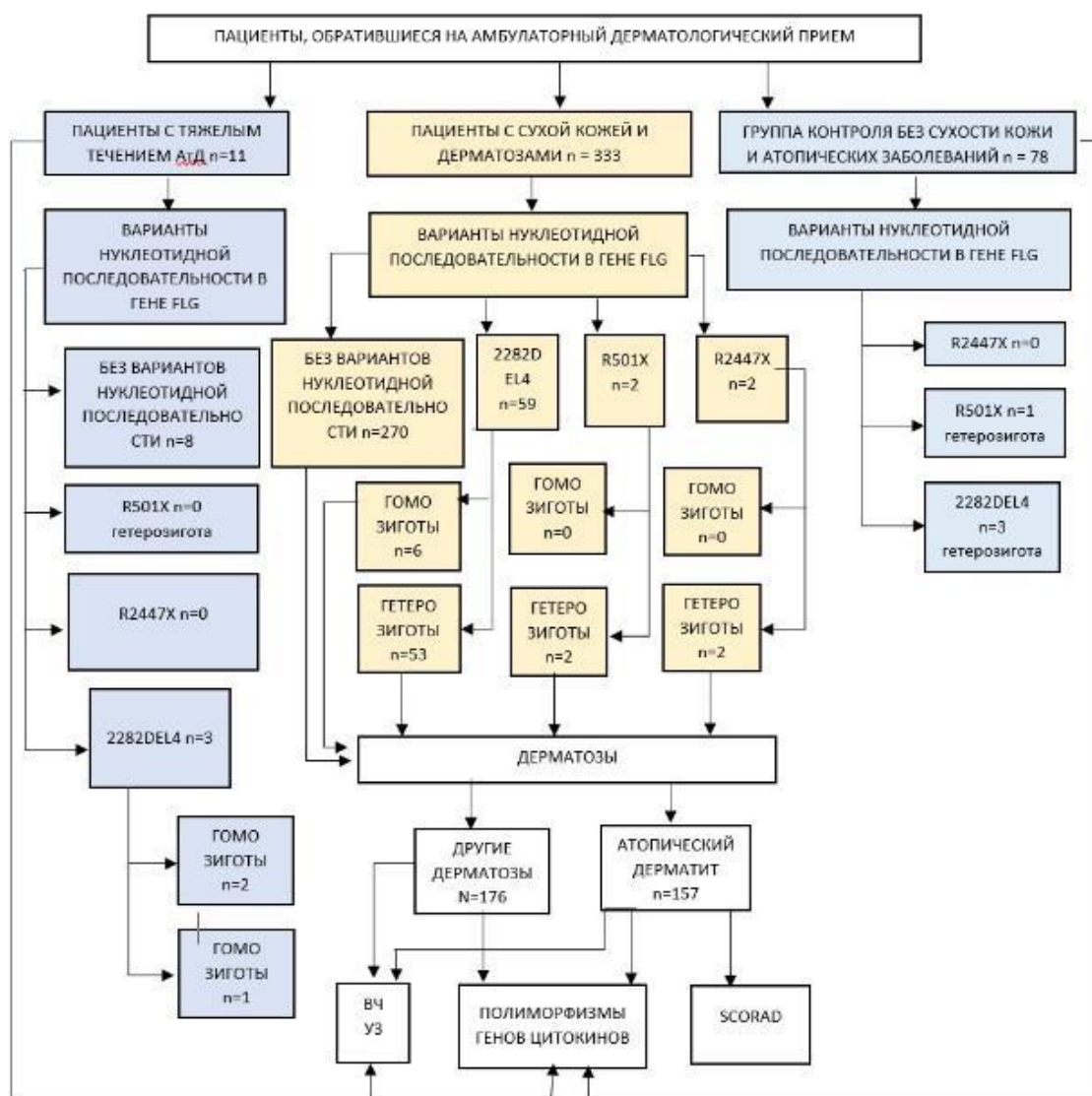


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Протокол обследования включал сбор жалоб и анамнеза, полный осмотр кожных покровов, фотодокументирование очагов поражения, также оценивали клинические индексы тяжести заболеваний (*SCORAD* и *PASI* – см. приложение, сухость кожи по Клигману), забор материала для определения вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и полиморфизмов в генах цитокинов, проведение высокочастотного ультразвукового (ВЧ УЗ) исследования и оценку ультразвуковых характеристик кожи.

Для определения тяжести ксероза использовали критерий Клигмана (по 4-х бальной шкале):

1 стадия – здоровая кожа без видимых признаков сухости, со здоровым блеском (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Кожа пациентки К., 42 года с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при atopическом дерматите

2 стадия – лёгкая сухость, представленная небольшими чешуйками, побледнением углов дерматоглифического рисунка (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Кожа пациентки Л., 30 лет с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе и atopическом дерматите

3 стадия – умеренный ксероз, формируется картина «припудренной кожи», углы дерматоглифических треугольников приподнимаются (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Кожа пациентки Г., 10 лет с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе и атопическом дерматите

4 стадия – выраженный ксероз, дерматоглифические треугольники поднимаются над поверхностью кожи, формируя крупные чешуйки, огрубление и покраснение кожи (Рисунок 5).



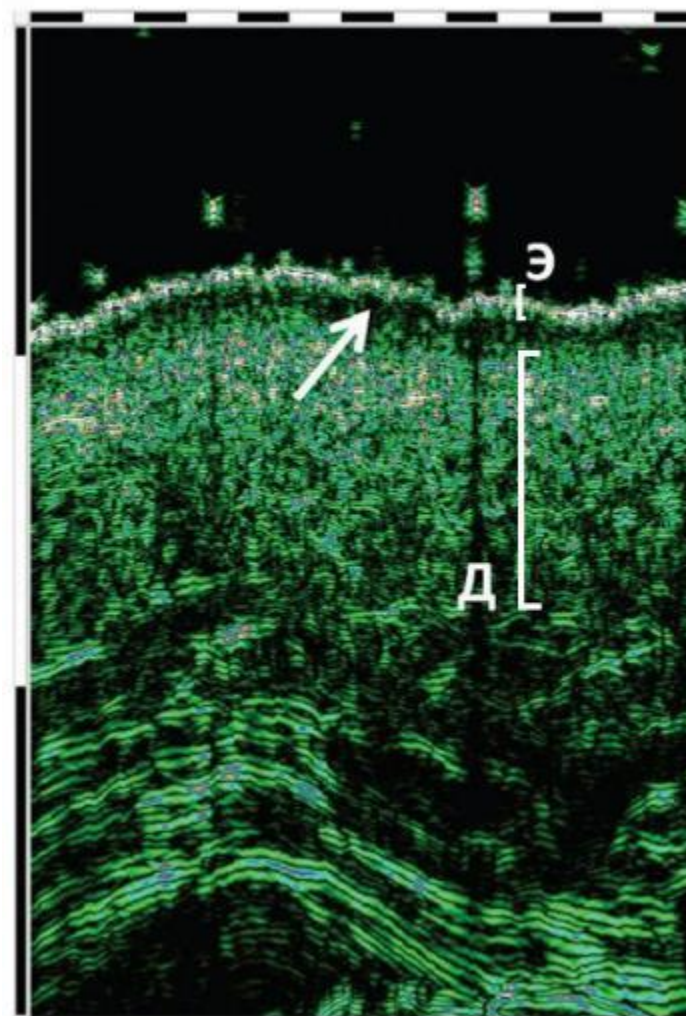
Рисунок 5 – Кожа пациента Н., 58 лет с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе

Состояние кожи у 78 добровольцев соответствовало 1 стадии по Клигману, из 333 больных дерматозами 24 пациента с сухой кожей имели 4 стадию, 70 пациентов – 2 стадию и 84 пациента – 3 стадию, состояние кожи 11 пациентов с тяжёлым, резистентным к терапии, течением атопического дерматита (SCORAD > 40) соответствовало 4 стадии по Клигману.

Высокочастотное ультразвуковое сканирование (ВЧ УЗ) кожи проводили всем пациентам с сухой кожей в местах типичной локализации очагов атопического дерматита – локтевой ямке, подколенном сгибе, коже щеки, а также в очагах дерматозов и на окружающей кожи.

ВЧ УЗ выполняли с использованием системы *DUB SkinScanner (TPM, Люнебург, Германия)* датчиком с частотой 75 МГц, пенетрацией 4 мм и разрешающей способностью 21 мкм. При данных параметрах визуализируется эпидермис и дерма. Максимальная толщина эпидермиса кожи человека составляет 0,3 мм, дермы – 4 мм, что даёт возможность чётко визуализировать слои кожи на разных анатомических участках, определять их толщину и эхоплотность *in vivo*, что в ряде случаев сопоставимо с гистологическим исследованием кожи в режиме реального времени [34].

После нанесения контактной среды в виде геля на кожу пациентов, проводили сканирование выбранных участков кожи с формированием ультразвуковых изображений в В-режиме на экране компьютера (Рисунок 6).



Примечание: Э – эпидермис, Д – дерма, стрелкой отмечена SLEB. Датчик 75 МГц. Глубина сканирования 4 мм.

Рисунок 6 – Ультразвуковая картина кожи бедра здорового человека

На рисунке 6 эпидермис (Э) визуализируется как поверхностно расположенная гиперэхогенная полоса, над эпидермисом определяются менее эхогенные округлые слегка вытянутые структуры, расположенные перпендикулярно по отношению к эпидермису, что соответствует расположению пушковых волос. Дерма (Д) представлена в виде менее эхогенного слоя под эпидермисом. Стрелка соответствует субэпидермально расположенной гипоэхогенной полосе (SLEB).

Во время проведения ВЧ УЗ определяли толщину и эхоплотность эпидермиса, дермы и SLEB в данных областях до лечения atopического

дерматита, во время и после терапии, для каждого участка сравнивали сонограммы здоровой и изменённой кожи в одной локализации у одного пациента, а не кожу пациентов между собой, при оценке данных не сравнивали разные анатомические участки кожи, т.к. различные анатомические области отличаются по толщине эпидермиса и дермы (Таблица 1).

Таблица 1 – Параметры кожи, оцениваемые на сонограмме при проведении ВЧ УЗ

Параметры	Условные обозначения	Единицы измерения
Толщина эпидермиса	Тэ	мкм
Толщина дермы	Тд	мкм
Толщина <i>SLEB</i>	Тs	мкм
Эхоплотность эпидермиса	Ээ	у. е.
Эхоплотность дермы	Эд	у. е.
Эхоплотность <i>SLEB</i>	Эs	у. е.

За нормальные значения принимали данные для детей, полученные Сергеевой И. Г. и соавторами [16] (Таблица 2) и для взрослых, в зависимости от пола, – Безугловым А. П. [1] (Таблица 3).

Таблица 2 – Показатели толщины эпидермиса и дермы здоровой кожи детей в типичных местах локализации атопического дерматита [16]

Анатомическая область	Тэ	Тд
Локтевой сгиб	57,5 [53,0; 66,0]	1 503 [1 313,5; 1 642,25]
Подколенная ямка	62,0 [57,0; 70]	1 610,5 [1 378,25; 1726]
Щека	48,0 [44,0; 53,0]	1 518 [1 367,5; 1 657,75]
Спина	64,0 [54,0; 74,75]	1 674,5 [1 318; 1 971,5]

Таблица 3 – Показатели толщины эпидермиса и дермы здоровой кожи у женщин и мужчин в типичных местах локализации атопического дерматита [1]

Анатомическая область	Тэ		Тд	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Локтевой сгиб	90 (<i>min 68 max 123</i>)	104,5 (<i>min 80 max 138</i>)	1 090 (<i>min 814 max 1 460</i>)	1 300 (<i>min 1 100 max 1 680</i>)
Подколенная ямка	82 (<i>min 58 max 120</i>)	95 (<i>min 68 max 114</i>)	1 180 (<i>min 845 max 1 530</i>)	1 290 (<i>min 1 015 max 1 630</i>)
Щека	108 (<i>min 68 max 128</i>)	113,50 (<i>min 81 max 136</i>)	1 400 (<i>min 750 max 2 450</i>)	1 530 (<i>min 1 030 max 2 130</i>)
Спина	120 (<i>min 95 max 134</i>)	124 (<i>min 88 max 136</i>)	—	—

По каждому пациенту делали заключение в виде набора сканограмм и клинических фотографий, отражающих состояние кожи в области исследования и проводили анализ показателей в местах высыпаний (Рисунок 7).

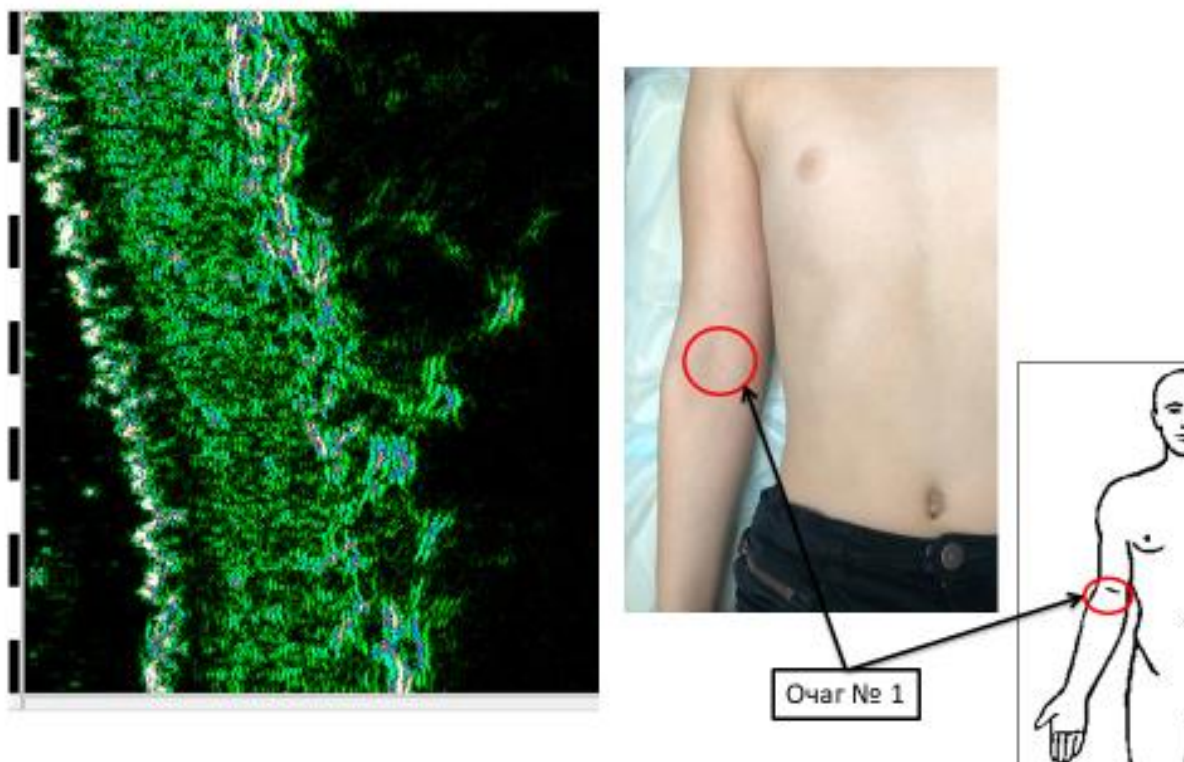


Рисунок 7 – Сканограмма, клиническая фотография и схема места проведения ультразвукового сканирования пациента К., 9 лет

Проведение генетического тестирования на варианты нуклеотидной последовательности *2282del4* (*rs558269137*), *R501X* (*rs61816761*), *R2447X* (*rs138726443*) в гене филаггрина и в генах цитокинов выполняли для показателей, отобранных по базе *OMIM.org* как значимых факторов в развитии ксероза и патологии кожи (Таблица 4). Среди пациентов с сухой кожей определяли полиморфизм генов цитокинов, ассоциированных с воспалением *Th 1* типа (*TNF*) и *Th 2* типа (*IL4*).

Таблица 4 – Характеристика определяемых вариантов нуклеотидной последовательности генов

Ген	Кодируемый белок	RS	Нуклеотидная замена
<i>FLG</i>	<i>filaggrin</i>	<i>rs61816761</i>	<i>G > A</i>
<i>FLG</i>	<i>filaggrin</i>	<i>rs558269137</i>	<i>ACTG > del</i>
<i>FLG</i>	<i>filaggrin</i>	<i>rs138726443</i>	<i>C > A</i>
<i>IL4</i>	<i>IL4</i>	<i>rs2243250</i>	<i>C > T</i>
<i>TNF</i>	<i>TNF</i>	<i>rs1800629</i>	<i>G > A</i>

По данным литературы, с атопическим дерматитом ассоциированы полиморфизмы генов *IL4* (*C/T* и *T/T*) и *TNF* (*G/A* и *A/A*), где названия нуклеотидов обозначаются как *C* – цитозин, *T* – тимин, *G* – гуанин, *A* – аденин [69, 96, 100, 121]. Замена нуклеотида *C* на *T* в *IL4* происходит в положении 589. Замена нуклеотида *G* на *A* в *TNF* происходит в положении 308.

Лабораторное исследование включало следующие этапы.

1) Забор генетического материала для исследования.

Осуществляли забор буккального эпителия стерильным зондом с внутренней стороны щеки круговыми движениями. Стерильный зонд помещали в бумажный конверт, на котором указывали ФИО пациента, возраст, диагноз, дату забора генетического материала и индивидуальный номер (*ID*), который состоял из букв и цифр.

2) Выделение ДНК из полученного буккального эпителия.

ДНК выделяли набором от фирмы-производителя «ИХБФМ СОРАН». В

пробирки объемом 1,5 мл (тип *Eppendorf*) с клиническими образцами добавляли 200 мкл лизирующего раствора *A1*. Раствор *A1* (6M *Gu HCl*, 40 mM *Tris HCl* pH 7-8, 36 mM *EDTA*) – это лизирующий буфер, который способствует набуханию и разрушению букальных эпителиальных клеток и далее высвобождению ДНК. Для тщательного перемешивания раствора с клиническими образцами пробирки помещали на встряхиватель типа «*Vortex*», далее прогревали пробирки в *Thermo-Shaker* в течение 5 минут до полного растворения материала.

Стерильные зонды перемещали в пробирки объемом 0,5 мл с заранее отрезанным дном, данные пробирки помещали в ранее использованные пробирки объемом 1,5 мл и центрифугировали на микроцентрифуге *MiniSpin* на 6 тысячах оборотов в течение 3 минут. Пробирки объемом 0,5 мл со стерильными зондами удаляли, а пробирки с оставшимся раствором ДНК ставили в *Thermo-Shaker* (65 °C, 1 400 оборотов, 30 минут).

Далее в прогретые пробирки добавляли 16 мкл силики, которую предварительно разбивали на встряхивателе типа «*Vortex*» в течение нескольких секунд для ее перемешивания в буферном растворе. Силика, обладающая отрицательным зарядом, способствует сорбции положительно заряженной ДНК. Пробирки помещали в *Mixer* и встряхивали содержимое в течение 10 минут, затем в центрифугу *MiniSpin* на 6 тысяч оборотов в течение 3 минут. Образовавшийся супернатант отбирали из каждой пробирки отдельным наконечником.

В каждую пробирку добавили 200 мкл раствора *A2* (55 % C_2H_5OH , 100 mM *NaCl*, 10 mM *Tris HCl* pH 7-8), необходимого для очищения смеси от белков, которые делают невозможным постановку ПЦР. Пробирки перемешивали на «*Vortex*» до полного ресуспензирования сорбента (если сорбент плохо разбивался на «*Vortex*», то дополнительно разбивали его при помощи наконечника пипетки), далее осаждали осадок в центрифуге при 6 тыс. оборотов в течение 3-х минут, осуществляли отбор супернатанта.

Аналогичным образом осадок обработали 70 % этиловым спиртом, тщательно отбирали супернатант и высушили осадок при открытых крышках пробирок в термостате при 37 °C в течение 30 минут (до полного исчезновения

запах спирта).

Далее в пробирки с осадком добавили 150 мкл элюирующего раствора *A3* (0,5 mM EDTA) и 10 mM Tris HCL pH 7-8), тщательно ресуспензировали сорбент на «Vortex». Пробирки поместили в *Thermo-Shaker* с температурой 65 градусов на 15 минут. Далее все пробирки поместили в центрифугу на 13 тысяч оборотов в течение 5 минут для заключительного осаждения ДНК.

Полученный раствор перенесли в новую пробирку с соответствующим ID. Пробирки с образцами ДНК хранили в морозильной камере при -20 °C. Данные образцы готовы к постановке ПЦР.

3) Постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для постановки ПЦР использовали генетический материал и раствор для амплификации, который состоял из «нижней смеси» и «верхней смеси». «Нижняя смесь» – водный раствор специфических олигонуклеотидных праймеров по 0,3 мкМоль/л и флуоресцентных зондов 0,1 мкМоль/л (подобраны сотрудниками лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН). «Верхняя смесь» на 100 реакций содержит дистиллированную воду 400 мкл, буфер *C30 N240* 200 мкл, раствор *dNTP* 16 мкл, *taq*-полимераза 1 мкл.

Использовали плашку с 96 лунками, добавляя в каждую лунку 4 мкл ДНК (отдельными наконечниками), 10 мкл «нижней смеси» и 6 мкл «верхней смеси». Каждая лунка была покрыта «свободной каплей» минерального масла во избежание испарения содержимого при проведении ПЦР.

При проведении ПЦР использовали методику *TaqMan* на амплификаторе «*Real-Time CFX96 Touch*». Сотрудники группы молекулярной генетики ИХБФМ СОРАН проводили работу по определению частот аллелей и генотипов полиморфных локусов, используя разработанные ими тест-системы (Приложение А).

С помощью программного обеспечения «*CFX Maestro* для расширенного статистического анализа данных» осуществляли расшифровку результатов ПЦР. Примеры полученных кривых накопления флуоресцентного сигнала приведены на рисунках 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 16. На формируемых в результате

исследования графиках амплификации ДНК изображение представлено 2 кривыми накопления флюоресценции, изображение зависело от интенсивности свечения флуоресценции и количества циклов ПЦР.

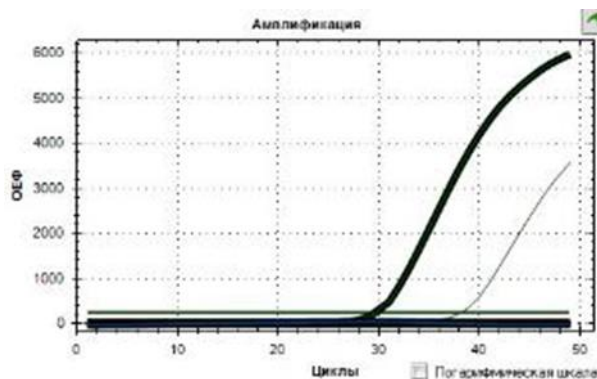


Рисунок 8 – Пример графика амплификации ДНК при варианте нуклеотидной последовательности 2282del4 в гомозиготном носительстве, генотип del/del

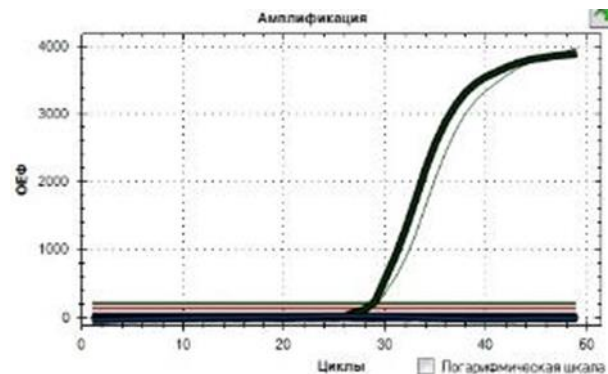


Рисунок 9 – Пример графика амплификации ДНК при варианте нуклеотидной последовательности 2282del4 в гетерозиготном носительстве, генотип N/del

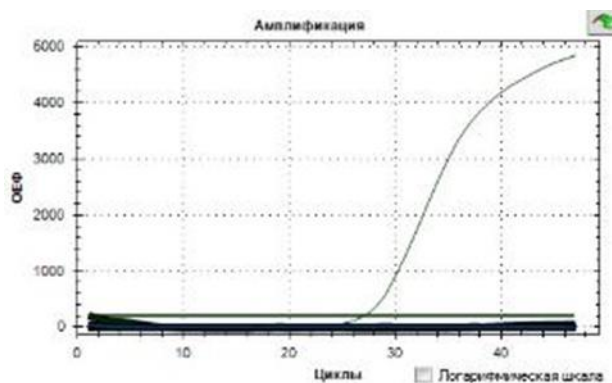


Рисунок 10 – Пример графика амплификации ДНК при отсутствии вариантов нуклеотидной последовательности 2282del4, генотип N/N

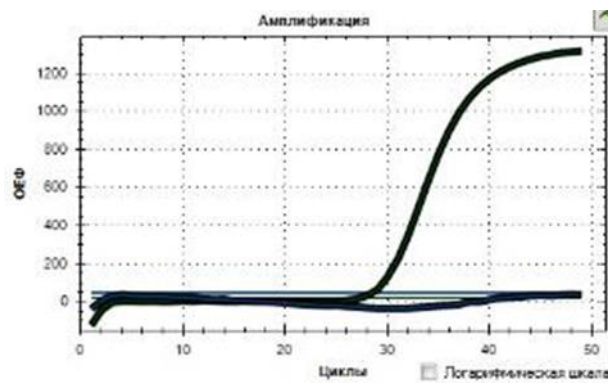


Рисунок 11 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе C/C гена IL4

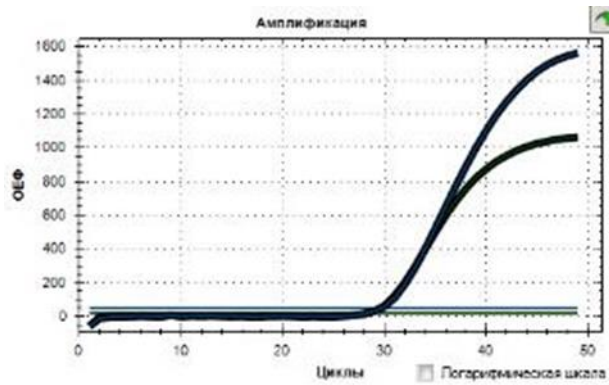


Рисунок 12 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе С/Т гена *IL4*

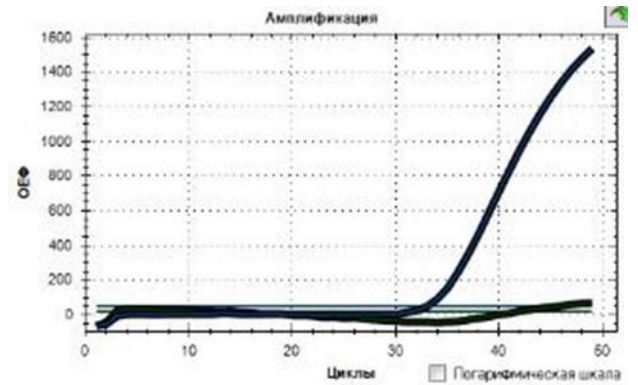


Рисунок 13 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе Т/Т гена *IL4*

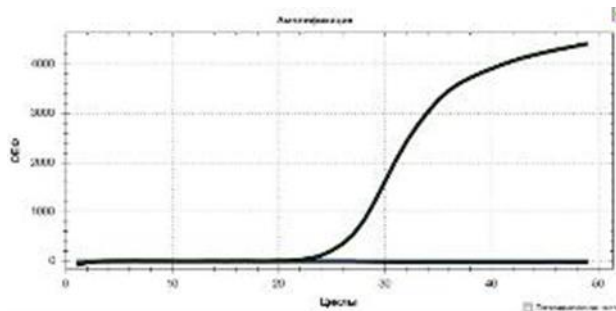


Рисунок 14 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе G/G гена *TNF*

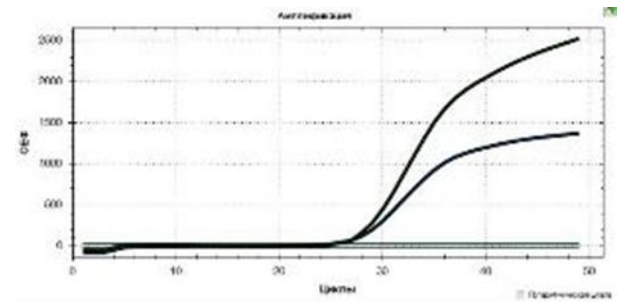


Рисунок 15 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе G/A гена *TNF*

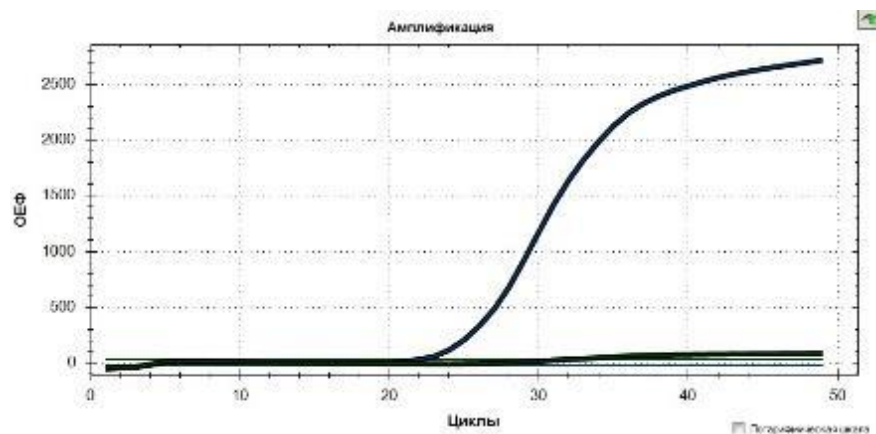


Рисунок 16 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе A/A гена *TNF*

В процессе выполнения исследования были следующие этапы

На первом этапе определяли наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генов цитокинов у пациентов с дерматозами и ксерозом ($n = 333$), добровольцев без ксероза и atopических заболеваний на момент осмотра и в анамнезе ($n = 78$) и у пациентов с тяжёлой степенью тяжести atopического дерматита ($n = 11$) для оценки частоты встречаемости генетических вариантов у больных с дерматозами. По результатам первого этапа пациенты с ксерозом были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина 2282del4: 1-я группа 6 пациентов (5 мужчин и 1 женщина, возраст 18 [15; 33]) – гомозиготы и 53 больных (13 мужчин и 40 женщин, возраст 13 [5; 31]) – гетерозиготы, 2-я группа – 270 человек (100 мужчин и 170 женщин, возраст 22 [7; 33]) – без вариантов нуклеотидной последовательности. 4 пациента (2 с вариантом нуклеотидной последовательности в гене R501X и 2 с вариантом нуклеотидной последовательности R2447X) не вошли в данные группы, так как такое количество пациентов не подлежит статистической обработке.

На втором этапе оценивали нозологический спектр дерматозов у пациентов двух групп с вариантами нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина и без вариантов нуклеотидной последовательности. Были выделены заболевания, которые чаще всего диагностировались у этих пациентов.

На третьем этапе из всей выборки отобрали пациентов с atopическим дерматитом лёгкой, средней и тяжёлой степенью тяжести и распределили их на три подгруппы. В каждой подгруппе отдельно оценивали тяжесть течения atopического дерматита, ответ на терапию, особенности заболевания. Проанализировали ассоциацию atopического дерматита с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генов цитокинов. Рассмотрели особенности течения atopического дерматита у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности R501X и R2447X.

Четвёртый этап исследования включал проведение ВЧ УЗ сканирования и оценку ультразвуковых характеристик кожи у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, больных atopическим

дерматитом и другими дерматозами в очагах типичных для локализации атопического дерматита (при условии отсутствия проявлений дерматоза в этой локализации).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа с расчётом медианы и перцентилей (*mediana* [25; 75 перцентиль]). Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах *Microsoft Office Excel* 2016. Для сравнения двух независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$).

При сравнении нескольких (более двух) выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела – Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа.

Для степени значимости генетических факторов риска оценивали Odds ratio (OR). Распределение частот генотипов, аллелей соответствовало закону Харди – Вайнберга (P value, $p < 0,05$).

Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота встречаемости вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов у пациентов с ксерозом

На первом этапе исследования определяли наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (*FLG*) и генах цитокинов у участников контрольной группы исследования (78 добровольцев без сухости кожи и атопических заболеваний в анамнезе) для определения встречаемости вариантов генов.

В контрольной группе варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина обнаружили у 4 (5,1 %) человек, из них 3 (3,8 %) были гетерозиготы по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и 1 (1,3 %) – гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *R501X* (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина в контрольной группе

При определении полиморфизма генов цитокинов *IL4* и *TNF* у добровольцев были получены следующие данные (Таблица 5).

Таблица 5 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина в контрольной группе наблюдений, n = 78

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	C/C	C/T	T/T	G/G	G/A	A/A
Гомозиготы <i>2282del4</i>	—	—	—	—	—	—
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	1 (1,3 %)	2 (2,6 %)	—	2 (2,6 %)	—	1 (1,3 %)
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	1 (1,3 %)	—	—	1 (1,3 %)	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	45 (57,7 %)	27 (34,6 %)	2 (2,6 %)	61 (78,2 %)	12 (15,4 %)	1 (1,3 %)

Таким образом, в контрольной группе преобладал генотип *C/C* гена *IL4* – у 47 (60,2 %) участников и *G/G* гена *TNF* – у 64 (82 %) человек, которые не ассоциированы с атопическим дерматитом.

Из 3 человек гетерозигот по варианту нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* у 2 обнаружен генотип *C/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом. И в 2 случаях – генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированный с атопическим дерматитом. Несмотря на ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина с генотипом *C/T* гена *IL4*, в анамнезе у этих людей не было данных за наличие каких-либо атопических состояний или сухости кожи.

У одного добровольца с вариантом нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *R501X* выявлены полиморфизмы генов *IL4* (генотип *C/C*) и *TNF* (генотип *G/G*), не ассоциированные с атопическим дерматитом.

Таким образом, в контрольной группе, несмотря на встречаемость сочетаний вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генах цитокинов, не было представлено клинических проявлений дерматозов, которые часто наблюдаются при данных генетических изменениях.

У 333 пациентов с дерматозами, сопровождающимися ксерозом (выраженность ксероза – 2–4 стадии по Клигману) были выявлены различные нозологические формы заболеваний, которые представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Дерматозы у пациентов с ксерозом, обратившихся на прием к дерматологу

Заболевание кожи	Пациенты 0–17 лет, <i>n</i> = 156	Пациенты 18 лет и старше, <i>n</i> = 177
Атопический дерматит	104 (66,7 %)	53 (29,9 %)
Ихтиоз	12 (7,7 %)	12 (6,8 %)
Псориаз	6 (3,8 %)	24 (13,6 %)
Простой контактный дерматит	5 (3,2 %)	5 (2,8 %)
Аллергический дерматит	9 (5,8 %)	6 (3,4 %)
Себорейный дерматит	4 (2,6 %)	10 (5,6 %)
Экзема	—	18 (10,2 %)
Фолликулярный гиперкератоз	5 (3,2 %)	4 (2,3 %)
Фолликулит	2 (1,3 %)	3 (1,7 %)
Распространенный себорейный кератоз	—	8 (4,5 %)
Витилиго	4 (2,6 %)	—
Алопеция	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Ониходистрофия	1 (0,6 %)	5 (2,8 %)
Парапсориаз	—	1 (0,6 %)
Склеродермия	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)
Невусы	7 (4,5 %)	9 (5,1 %)
Нейрофиброматоз	1 (0,6 %)	—

Продолжение таблицы 6

Заболевание кожи	Пациенты 0–17 лет, <i>n</i> = 156	Пациенты 18 лет и старше, <i>n</i> = 177
Потница	1 (0,6 %)	—
Вульгарные бородавки	2 (1,3 %)	3 (1,7 %)
Хейлит	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Кератодермия	3 (1,9 %)	3 (1,7 %)
Лихеноидный дерматит	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Стрептодермия	6 (3,8 %)	1 (0,6 %)
Девержи-подобный дерматоз	3 (1,9 %)	1 (0,6 %)
Красный плоский лишай	—	2 (1,1 %)
Липоидный некробиоз	—	1 (0,6 %)
Хроническая крапивница	2 (1,3 %)	2 (1,1 %)
Линейный лишай	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)
Эксфолиативный дерматит стоп	1 (0,6 %)	—
Контагиозный моллюск	1 (0,6 %)	2 (1,1 %)
Кольцевидная гранулема	—	1 (0,6 %)
Лимфома	—	1 (0,6 %)
Буллезные изменения на коже	—	1 (0,6 %)
Герпетиформный дерматит Дюринга	—	1 (0,6 %)
Лентиго	—	1 (0,6 %)
Гипертрихоз	—	1 (0,6 %)
Микоз	—	3 (1,7 %)
Розацеа	—	4 (2,3 %)
Базалиома	—	1 (0,6 %)
Почесуха	—	1 (0,6 %)
Токсикодермия	—	1 (0,6 %)
Ангиомы	—	1 (0,6 %)
Узловатая эритема	—	1 (0,6 %)

Атопический дерматит был выявлен в 66,7 % случаев у детей и в 29,9 % – у взрослых как самый частый дерматоз с ксерозом у пациентов, обратившихся на приём к дерматологу.

У пациентов с дерматозами и ксерозом варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина выявлены у 63 (18,9 %) человек, что в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе. Важно отметить, что, несмотря на наличие ксероза, у большинства пациентов – 270 человек (81,1 %), варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина не были обнаружены. Возможно, это связано с небольшим количеством исследуемых вариантов нуклеотидной последовательности. Из определяемых вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина преобладал вариант нуклеотидной последовательности *2282del4 (rs558269137)*, который обнаружен у 59 (17,7 %) человек (Рисунок 18).

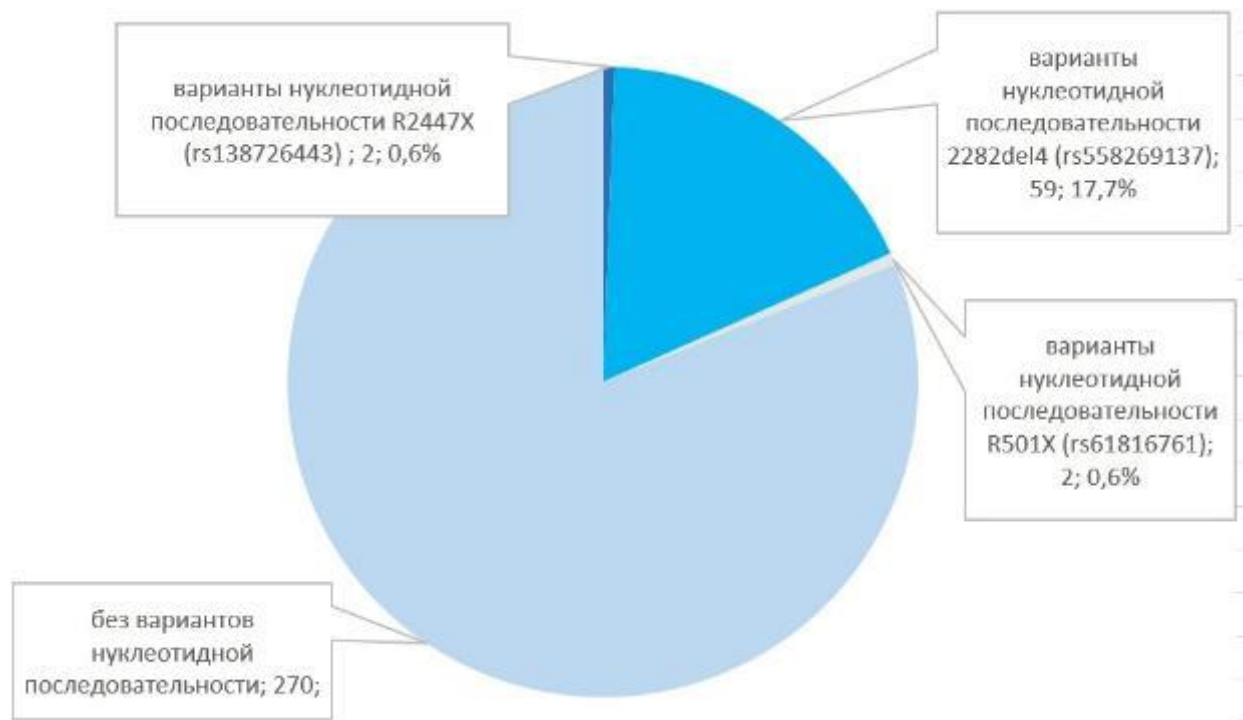


Рисунок 18 – Частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с дерматозами и ксерозом

Как и в контрольной группе, среди пациентов с дерматозами преобладали варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* у 59 (17,7 %) человек, из них гомозиготами были 6 (10,2 %), гетерозиготами – 53 (89,8 %).

Вариант нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *R501X* выявлен только у 2 (0,6 %) пациентов, что показывает ее низкую встречаемость не только среди людей без заболеваний кожи и ксероза, но и среди пациентов с дерматозами. Вариант нуклеотидной последовательности *R2447X* был также только у двух человек (родных братьев) с атопическим дерматитом.

При определении вариантов нуклеотидной последовательности генов цитокинов *IL4* и *TNF* у пациентов с ксерозом были получены следующие данные (Таблица 7).

Таблица 7 – Варианты нуклеотидной последовательности генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с ксерозом, $n = 333$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	C/C	C/T	T/T	G/G	G/A	A/A
Гомозиготы <i>2282del4</i>	4 (1,2 %)	2 (0,6 %)	—	4 (1,2 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	25 (7,5 %)	22 (6,6 %)	6 (1,8 %)	37 (11,1 %)	16 (4,8 %)	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	2 (0,6 %)	—	2 (0,6 %)	—	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	—	2 (0,6 %)	—	2 (0,6 %)	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	150 (45 %)	105 (31,5 %)	15 (4,5 %)	212 (63,7 %)	54 (16,2 %)	4 (1,2 %)

Среди пациентов с заболеваниями кожи и ксерозом чаще всего выявляли генотип *C/C* гена *IL4* – у 179 (53,8 %) пациентов и генотип *G/G* гена *TNF* – у 257 (77,2 %) пациентов, как и у людей в контрольной группе наблюдений.

Из 6 человек гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности в гене филагтрина *2282del4* у 2 (0,6 %) пациентов обнаружен генотип *C/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом и у 4 (1,2 %) генотп *C/C* гена *IL4*, не ассоциированный с атопическим дерматитом. В 4 (1,2 %) случаях из 6 гомозигот обнаружен генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированный с атопическим дерматитом, и по одному случаю – генотип *G/A* (0,3 %) и генотип *A/A* (0,3 %) гена *TNF*, ассоциированных с атопическим дерматитом.

Из 53 гетерозигот по варианту нуклеотидной последовательности в гене филагтрина *2282del4* у 22 (16,5 %) пациентов обнаружен генотип *C/T* и у 6 (28,6 %) генотип *T/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом, у 25 (14 %) генотип *C/C* гена *IL4*, не ассоциированный с атопическим дерматитом. В 37 (14,4 %) случаях из 53 гетерозигот обнаружен генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированный с атопическим дерматитом.

Генотип *C/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом, и генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированный с атопическим дерматитом, обнаружены одинаково у гетерозигот по вариантам нуклеотидной последовательности *R2447X* и *R501X* в гене филагтрина у двух пациентов по каждому варианту нуклеотидной последовательности в 0,6 % случаях.

При оценке дерматозов у пациентов с сухостью кожи в зависимости от наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина *2282del4* получены следующие данные (Таблица 8).

Таблица 8 – Дерматозы у пациентов с сухостью кожи в зависимости от наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина 2282del4

Дерматозы	Группа 1 – без вариантов нуклеотидной последовательности, $n = 270$	Группа 2 – гомозиготы, $n = 6$	Группа 3 – гетерозиготы, $n = 53$	p (1 группа- 2 группа)	p (2 группа- 3 группа)	p (3 группа-1 группа)
Атопический дерматит	115 (42,6 %)	4 (66,7 %)	34 (64,2 %)	0,4467	0,743	0,0040
Ихтиоз вульгарный	7 (2,6 %)	3 (50 %)	13 (24,5 %)	0,0000	0,3977	0,0000
Псориаз	27 (10 %)	—	3 (5,7 %)	0,9038	0,7023	0,4615
Простой контактный дерматит	10 (3,7 %)	—	—	0,5325	—	0,3224
Аллергический дерматит	13 (4,8 %)	1 (16,7 %)	1 (1,9 %)	0,7129	0,4802	0,5564
Себорейный дерматит	14 (5,2 %)	—	—	0,7129	—	0,1849
Экзема	15 (5,6 %)	—	3 (5,7 %)	0,7515	0,7023	0,7664
Фолликулярный гиперкератоз	6 (2,2 %)	—	3 (5,7 %)	0,2956	0,7023	0,3503
Фолликулит	5 (1,9 %)	—	—	0,2259	—	0,6966
Распространенный себорейный кератоз	4 (1,5 %)	1 (16,7 %)	3 (5,7 %)	0,2259	0,8731	0,1632
Витилиго	2 (0,7 %)	—	2 (3,8 %)	0,8324	0,4802	0,2518
Алопеция	2 (0,7 %)	—	1 (1,9 %)	0,8324	0,1838	0,9903

Установлено, что вульгарный ихтиоз чаще встречали у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина – у 50 % пациентов гомозигот по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и только 2,6 % пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности ($p < 0,05$).

Атопический дерматит чаще встречали у пациентов гетерозигот по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (64,2 %), чем у пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности (42,6 %) ($p < 0,05$).

Другие заболевания кожи среди пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина встречали относительно редко, но обращают на себя внимание некоторые состояния. Среди 59 (17,7 %) пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина 28 человек были в возрасте старше 18 лет, из них у 4 были признаки раннего развития себорейного кератоза (возраст начала до 30 лет). У пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности подобную клиническую картину встречали также у 4 пациентов из 162 человек в возрасте старше 18 лет, что составило 14,3 % пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина по сравнению с 2,47 % пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности. Витилиго было выявлено у 2 (3,4 %) пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* и у 2 пациентов (0,7 %) с ксерозом без вариантов нуклеотидной последовательности.

В единичных случаях среди пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* зарегистрированы нейрофиброматоз, почесуха. Также было несколько пациентов с инфекционными заболеваниями кожи – вирусные (вирусные бородавки) и бактериальные (потница, стрептодермия) дерматозы.

Клинический пример пациентки с сочетанием вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и нейрофиброматоза 1 типа.

Пациентка А., 2 лет. Жалобы на высыпания на коже, зуд.

Анамнез заболевания: проявления атопического дерматита на коже ребенка

с 9 месяцев жизни.

Анамнез жизни: родилась в 39 нед., масса тела при рождении 3 500 г, длина 51 см, грудное вскармливание до 1,5 лет. Наследственность по atopическим заболеваниям – atopический дерматит у младшей сестры.

При осмотре небольшая сухость кожных покровов, воспалительный процесс преимущественно приурочен к локтевым и коленным сгибам (эритема, эскориации, лихенификация), единичные пятна эритемы на коже живота и спины. Также на коже туловища множественные пятна «кофе с молоком», на коже левой ягодицы пигментное пятно до 1,5 см диаметром (Рисунок 19).

Родители не отмечают нарушения ночного сна у ребенка, интенсивность зуда оценивают до 5 баллов.

Диагноз: atopический дерматит средней степени тяжести (*SCORAD* 28,5), детский период. Врожденный малый меланоцитарный невус. Нейрофиброматоз 1 типа. Ксероз легкой степени тяжести. Острая крапивница в анамнезе.

В данном клиническом случае обращает на себя внимание наличие двух подтвержденных вариантов нуклеотидной последовательности у пациентки (гомозиготная вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина и вариант нуклеотидной последовательности в 28 экзоне гена *NF1*), а также наличие гомозиготной вариант нуклеотидной последовательности в гене филагтрина у младшей сестры пациентки, имеющей проявления ксероза и atopического дерматита.



Рисунок 19 – Состояние кожи пациентки А. 2 лет с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина с проявлениями атопического дерматита и нейрофиброматоза, врождённого малого меланоцитарного невуса

Среди пациентов с сухой кожей без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина наиболее часто были обращения по поводу атопического дерматита (42,6 %) (МКБ-10: L20), псориаза (10 %) (МКБ-10: L40) и экземы (5,6 %) (МКБ-10: L30).

При определении полиморфизмов генов цитокинов *IL4* и *TNF* у пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина с различными дерматозами были получены следующие данные (Таблица 9).

Таблица 9 – Полиморфизмы генов цитокинов у пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
Атопический дерматит, <i>n</i> = 4	2 (50 %)	2 (50 %)	—	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)
Вульгарный ихтиоз, <i>n</i> = 3	2 (66,6 %)	1 (33,4 %)	—	2 (66,6 %)	—	1 (33,4 %)
Себорейный кератоз, <i>n</i> = 1	1 (100 %)	—	—	1 (100 %)	—	—

У пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* с себорейным кератозом генотип *C/C* гена *IL4* и генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированные с атопическим дерматитом, встречался в 1 случае. Генотип *C/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом, выявлен у 2 пациентов с атопическим дерматитом и у 1 пациента с вульгарным ихтиозом. Генотип *G/A* гена *TNF*, ассоциированный с атопическим дерматитом, обнаружен у 1 пациента с атопическим дерматитом, генотип *A/A* гена *TNF* также ассоциированный с атопическим дерматитом, выявлен у 1 пациента с атопическим дерматитом и у 1 пациента с вульгарным ихтиозом.

Пациенты с псориазом и вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина выявлены в группе гетерозигот. Результаты полиморфизмов генов цитокинов *IL4* и *TNF* в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с псориазом показаны в таблице (Таблица 10).

Таблица 10 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* у пациентов с псориазом, $n = 30$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
Гомозиготы <i>2282del4</i>	—	—	—	—	—	—
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	17 (56,7 %)	8 (26,7 %)	2 (6,6 %)	24 (80 %)	3 (10 %)	—

Генотип *C/C* гена *IL4* и генотип *G/G* гена *TNF*, не ассоциированные с atopическим дерматитом, встречали у 18 и 26 соответственно всех пациентов ($n = 30$) с псориазом. Однако, у гетерозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* генотипы *C/T* и *T/T* гена *IL4*, ассоциированные с atopическим дерматитом, были выявлены в 1 случае генотипа *C/T* и также в 1 случае генотипа *T/T* из 3 гетерозигот. Генотип *G/A* гена *TNF* выявлен у 1 пациента и ассоциируется с atopическим дерматитом.

Далее из всей выборки пациентов с ксерозом отобрали пациентов с atopическим дерматитом, как наиболее встречаемым дерматозом и провели анализ сочетания вариантов нуклеотидной последовательности генов цитокинов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина при данном дерматозе (Таблица 11).

Таблица 11 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом, $n = 157$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	SCORAD	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
		C/C	C/T	T/T	G/G	G/A	A/A
Гомозиготы <i>2282del4</i>	23 [20; 26]	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)	—	2 (1,3 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	29 [24; 45]	19 (12,1 %)	13 (8,3 %)	2 (1,3 %)	26 (16,6 %)	8 (5,1 %)	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	—	2 (1,3 %)	—	2 (1,3 %)	—	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	—	—	2 (1,3 %)	—	2 (1,3 %)	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	23 [20; 25]	60 (38,2 %)	51 (32,5 %)	4 (2,6 %)	90 (57,3 %)	22 (14 %)	3 (1,9 %)

У пациентов с атопическим дерматитом во всех группах чаще встречали генотип C/C гена *IL4* и генотип G/G гена *TNF*. У гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина генотип C/T гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом, выявлен у 2 (2,9 %) из 4 гомозигот, генотип G/A гена *TNF* у 1 (3,2 %) пациента и генотип A/A гена *TNF* также у 1 (25 %) пациента из 4 гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина. Гетерозиготы по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина в 25,8 % имели

генотип *G/A* гена *TNF*, генотип *C/T* гена *IL4* у 13 (18,5 %) человек, генотип *T/T* гена *IL4* у 2 (33,3 %) человек. У пациентов гетерозигот по вариантам нуклеотидной последовательности *R501X* и *R2447X* обнаружен генотип *C/T* гена *IL4* по 2 (2,9 %) пациента в каждом варианте нуклеотидной последовательности, ассоциированные с атопическим дерматитом и генотипом *G/G* гена *TNF* в 1,6 % случаев.

Анализ сочетания вариантов нуклеотидной последовательности генов цитокинов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с ксерозом без атопического дерматита представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов без атопического дерматита, $n = 176$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
Гомозиготы <i>2282del4</i>	2 (1,1 %)	—	—	2 (1,1 %)	—	—
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	6 (3,4 %)	9 (5,1 %)	4 (2,3 %)	11 (6,3 %)	8 (4,5 %)	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	90 (51,1 %)	54 (30,7 %)	11 (6,3 %)	122 (69,3 %)	32 (18,2 %)	1 (0,6 %)

У пациентов без атопического дерматита так же, как и у пациентов с атопическим дерматитом, во всех группах чаще встречали генотип *C/C* гена *IL4* и

генотип *G/G* гена *TNF*. У гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина полиморфизмов генов цитокинов, ассоциированных с atopическим дерматитом, не выявлено. У гетерозигот генотип *C/T* гена *IL4* выявлен у 9 (14,3 %) пациентов, генотип *T/T* гена *IL4* – у 4 (26,7 %) человек, генотип *G/A* гена *TNF* – у 8 (20 %) пациентов. Пациенты с редкими вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина не вошли в эту группу, так как у них у всех был atopический дерматит.

Анализ сочетания вариантов нуклеотидной последовательности генов цитокинов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с тяжёлым, резистентным к терапии atopическим дерматитом представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Варианты нуклеотидной последовательности генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с тяжёлым, резистентным к терапии atopическим дерматитом, $n = 11$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
Гомозиготы <i>2282del4</i>	—	1 (9,1 %)	—	—	1 (9,1 %)	—
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	—	2 (18,2 %)	—	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Варианты нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	—	—	—	—	—	—
Без вариантов нуклеотидной последовательности	4 (36,4 %)	4 (36,4 %)	—	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)	—

У пациентов с тяжелым атопическим дерматитом с вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* как у гомозигот, так и у гетерозигот были выявлены генотипы *C/T* гена *IL4* и *G/A* гена *TNF*, ассоциированные с атопическим дерматитом.

Для уточнения генетического статуса пациентов с дерматозами ($n = 333$ и $n = 11$) по вариантам нуклеотидной последовательности генов филаггрина и цитокинов разделили на 3 подгруппы в зависимости от патологии кожи и сравнили их с добровольцами контрольной группы ($n = 78$). (Таблица 14). Учитывая роль вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина на развитие атопического дерматита, в 1-ю подгруппу включили пациентов с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести ($n = 157$), во 2-ю подгруппу – пациентов с атопическим дерматитом тяжелой степени ($n = 11$), в 3-ю подгруппу – пациентов с другими хроническим дерматозами ($n = 176$).

Таблица 14 – Генетический статус пациентов с дерматозами по вариантам нуклеотидной последовательности генов филаггрина и цитокинов в сравнении с контрольной группой, $n = 422$

Наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина	Пациенты с дерматозами, $n = 344$			Контрольная группа, $n = 78$
	1-я подгруппа, $n = 157$	2-я подгруппа, $n = 11$	3-я подгруппа, $n = 176$	
Гомозиготы <i>2282del4</i>	4 (2,5 %)	1 (9,1 %)	2 (1,1 %)	—
Гетерозиготы <i>2282del4</i>	34 (21,7 %)	2 (18,1 %)	19 (10,8 %)	3 (3,8 %)
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R2447X</i> гетерозиготы	2 (1,3 %)	—	—	—
Вариант нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> гетерозиготы	2 (1,3 %)	—	—	1 (1,3 %)
Без вариантов нуклеотидной последовательности	115 (73,2 %)	8 (72,8 %)	155 (88,1 %)	74 (94,9 %)

Вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина преобладал в подгруппе 2 (27,2 %) – у пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита. При этом варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина зарегистрированы и в контрольной группе без признаков атопии и ксероза – 4 (3,8 %).

Полученные результаты показали, что несмотря на высокую частоту встречаемости вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом, большинство (70 %) больных не имели такого варианта нуклеотидной последовательности.

На следующем этапе определили частоту генотипов вариантов нуклеотидной последовательности генов цитокинов во всех подгруппах. Оценивая частоту аллелей и генотипов гена *IL4*, гена *TNF* у пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом получили следующие результаты (Таблица 15).

Таблица 15 – Варианты нуклеотидной последовательности генов цитокинов в различных клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$

Клинические подгруппы	Генотипы <i>rs2243250</i> гена <i>IL4</i>			Генотипы <i>rs1800629</i> гена <i>TNF</i>		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>G/G</i>	<i>G/A</i>	<i>A/A</i>
1-я подгруппа, $n = 157$	51,6 %	44,6 %	3,8 %	77,7 %	19,7 %	2,6 %
2-я подгруппа, $n = 11$	36,4 %	63,6 %	—	54,5 %	45,5 %	—
3-я подгруппа, $n = 176$	55,7 %	35,8 %	8,5 %	76,7 %	22,7 %	0,6 %
Контрольная группа, $n = 78$	60,2 %	37,2 %	2,6 %	82,0 %	15,4 %	2,6 %

Наличие генотипа *T/T* гена *IL4* встречали у пациентов с ксерозом и дерматозами – 8,5 %, без атопического дерматита, и не встречали у пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита. Пациенты с генотипом *C/T* гена *IL4* преобладали среди пациентов с атопическим дерматитом – 44,6 %, особенно с тяжёлым течением атопического дерматита – 63,6 %, требующим назначения биологической терапии.

Распределение частот аллелей «G» и «A» гена *TNF* в группах пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом, дерматозами и ксерозом и в группе контроля не отличалось.

На следующем этапе оценили частоту аллелей *T* и *A* генов цитокинов *IL4* и *TNF* соответственно во всех клинических подгруппах (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота аллеля *T* гена *IL4* и аллеля *A* гена *TNF* в трёх клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$

Клинические подгруппы	Полиморфизм <i>rs2243250</i> <i>C > T</i> гена <i>IL4</i>	Полиморфизм <i>rs1800629</i> <i>G > A</i> гена <i>TNF</i>
	аллель <i>T</i>	аллель <i>A</i>
1-я подгруппа, $n = 157$	26,1 %	12,4 %
2-я подгруппа, $n = 11$	31,8 %	22,7 %
3-я подгруппа, $n = 176$	26,4 %	11,9 %
Контрольная группа, $n = 78$	21,2 %	10,3 %

Частота аллеля «*T*» гена *IL4* составила 21,2 % в контрольной группе, 26,1 % среди пациентов 1 подгрупп, 26,4 % – 3 подгруппы и 31,8 % у пациентов 2-й подгруппы. Носительство аллеля «*T*» являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита.

Частота минорного аллеля «*A*» гена *TNF* значительно выше в подгруппе 2 с тяжелым течением атопического дерматита по сравнению с контролем. Носительство аллеля «*A*» являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита.

На следующем этапе оценили сочетание носительства вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина с носительством минорного аллеля *T* гена *IL4* и минорного аллеля *A* гена *TNF* во всех клинических подгруппах (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота минорного аллеля *T* гена *IL4* и аллеля *A* гена *TNF* при вариантах нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина в трёх клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$

Клинические подгруппы	Частота минорного аллеля <i>T</i> гена <i>IL4</i>		Частота минорного аллеля <i>A</i> гена <i>TNF</i>	
	<i>N/Mut + Mut/Mut</i>	<i>N/N</i>	<i>N/Mut + Mut/Mut</i>	<i>N/N</i>
Генотип <i>FLG 2282del4</i>				
1-я подгруппа, $n = 157$	25 %	25 %	15 %	12 %
2-я подгруппа, $n = 11$	50 %*	25 %	33 %*	20 %
3-я подгруппа, $n = 176$	41 %	30 %	17 %	11 %
Контрольная группа, $n = 78$	33 %	20 %	10 %	33 %
Примечание – * $p < 0,05$.				

Частота аллеля «*T*» гена *IL4* составила 50 % у пациентов 2-й подгруппы. Носительство аллеля «*T*» являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита.

Частота минорного аллеля «*A*» гена *TNF* составила 33 % в подгруппе 2 с тяжелым течением атопического дерматита. Носительство аллеля «*A*» являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита.

Таким образом, в группе пациентов с дерматозами и ксерозом варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина выявлены у 63 (18,9 %) пациентов, что в 3,7 раза чаще, чем в контрольной группе. Как и в контрольной группе, среди пациентов с дерматозами, преобладали варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4* – у 59 (17,7 %) человек. Носительство аллеля «*T*» в гене *IL4* и аллеля «*A*» в гене *TNF*, особенно в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина, являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита. Себорейный кератоз выявлен у 14,29 % пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина по сравнению с 2,47 % пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности. В группе детей преобладали пациенты с атопическим дерматитом. В группе взрослых также пациенты

оставались в группе аллергодерматозов. Это были не только атопический дерматит, но и экзема, себорейный дерматит.

3.2 Характеристика клинического течения дерматозов у пациентов с ксерозом и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина

Для определения возможного вклада вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина в развитие патологии кожи оценивали нозологический спектр дерматозов у пациентов с сухой кожей в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4*: без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (группа 1, $n = 270$), гомозиготы по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина (группа 2, $n = 6$), гетерозиготы по варианту нуклеотидной последовательности в *2282del4* гене филаггрина (группа 3, $n = 53$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика групп пациентов по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина *2282del4*

Характеристика групп пациентов по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина <i>2282del4</i>		Группа 1, $n = 270$	Группа 2, $n = 6$	Группа 3, $n = 53$
Возраст		22 [7;33]	18 [15; 33]	13 [6; 31]
Пол	женский	169	1	40
	мужской	101	5	13
Количество заболеваний кожи у одного пациента		$1,3 \pm 1,1$	$2,8 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,9$

Пациенты с ксерозом были моложе в группе гомозигот и гетерозигот, чем в группе пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности (Таблица 18).

Гомозиготы по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина имели одновременно в среднем 2 и более дерматозов.

Для оценки персонализированных характеристик дерматозов и их сочетаний у 6 пациентов с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности в гене филаггрина проанализировали возрастные и нозологические характеристики (Таблица 19).

Таблица 19 – Клиническая характеристика пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

№	Пол	Возраст	Диагноз при обращении
1.	ж	2 года	Атопический дерматит средней степени тяжести (<i>SCORAD</i> 28,5), детский период. Врожденный малый меланоцитарный невус. Нейрофиброматоз 1 типа
2.	м	14 лет	Атопический дерматит. (<i>SCORAD</i> 16)
3.	м	17 лет	Ихтиоз линейный огибающий (Комеля-Нетертона синдром) по заключению медико-генетической консультации. Дисгидротическая экзема кистей. Атопический дерматит, ремиссия менее 5 лет
4.	м	19 лет	Атопический дерматит, лёгкой степени тяжести (<i>SCORAD</i> 14)
5.	м	37 лет	Вульгарный ихтиоз, осложнённый простым контактным дерматитом. Внутридермальный невус
6.	м	58 лет	Вульгарный ихтиоз. Фиксированная токсикодермия. Почесуха. Себорейный кератоз. Аллергический дерматит

Среди 6 пациентов атопический дерматит присутствовал у 4 (66,6 %) пациентов, у половины больных - ихтиоз, в том числе синдром Нетертона, по одному случаю – нейрофиброматоз 1 типа и сочетанная патология с фиксированной токсикодермией, почесухой, себорейным кератозом, аллергическим дерматитом.

Клинический пример пациента с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина.

Пациент Н., 58 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже, зуд.

Анамнез заболевания: на протяжении 2 лет появились зудящие «красные точки» на коже, после расчесывания кожи на этих участках массажной расческой высыпания становились более яркими и крупными. 6 лет назад на коже начали

появляться темные пятна и пузыри, на месте которых также оставались темные пятна (последнее обострение 3 года назад). 30 лет назад появлялись зудящие высыпания на коже предплечий, которые удалял, прикладывая тесто из муки с уксусом. С детства сухая кожа.

Анамнез жизни: работал руководителем на химическом заводе, уволившись, активно занимался ремонтом. Периодически на протяжении многих лет принимал средства от головной боли (4 раза в месяц), последнее время парацетамол в комбинации с психолептиками (напроксен, кофеин, дротаверин, фенирамин). Курение с 25 лет (30 сигарет в день).

Диффузный нетоксический зоб 1 ст., эутиреоз. Нарушение гликемии натошак.

УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, диффузное изменение паренхимы печени, поджелудочной железы. Кисты почек.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови – показатели в пределах нормы. При обследовании выявлены изменения: глюкоза крови 6,3 ммоль/л (норма 4,1–6,0 ммоль/л); общий иммуноглобулин E 277 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), сенсibilизация 2 класс (умеренно увеличенный уровень) к грибку *Alternaria alternata* (все остальные показатели педиатрической аллергопанели – норма).

Наследственность отягощена по гипертонической болезни, раку легкого. У дочери пациента с рождения сухая кожа.

Осмотр: выраженная сухость кожи туловища и конечностей, крупнопластинчатое шелушение. На коже верхней части груди и верхней части спины экскориированные папулы, корки, мелкопапулезные отечные высыпания. На коже кистей, бедер, голеней пятна синюшно-коричневого цвета. На коже лица и туловища множественные себорейные кератомы (Рисунок 20).

Гистологическое исследование очага на коже туловища: фрагмент кожи покрыт многослойным плоским эпителием с умеренным пара- и гиперкератозом, неравномерно редуцированным зернистым слоем, мелкими анастомозирующими акантотическими тяжами. В эпителиальном пласте мелкие очаги спонгиоза. В

верхней части субкорнеальная полость с фибрином, лимфоцитами, нейтрофилами, эритроцитами, гранулами гемосидерина. На поверхности эпителиального пласта фибринозно-геморрагические наложения. В верхней части дермы неравномерный фиброз, периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, единичных гистиоцитов. Заключение: почесуха.

Диагноз: вульгарный ихтиоз, легкое течение. Фиксированная токсикодермия, остаточные явления (клинически). Почесуха. Себорейный кератоз.

В данном случае почесуха рассматривалась как один из вариантов атопической экземы, поэтому можно предположить именно этот вариант развития заболевания.



Рисунок 20 – Кожа пациента Н., 58 лет, с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе с проявлениями характерными для почесухи и себорейного кератоза

Для оценки персонализированных характеристик дерматозов и их сочетаний у пациентов с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности в гене филаггрина проанализировали возрастные и нозологические характеристики (Таблица 20).

Таблица 20 – Клиническая характеристика пациентов гетерозигот по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина

№	Пол	Возраст	Диагноз
1	м	0,25	Атопический дерматит (SCORAD 51,85)
2	ж	0,3	Атопический дерматит (SCORAD 20)
3	ж	0,9	Атопический дерматит (SCORAD 46)
4	ж	2	Атопический дерматит (SCORAD 18)
5	ж	2	Атопический дерматит (SCORAD 50,05), невусы, вульгарные бородавки
6	ж	2,3	Атопический дерматит (SCORAD 34)
7	ж	3	Ксероз
8	ж	3	Атопический дерматит (SCORAD 13)
9	ж	4	Линейный лишай
10	ж	4	Атопический дерматит (SCORAD 18,9), вирусные бородавки, невусы
11	ж	4	Аллергический дерматит, витилиго, невусы
12	м	4	Атопический дерматит (SCORAD 10)
13	ж	4	Атопический дерматит (SCORAD 12)
14	ж	5	Ксероз
15	ж	5	Вульгарный ихтиоз
16	ж	6	Атопический дерматит (SCORAD 27,7), псориаз, вульгарный ихтиоз
17	м	6	Ксероз
18	ж	6	Атопический дерматит (SCORAD 27,7), вульгарный ихтиоз
19	м	6	Атопический дерматит (SCORAD 10,6)
20	ж	6	Атопический дерматит (SCORAD 12)
21	ж	6	Атопический дерматит (SCORAD 10), аллергический ринит
22	ж	7	Атопический дерматит (SCORAD 29,15)
23	ж	9	Псориаз
24	м	9	Атопический дерматит (SCORAD 12), вульгарный ихтиоз
25	ж	10	Вульгарный ихтиоз, витилиго
26	ж	10	Ксероз
27	м	11	Атопический дерматит (SCORAD 26,5), вульгарный ихтиоз

Продолжение таблицы 20

№	Пол	Возраст	Диагноз
28	ж	11	Атопический дерматит (SCORAD 62,9), вульгарный ихтиоз
29	ж	12	Атопический дерматит (SCORAD 12,2), бронхиальная астма, аллергический ринит
30	м	13	Атопический дерматит (SCORAD 11,7)
31	ж	14	Псориаз
32	ж	18	Дисгидротическая экзема
33	ж	19	Атопический дерматит (SCORAD 14), пищевая аллергия
34	ж	20	Атопический дерматит (SCORAD 8)
35	м	21	Ксероз
36	ж	21	Атопический дерматит (SCORAD 17,5)
37	ж	21	Атопический дерматит (SCORAD 10)
38	м	22	Вульгарный ихтиоз, бронхиальная астма, респираторная аллергия, фолликулярный гиперкератоз
39	м	23	Себорейный кератоз
40	ж	30	Атопический дерматит (SCORAD 40,2), вульгарный ихтиоз, себорейный кератоз
41	ж	31	Атопический дерматит (SCORAD 12), аллергический ринит
42	ж	31	Алопеция, дисгидротическая экзема
43	ж	31	Атопический дерматит (SCORAD 12)
44	ж	32	Атопический дерматит (SCORAD 10,8)
45	ж	33	Атопический дерматит (SCORAD 43,8), вульгарный ихтиоз
46	ж	33	Атопический дерматит (SCORAD 12,6)
47	ж	33	Атопический дерматит (SCORAD 14), фолликулярный гиперкератоз
48	м	39	Вульгарный ихтиоз, дисгидротическая экзема, респираторная аллергия
49	м	40	Атопический дерматит (SCORAD 8), респираторная аллергия, бронхиальная астма, аллергический ринит
50	ж	42	Атопический дерматит (SCORAD 18,7), себорейный кератоз
51	ж	49	Фолликулярный гиперкератоз

Окончание таблицы 20

№	Пол	Возраст	Диагноз
52	ж	72	Вульгарный ихтиоз, себорейный кератоз
53	ж	74	Вульгарный ихтиоз

Среди 53 пациентов с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности в гене филаггрина atopический дерматит присутствовал у 34 (64,1 %) пациентов, у 13 (24,5 %) больных – вульгарный ихтиоз, у 18 (33,9 %) пациентов atopический дерматит и вульгарный ихтиоз сочетались с такими дерматозами как себорейный кератоз, витилиго, вирусные бородавки, псориаз, а также с бронхиальной астмой, пищевой аллергией, аллергическим ринитом.

Клинический пример пациента с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и себорейным кератозом.

Пациент Л., 23 лет, обратился с жалобами на периодические высыпания по всему кожному покрову после душа, сухость кожи, зуд, плохой сон.

Анамнез заболевания: 5 лет, не лечился. 2 года назад разноцветный лишай, пиодермия. 1 год назад на боковых поверхностях туловища появились образования коричневого цвета.

Анамнез жизни: кожа сухая с детства. Соматический анамнез не отягощён. Не курит. Наследственность не отягощена.

Осмотр: сухость кожи туловища и конечностей (2 степени по Клигману), эксфолиации. На коже боковых поверхностей туловища и спины множественные мелкие светло-коричневого цвета папулы с бородавчатой поверхностью, при проведении дерматоскопии определяются мозговидные структуры (Рисунок 21).



Рисунок 21 – Кожа пациента Л., 23 года, с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и себорейным кератозом – множественные мелкие гиперкератотические бляшки на фоне ксероза на боковых поверхностях туловища и спине, коричневого цвета, поверхность шершавая, при дерматоскопии видны мозговидные структуры

Диагноз: ксероз, себорейный кератоз

В данном случае необходимо обратить внимание на развитие себорейного кератоза на фоне ксероза в возрасте 23 лет, что может свидетельствовать о нарушении внутриклеточной защиты от ультрафиолетового облучения на фоне вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина.

Клинический пример пациента с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и вульгарным ихтиозом.

Пациент К., 39 лет, обратился с жалобами на трещины и сухость на коже кистей, зуд, боль. Ухудшение состояния кожи кистей при контакте с водой и улучшение состояния кожи при поездке на море.

Анамнез заболевания: 5 лет, применял топические глюкокортикостероидные препараты – с переменным успехом.

Анамнез жизни: кожа сухая с детства, поллиноз, бронхиальная астма, аллергический ринит на перхоть животных, запах рыбы. Соматический анамнез неотягощён. Не курит. Наследственность – у отца язвенный колит. На момент осмотра не работал 4 года. Ранее работа была связана с контактом с целлофаном.

Осмотр: на коже тыльной и ладонной поверхности кистей болезненные трещины, корки, эритема, везикулы, шелушение, гиперлинеарность ладоней. Кожный покров сухой (3 степени по Клигману), на коже голеней эксфолиации, корки, углы дерматоглифических треугольников приподняты над уровнем кожи (Рисунок 22 а, б, в и г).



а)



б)



в)



г)

Рисунок 22 – Пациент К., 39 лет, с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и вульгарным ихтиозом – а) гиперлинеарность ладоней, б) трещины и шелушение на пальцах кистей и ладонях, в) и г) выраженная сухость и шелушение кожи голеней, корки

Диагноз: экзема дисгидротическая, вульгарный ихтиоз.

Экзема может рассматриваться как один из вариантов атопического дерматита, также вульгарный ихтиоз дифференцируют с атопическим дерматитом. Больные вульгарным ихтиозом склонны к аллергическим заболеваниям и атопии. Около половины пациентов могут иметь сочетанную патологию атопического дерматита и вульгарного ихтиоза.

Для оценки тяжести атопического дерматита использовали индекс *SCORAD* (Таблица 21).

Таблица 21 – Индекс *SCORAD* у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и вульгарного ихтиоза

Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина <i>2282del4</i>	Пациенты с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом ($n = 12$)	Пациенты с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза ($n = 11$)
Гомозиготы	17,7 [15,0; 20,1]	28,5 [25,8; 31,8]
Гетерозиготы	27,7 [27,1; 42]	31,6 [18,9; 47,0]
Пациенты без вариантов нуклеотидной последовательности	17,7 [15,2; 19,3]	23,5 [21,6; 25,9]
p	0,1 182	0,5 014
Примечание – * $p < 0,05$.		

Как у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, так и у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза различия индекса *SCORAD* в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина достоверно незначимы ($p > 0,05$).

При этом не выявлено связи между наличием или отсутствием вульгарного ихтиоза и результатами индекса *SCORAD* у пациентов с атопическим дерматитом ($p = 0,8057$; $p > 0,05$).

Среди пациентов с атопическим дерматитом было несколько семей, у которых выявлен разный статус по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина при наличии атопического дерматита. Приводим клинические примеры течения заболевания у таких пациентов.

Клинический пример. 5 пациентов из одной семьи № 1, обратившихся на прием к дерматологу с заболеваниями кожи в сочетании с ксерозом (2 степени по Клигману) и отсутствием вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (Рисунок 23).

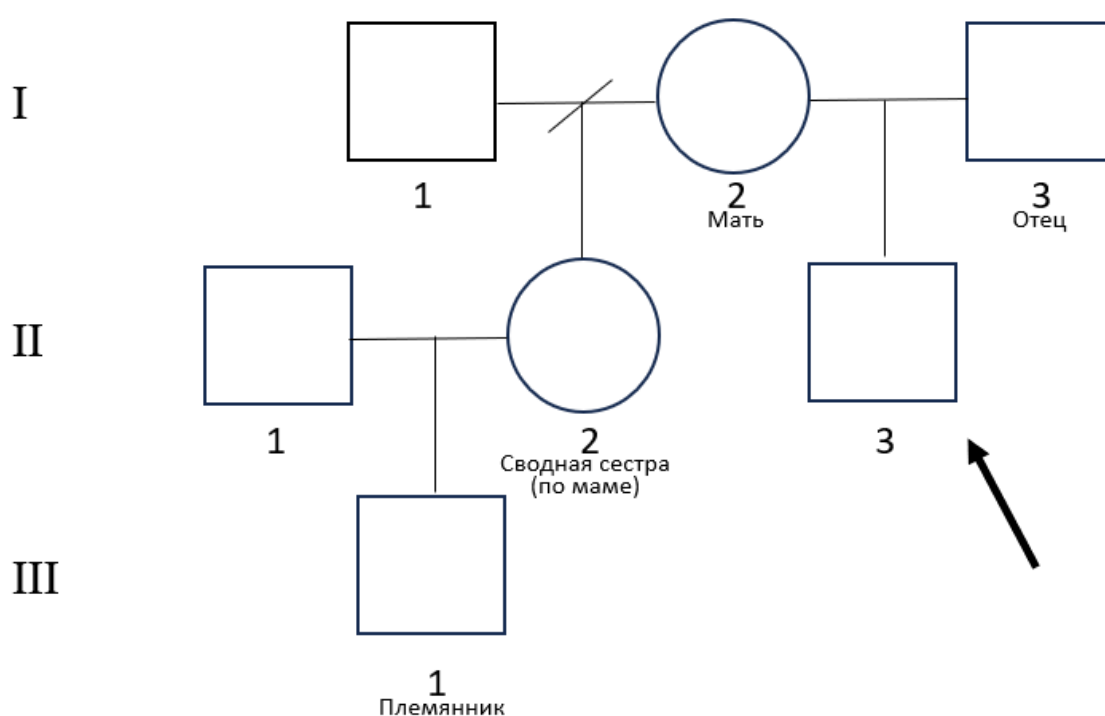


Рисунок 23 – Члены семьи без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, обратившиеся на прием по поводу дерматозов

Пациент № 3 II, 12 лет, атопический дерматит, хроническая крапивница, ксероз

Пациентка № 2 II, 31 год, бронхиальная астма, ксероз

Пациент № 1 III, 3 года, атопический дерматит, ксероз

Пациент № 1 II, 31 год, ксероз

Пациентка № 2 I, 53 года, аллергический ринит, ксероз

Впервые семья обратилась по поводу заболевания пациента М. (№ 3 II), 12 лет с жалобами на сухость и зуд кожи в локтевых сгибах и подколенных ямках (Рисунок 24 а, б). Анамнез заболевания: с детства атопический дерматит, хроническая крапивница. Ночной сон не нарушен.



а)



б)

Рисунок 24 – Кожа пациента М. (№ 3 II), 12 лет с эксфолиациями в а) локтевых сгибах и б) подколенных ямках

Процесс на коже носил ограниченный характер, незначительная эритема, эксфолиации в локтевых и подколенных сгибах, незначительная сухость кожи.

Диагноз: атопический дерматит, лёгкой степени тяжести, детская фаза, ограниченный вариант (SCORAD 18,5). Ксероз.

У пациентки И. (№ 2 I), 53 лет (мама пациента М.) наблюдалась сухость кожи. Из проявлений атопии – аллергический ринит. У пациентки Е. (№ 2 II) (сводной сестры пациент М.), 31 года был также ксероз, в анамнезе – бронхиальная астма. Пациент и его сестра были из разных браков матери. У пациента А. (№ 1 III) (племянника пациент М.) 3 лет диагностировали

атопический дерматит и ксероз кожи, у пациента Д. (№ 1 II), 31 года незначительная сухость кожи (Рисунки 25 и 26).



Рисунок 25 – Кожа пациентки Е. (№ 2 II), 31 год с незначительными эритемой и шелушением на кистях



Рисунок 26 – Кожа пациента А. (№ 1 III), 3 лет с эритемой и папулёзными высыпаниями на ладонях

Генетические и клинические характеристики данной семьи представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 1

Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 1	Пациент № 3 II	Пациент № 2 II	Пациент № 1 III	Пациент № 1 II	Пациент № 2 I
Клинические диагнозы					
Атопический дерматит	+	–	+	–	–
Бронхиальная астма	–	+	–	–	–
Хроническая крапивница	+	–	–	–	–
Аллергический ринит	–	–	–	–	+
Ксероз кожи	+	+	+	+	+
Варианты нуклеотидной последовательности					
2282del4	–	–	–	–	–
R501X	–	–	–	–	–
R2447X	–	–	–	–	–
Полиморфизмы <i>IL4</i>					
rs2243250, гомозигота (T/T), C > T	–	–	–	–	–
rs2243250, гомозигота (C/C), C > T	–	–	–	+	–
rs2243250, гетерозигота (C/T), C > T	+	+	+	–	+
Полиморфизмы <i>TNF</i>					
rs1800629, гомозигота (G/G), G > A	+	+	+	+	+
rs1800629, гетерозигота (G/A), G > A	–	–	–	–	–
rs1000629, гомозигота (A/A), G > A	–	–	–	–	–

При определении полиморфизмов генов цитокинов обнаружили генотип C/T гена *IL4*. Данный полиморфизм гена не выявлен у пациента Д. (№ 1 II), у которого был только ксероз кожи. Генотип G/G гена *TNF* был обнаружен у всех исследуемых членов семьи, ассоциации с атопическим дерматитом не имеет.

Клинический пример случаев дерматозов в семье № 2, у которых часть пациентов имела варианты нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина (Рисунок 27).

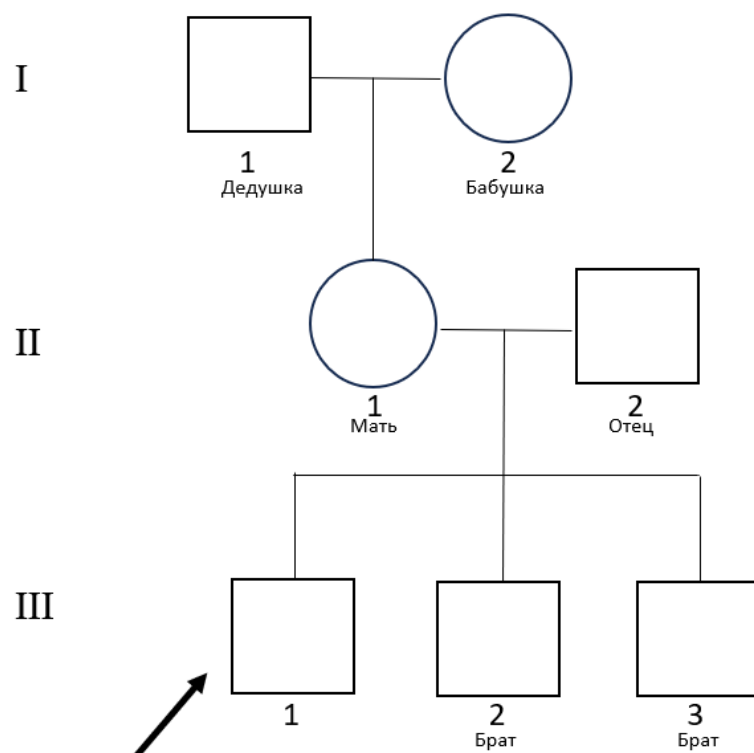


Рисунок 27 – Члены семьи с вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина и без вариантов нуклеотидной последовательности, обратившиеся на прием по поводу дерматозов

Пациент № 1 III, 16 лет, атопический дерматит, ихтиоз, фолликулярный гиперкератоз, аллергический ринит и конъюнктивит, ксероз

Пациент № 2 III, 9 лет, атопический дерматит, ихтиоз, ксероз

Пациент № 3 III, 3 года, ксероз

Пациентка № 1 II, 41 год, ксероз

Пациентка № 2 I, 60 лет, атопический дерматит, пищевая аллергия, ксероз

Пациента Ч. (№ 1 III) обратился в возрасте 11 лет с проявлениями сухости кожи по Клигману 1 и атопическим дерматитом в ремиссии. В возрасте 13 лет пациент обратился повторно с обострением атопического дерматита и усилением выраженности ксероза с проявлениями вульгарного ихтиоза и фолликулярного гиперкератоза, и в возрасте 16 лет с ярко выраженными симптомами

атопического дерматита и развернутой картиной вульгарного ихтиоза (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Кожа пациента Ч. (№ 1 III) в 11 лет

Анамнез заболевания: atopический дерматит с детства. Скарификационные пробы положительные на книжную пыль, лимон, берёзу, ольху, лещину. Аллергопанель – сенсibilизация к берёзе, ольхе, лещине, банану, лососевым. Аллергический ринит, конъюнктивит во время цветения берёзы. Хейлит во время употребления яблок, бананов. Пользовался постоянно эмолентами. Ночной сон не нарушен.

Важно отметить, что за 2 года до обращения по поводу обострения заболевания, когда пациенту было 14 лет, он обращался по поводу вирусных бородавок и изменения в области меланоцитарных невусов, сухость кожи наблюдалась на приеме, но atopический дерматит в этот период был в ремиссии.

При осмотре в 16-летнем возрасте процесс на коже носил распространённый характер, выраженная сухость кожи, особенно на коже голеней

(крупнопластинчатое шелушение), эритема, лихенификация, эскориации на коже лица, декольте, локтевых сгибов (Рисунок 29 а, б и в).



Рисунок 29 а, б, в – Кожа пациента Ч. (№ 1 III) в 16 лет – ксероз, эскориации на коже а) голеней, б) лица, в) туловища

Диагноз: атопический дерматит, средней степени тяжести, распространённый процесс (*SCORAD* 26). Ксероз.

Подобные состояния кожи у матери (пациент Ч. (№ 1 II), 41 год) (сухость голеней), младших братьев (атопический дерматит, ихтиоз у брата 9 лет (пациент Ч. (№ 2 III) и ксероз кожи у брата (пациент Ч. (№ 3 III) 3 лет). У бабушки (пациент Е. (№ 2 I), 60 лет) по матери атопический дерматит с проявлениями по типу дисгидротической экземы, аллергическая реакция на цитрусовые (Рисунок 30 а, б).



Рисунок 30 а, б – Кожа бедра а) пациента Ч. (№ 2 III) (4 стадия ксероза по Клигману) и б) пациентки Е. (№ 2 I) – эритема, трещины, ксероз на кистях

Проведение исследования на 3 варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина показало наличие варианта нуклеотидной последовательности *2282del4* (гетерозигота) у пациента № 2 III и № 3 III, у остальных членов семьи варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина не выявлены (Таблица 23).

Таблица 23 – Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 2

Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 2	Пациент № 1 III	Пациент № 2 III	Пациент № 3 III	Пациент № 1 II	Пациент № 2 I
Клинические диагнозы					
Атопический дерматит	—	+	+	—	+
Ихтиоз	—	+	+	—	—
Ксероз кожи	+	+	+	+	+
Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина					
<i>2282del4</i>	—	+	+	—	—
<i>R501X</i>	—	—	—	—	—
<i>R2447X</i>	—	—	—	—	—
Полиморфизмы <i>IL4</i>					
<i>rs2243250</i> , гомозигота (<i>T/T</i>), <i>C > T</i>	—	—	—	—	—
<i>rs2243250</i> , гомозигота (<i>C/C</i>), <i>C > T</i>	+	+	+	+	—
<i>rs2243250</i> , гетерозигота(<i>C/T</i>), <i>C > T</i>	—	—	—	—	+

Продолжение таблицы 23

Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 2	Пациент № 1 III	Пациент № 2 III	Пациент № 3 III	Пациент № 1 II	Пациент № 2 I
Полиморфизмы <i>TNF</i>					
<i>rs1800629</i> , гомозигота (G/G), $G > A$	+	+	+	+	+
<i>rs1800629</i> , гетерозигота (G/A), $G > A$	—	—	—	—	—
<i>rs1000629</i> , гомозигота (A/A), $G > A$	—	—	—	—	—

При определении полиморфизма генов цитокинов *IL4* генотип *C/C*, не ассоциированного с атопическим дерматитом, встречали у всех членов семьи, кроме пациентки № 2 I, у которой обнаружен генотип *C/T* гена *IL4*, ассоциированный с атопическим дерматитом, при этом пациентка № 2 I не имела вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина.

Также приводим клинический случай одного из двух пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* в гене филаггрина.

Впервые пациент 3. (№ 2), 1,5 года, обратился с жалобами на зуд и сухость кожи. Анамнез заболевания: с 4 мес. атопический дерматит, пищевая аллергия, отёк Квинке на арахис. Ночной сон не нарушен.

У матери полиноз, отёк Квинке на одуванчик.

Процесс на коже носил распространённый характер, незначительная эритема в области щёк и лба, незначительная сухость кожи (стадия по Клигману 2), гиперлинеарность ладоней (Рисунок 31 а, б).

Диагноз: атопический дерматит, лёгкой степени тяжести, детская фаза (*SCORAD* 12,9). Ксероз.



Рисунок 31 – а, б – Кожа пациента 3. (№ 2) с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* в гене филаггрина, возраст 1,5 года – а) незначительная эритема щёк и лба, б) гиперлинеарность ладоней

Результаты генетического тестирования и клиническая характеристика обоих пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* в гене филаггрина приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Генетические и клинические характеристики пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* в гене филаггрина

Генетические и клинические характеристики пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> в гене филаггрина	Пациент № 1	Пациент № 2
Клинические диагнозы		
Атопический дерматит	+	+
Ихтиоз	+	—
Пищевая аллергия	—	+
Ксероз кожи	+	+
Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина		
<i>2282del4</i>	—	—
<i>R501X</i>	+	+
<i>R2447X</i>	—	—
Полиморфизмы <i>IL4</i>		
<i>IL-4</i> , <i>rs2243250</i> , гомозигота (<i>T/T</i>), <i>C > T</i>	—	—
<i>IL-4</i> , <i>rs2243250</i> , гомозигота (<i>C/C</i>), <i>C > T</i>	—	—
<i>IL-4</i> , <i>rs2243250</i> , гетерозигота(<i>C/T</i>), <i>C > T</i>	+	+
Полиморфизмы <i>TNF</i>		
<i>TNF-α</i> , <i>rs1800629</i> , гомозигота (<i>G/G</i>), <i>G > A</i>	+	+
<i>TNF-α</i> , <i>rs1800629</i> , гетерозигота (<i>G/A</i>), <i>G > A</i>	—	—
<i>TNF-α</i> , <i>rs1000629</i> , гомозигота (<i>A/A</i>), <i>G > A</i>	—	—

У пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* был обнаружен только генотип *C/T* гена *IL4* ассоциированный с атопическим дерматитом. Выявленный генотип *G/G* гена *TNF* у данной группы пациентов не был связан с атопическим дерматитом.

Таким образом, при оценке дерматозов у пациентов с сухостью кожи и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, наиболее часто встречали атопический дерматит как у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (64,4 %), так и у пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина (42,6 %), при этом

клиническая картина данного дерматоза в представленных семьях была одинаковая независимо от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности. Псориаз, экзема, простой контактный и аллергический дерматиты, ихтиоз, себорейный дерматит и кератоз также вошли в группу пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Само по себе наличие вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина не является основным фактором развития заболевания кожи, но учитывая наличие ксероза у этих пациентов, можно расценивать его как сопутствующее состояние. Внимание к пациентам с такими вариантами нуклеотидной последовательности, их выявление и анализ особенностей развития дерматозов должен стать основой внедрения персонализированной медицины в области дерматовенерологии не только у детей и не только у пациентов с атопическим дерматитом, но и у пациентов с ксерозом.

3.3 Результаты исследования морфофункциональных параметров кожи пациентов с атопическим дерматитом и ихтиозом

Для оценки ультразвуковых характеристик кожи у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, больных атопическим дерматитом и другими дерматозами проводили ВЧ УЗ сканирование кожи в очагах типичных для локализации атопического дерматита.

При определении показателей ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина были получены следующие данные (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с атопическим дерматитом, $n = 153$

Показатель	Гомозиготы, $n = 4$	Гетерозиготы, $n = 34$	Без вариантов нуклеотидной последовательности, $n = 115$	p
Тэ, мкм	106 [86; 125]	131 [108; 148]	117 [94; 141]	0,2713
Тд, мкм	1 049 [1 039; 1 059]	922 [808; 1 078]	855 [758; 1 137]	0,6461
Тs, мкм	141 [141; 141]	98 [78; 133]	125 [80; 234]	0,7153
Ээ, у. е.	96 [95; 97]	87 [61; 105]	91 [70; 112]	0,5294
Эд, у. е.	14 [5; 23]	20 [13; 41]	22 [15; 37]	0,6013
Эs, у. е.	4[4; 4]	5 [3; 7]	3 [3; 4]	0,1787
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .				

На коже локтевых сгибов максимальная толщина эпидермиса была у гетерозигот (131 [108; 148] мкм) по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина, максимальная толщина *SLEB* и дермы были у гомозигот (141 [141; 141] мкм и 1049 [1 039; 1 059] мкм соответственно). Эхоплотность эпидермиса и *SLEB* практически не отличались. Эхоплотность дермы была максимальной и практически не отличалась у гетерозигот и у пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина. Примеры показателей ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с атопическим дерматитом приведены на рисунках 32, 33 и 34.

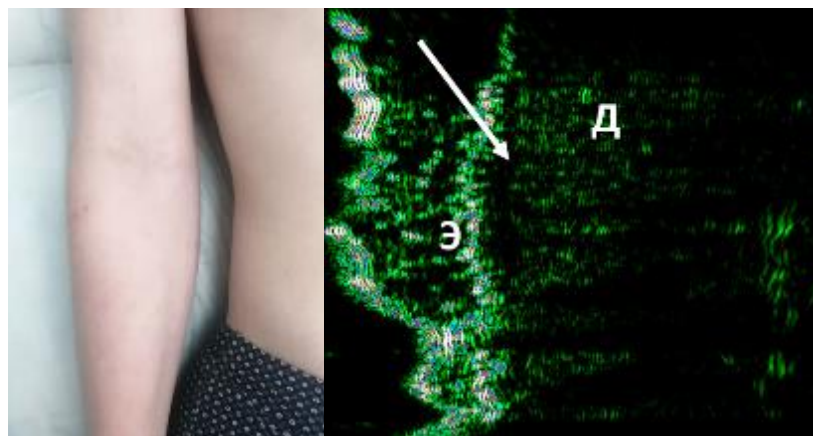


Рисунок 32 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. Тэ = 86 мкм, Тs = 141 мкм, Тд = 1 039 мкм, Ээ = 95 у. е., Эs = 4 у. е., Эд = 5 у. е.

На сканограмме локтевого сгиба пациента Т. толщина и эхоплотность эпидермиса увеличены, неровный наружный и внутренний контуры, *SLEB* (белая стрелка) утолщен, эхогенность дермы снижена.

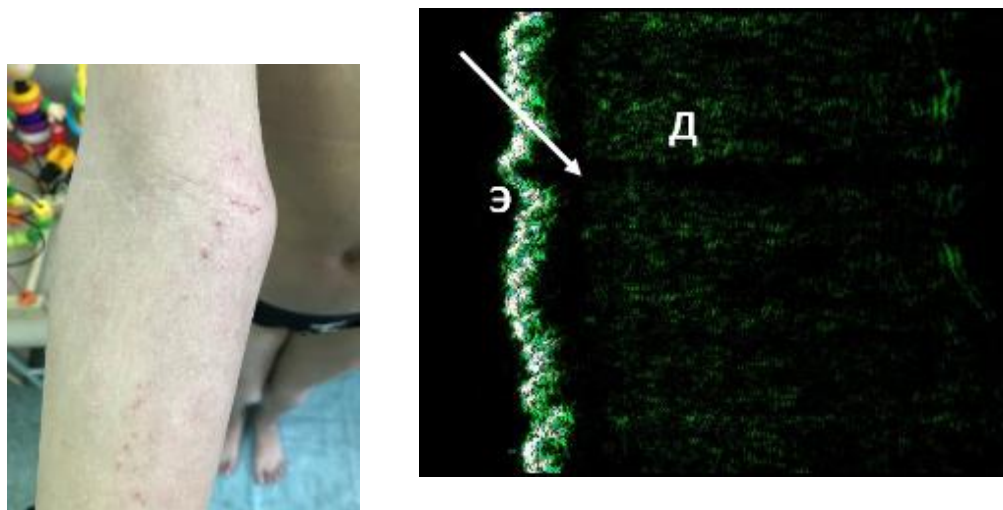


Рисунок 33 – Пациентка Д. 11 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. Тэ = 191 мкм, Тs = 391 мкм, Тд = 1 383 мкм, Ээ = 64 у. е., Эs = 4 у. е., Эд = 5 у. е.

Толщина эпидермиса и *SLEB* локтевого сгиба пациентки Д. увеличены в 3,3 раза, эхогенность эпидермиса снижена в 1,6 раз, а эхоплотность дермы – в 3,5 раза по сравнению с возрастной нормой, что свидетельствует о тяжёлом течении atopического дерматита.

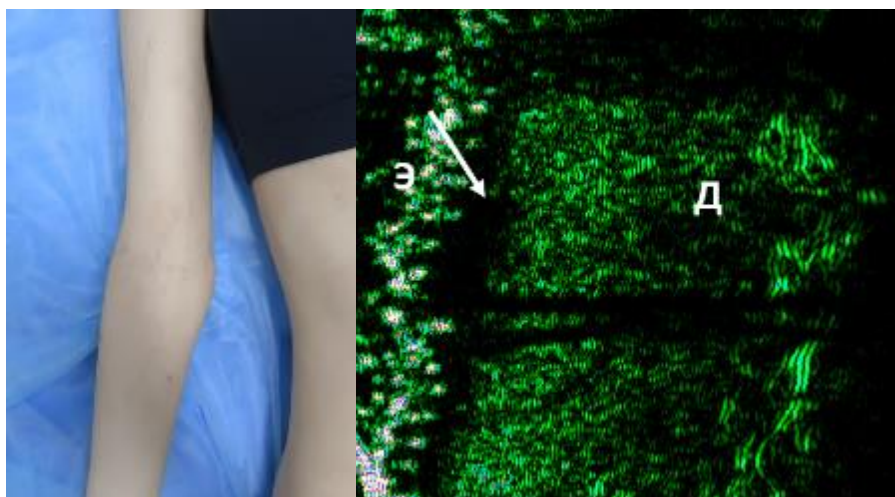


Рисунок 34 – Пациентка Л. 15 лет с atopическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина: а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. $T_{\text{э}} = 250$ мкм, $T_{\text{с}} = 230$ мкм, $T_{\text{д}} = 1\,090$ мкм, $\text{Ээ} = 43$ у. е., $\text{Эс} = 2$ у. е., $\text{Эд} = 3$ у. е.

Толщина эпидермиса локтевого сгиба пациентки Л. была в 4,3 раза больше возрастной нормы, толщина дермы и её эхоплотность снижены.

При определении показателей ультразвуковой характеристики кожи подколенных ямок у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина были получены следующие данные (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи подколенных ямок у пациентов с атопическим дерматитом, $n = 153$

Показатель	Гомозиготы, $n = 4$	Гетерозиготы, $n = 34$	Без вариантов нуклеотидной последовательности, $n = 115$	p
Тэ, мкм	115 [86;145]	129 [105; 145]	113 [98; 129]	0,6867
Тд, мкм	873 [793; 953]	1 000 [840; 1133]	1 059 [883; 1203]	0,2655
Тs, мкм	123 [113; 133]	110 [55; 223]	141 [98; 195]	0,8156
Ээ, у. е.	92 [89; 94]	103 [90; 128]	112 [95; 131]	0,4558
Эд, у. е.	20 [18; 22]	34 [21; 41]	21 [12; 42]	0,4564
Эs, у. е.	4 [3; 4]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	0,8634
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .				

В подколенной области у пациентов с атопическим дерматитом показатели эхогенности кожи не зависят от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Толщина эпидермиса варьировала от 113 [98; 129] мкм до 129 [105; 145] мкм, но данные показатели не были значимыми.

Примеры показателей ультразвуковой характеристики кожи подколенных ямок у пациентов с атопическим дерматитом приведены на рисунках 35, 36 и 37.

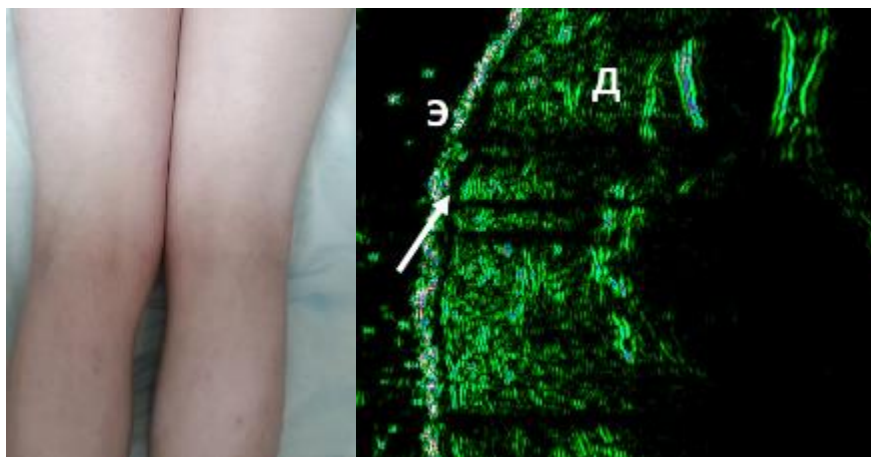


Рисунок 35 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. $T_{\text{э}} = 86$ мкм, $T_{\text{с}} = 113$ мкм, $T_{\text{д}} = 793$ мкм, $\text{Ээ} = 89$ у. е., $\text{Эс} = 3$ у. е., $\text{Эд} = 22$ у. е.

На сканограмме подколенной ямки пациента Т. отмечали незначительное увеличение толщины эпидермиса, наличие *SLEB*, снижение толщина дермы, эхоплотность дермы незначительно увеличена.

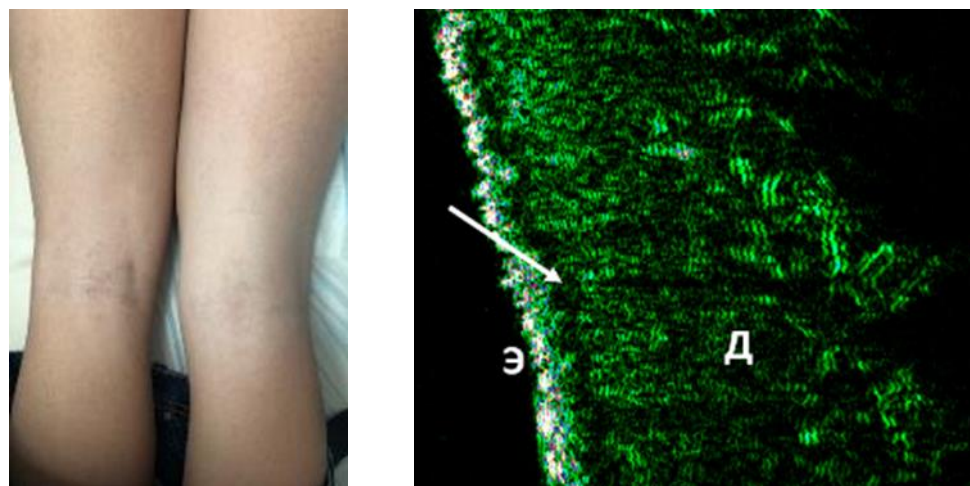


Рисунок 36 – Пациент Ч. 13 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. $T_{\text{э}} = 156$ мкм, $T_{\text{с}} = 94$ мкм, $T_{\text{д}} = 1\,000$ мкм, $\text{Ээ} = 112$ у. е., $\text{Эс} = 3$ у. е., $\text{Эд} = 15$ у. е.

На сканограмме подколенной ямки пациента Ч. отмечали утолщение эпидермиса, наличие *SLEB*, снижение толщины дермы.

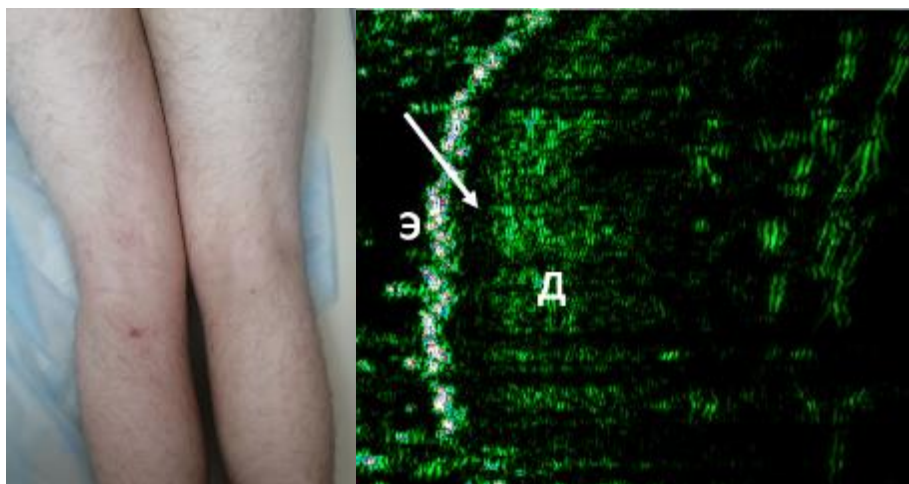


Рисунок 37 – Пациент М. 18 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина: а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. $T_{\text{э}} = 105 \text{ мкм}$, $T_{\text{с}} = 344 \text{ мкм}$, $T_{\text{д}} = 1\,344 \text{ мкм}$, $\text{Ээ} = 114 \text{ у. е.}$, $\text{Эс} = 3 \text{ у. е.}$, $\text{Эд} = 8 \text{ у. е.}$

На сканограмме подколенной ямки пациента М. эпидермис и *SLEB* утолщены, эхоплотность дермы снижена.

Показатели ультразвуковой характеристики кожи щёк у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи щеки у пациентов с атопическим дерматитом, $n = 153$

Показатель	Гомозиготы, $n = 4$	Гетерозиготы, $n = 34$	Без вариантов нуклеотидной последовательности, $n = 115$	p
Тэ, мкм	86 [43; 129]	102 [90; 121]	100 [70; 117]	0,8330
Тд, мкм	1 209 [1 070; 1 348]	1 246 [1 000; 1 352]	982 [844; 1172]	0,1055
Тs, мкм	0	112 [80; 137]	59 [51; 66]	1,000
Ээ, у. е.	111 [101; 121]	87 [52; 128]	107 [64; 129]	0,7598
Эд, у. е.	11 [10; 12]	10 [7; 13]	8 [7; 20]	0,8893
Эs, у. е.	0	3 [3; 4]	3 [3; 3]	1,000
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .				

Установлено, что у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина толщина дермы щеки была достоверно выше, чем у пациентов без вариантов нуклеотидной последовательности ($p < 0,05$). Примеры показателей ультразвуковой характеристики кожи щёк у пациентов с атопическим дерматитом приведены на рисунках 38, 39 и 40.

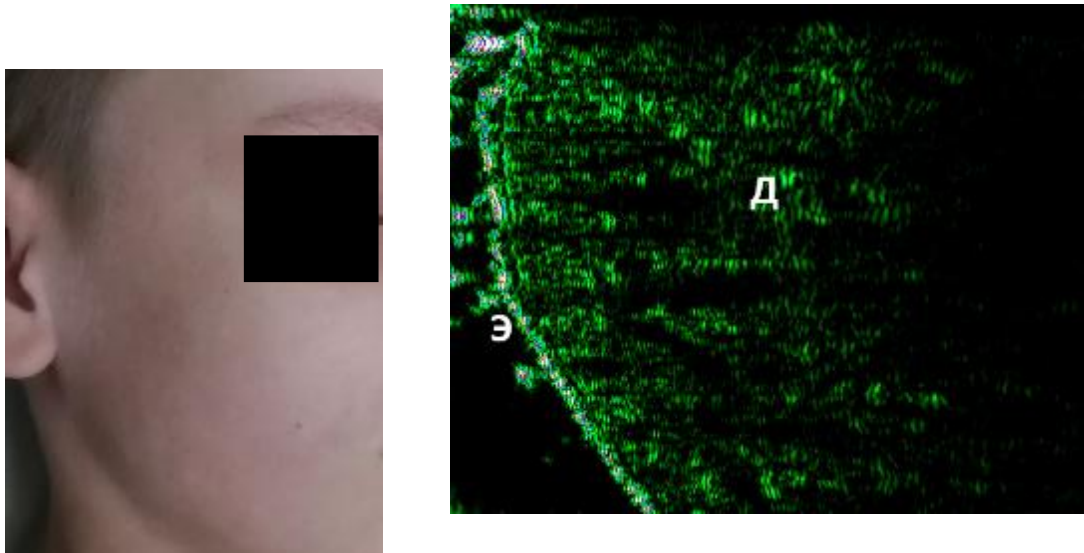


Рисунок 38 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. $T_{\text{э}} = 43$ мкм, $T_s = 0$, $T_d = 1348$ мкм, $\text{Ээ} = 121$ у. е., $\text{Эс} = 0$, $\text{Эд} = 2$ у. е.

На сканограмме щеки пациента Т. толщина и эхоплотность эпидермиса в пределах возрастной нормы, *SLEB* отсутствует, снижена эхоплотность дермы.

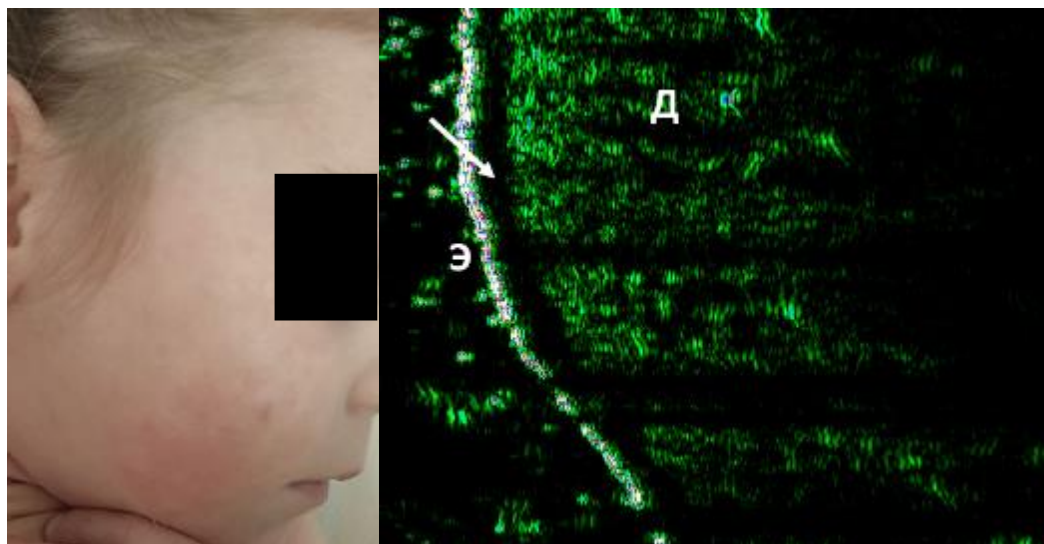


Рисунок 39 – Пациентка Ш. 4 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. Тэ = 66 мкм, Тс = 86 мкм, Тд = 1094 мкм, Ээ = 140 у. е., Эс = 3 у. е., Эд = 12 у. е

На сканограмме щеки пациентки Ш. отмечалось незначительное увеличение толщины эпидермиса, наличие *SLEB*, снижение толщины дермы.

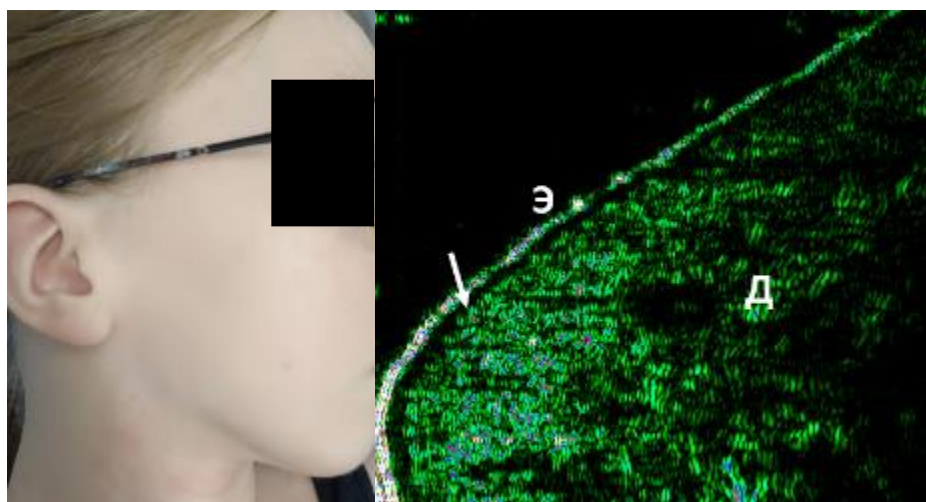


Рисунок 40 – Пациентка Л. 15 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина: а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. Тэ = 78 мкм, Тс = 43 мкм, Тд = 1633 мкм, Ээ = 115 у. е., Эс = 5 у. е., Эд = 21 у. е

На сканограмме щеки пациентки Л. толщина эпидермиса увеличена, визуализируется *SLEB*, эхоплотность эпидермиса незначительно снижена, толщина дермы в пределах нормальных значений, эхоплотность дермы увеличена.

Таким образом, проведённое ультразвуковое исследование кожи в трёх наиболее важных локализациях кожи при atopическом дерматите показало отсутствие ультразвуковых отличий у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности и без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина при развитии воспаления кожи. Также во всех локализациях определяли *SLEB*, что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе во всех отделах дермы.

Высокочастотное ультразвуковое сканирование, проведенное у пациентов с atopическим дерматитом на коже в области локтевых сгибов, как типичных очагах atopического дерматита, показало различие морфологических характеристик кожи у пациентов с вульгарным ихтиозом и без него (Таблица 28).

Таблица 28 – Ультразвуковые характеристики состояния кожи локтевых сгибов у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом

Показатель	Атопический дерматит и ихтиоз, $n = 12$	Атопический дерматит без ихтиоза, $n = 11$	p
Тэ, мкм	127 [113; 130]	128 [86; 160]	0,980023
Тд, мкм	815 [800; 914]	1 129 [1 000; 1 305]	0,017550
Тs, мкм	79 [64; 82]	161 [90; 234]	0,014237
Ээ, у. е.	91 [90; 116]	95 [74; 112]	0,599067
Эд, у. е.	39 [25; 44]	17 [13; 20]	0,004653
Эs, у. е.	6 [4; 9]	4 [3; 4]	0,017326
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i>			

Установлено, что у пациентов с atopическим дерматитом без вульгарного ихтиоза толщина дермы и *SLEB* в локтевом сгибе оказались достоверно выше, а

эхоплотность дермы и *SLEB* достоверно ниже, чем у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом ($p < 0,05$). Снижение эхоплотности дермы и увеличение толщины *SLEB* характерны для более выраженной воспалительной реакции при атопическом дерматите без вульгарного ихтиоза.

Данные высокочастотного ультразвукового сканирования, проведенного на коже в области подколенных ямок у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом и без него приведены в таблице 29.

Таблица 29 – Ультразвуковые характеристики состояния кожи подколенных ямок у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом

Показатель	Атопический дерматит и ихтиоз, $n = 12$	Атопический дерматит без ихтиоза, $n = 11$	p
Тэ, мкм	117 [103; 168]	107 [86; 141]	0,540630
Тд, мкм	1 148 [927; 1331]	1 102 [938; 1191]	0,691596
Тs, мкм	110 [57; 270]	137 [59; 195]	0,759970
Ээ, у. е.	94 [86; 98]	99 [89; 128]	0,463606
Эд, у. е.	17 [11; 24]	15 [8; 27]	0,902734
Эs, у. е.	5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,245415
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .			

При сканировании кожи подколенных ямок у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза и с вульгарным ихтиозом достоверных различий не было выявлено.

Было отмечено, что толщина и эхоплотность эпидермиса у пациентов в местах локализации атопического дерматита носит индивидуальный характер и не отличались у пациентов с атопическим дерматитом и наличием или отсутствием вульгарного ихтиоза (Рисунки 41, 42, 43 и 44).

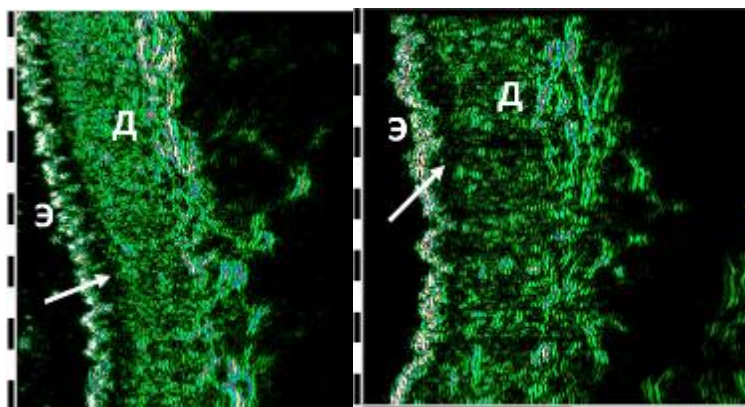


Рисунок 41 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки К. 9 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Локтевой сгиб: $T_{\text{Э}} = 113$ мкм, $T_s = 84$ мкм, $T_{\text{Д}} = 770$ мкм, $\text{Э}\text{Э} = 69$ у. е., $\text{Э}s = 2$ у. е., $\text{Э}\text{Д} = 21$ у. е.

Подколенная ямка: $T_{\text{Э}} = 105$ мкм, $T_s = 86$ мкм, $T_{\text{Д}} = 875$ мкм, $\text{Э}\text{Э} = 114$ у. е., $\text{Э}s = 3$ у. е., $\text{Э}\text{Д} = 22$ у. е.

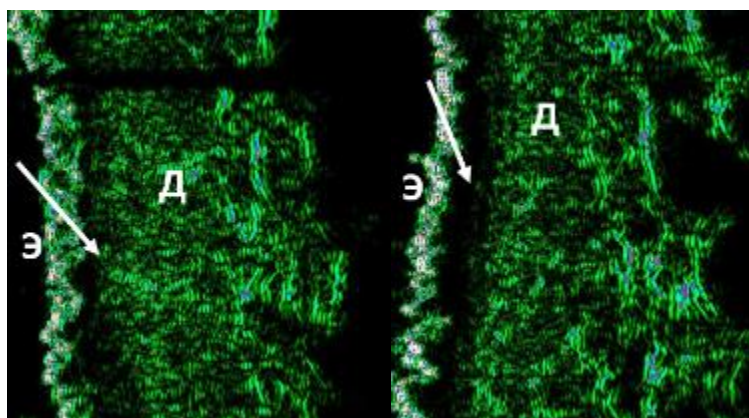


Рисунок 42 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки Б. 31 года с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Локтевой сгиб: $T_{\text{Э}} = 125$ мкм, $T_s = 78$ мкм, $T_{\text{Д}} = 1082$ мкм, $\text{ЭЭ} = 90$ у. е.,
 $\text{Эс} = 3$ у. е., $\text{Эд} = 38$ у. е.

Подколенная ямка: $T_{\text{Э}} = 102$ мкм, $T_s = 141$ мкм, $T_{\text{Д}} = 1313$ мкм, $\text{ЭЭ} = 93$ у. е.,
 $\text{Эс} = 4$ у. е., $\text{Эд} = 15$ у. е.

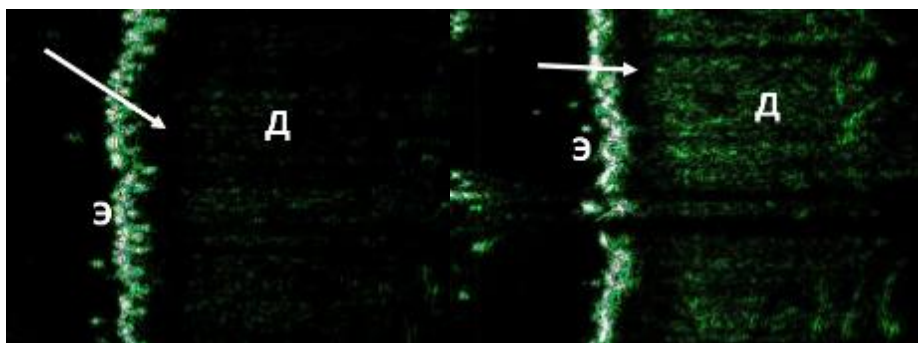


Рисунок 43 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки Д. 11 лет с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Локтевой сгиб: $T_{\text{Э}} = 191$ мкм, $T_s = 391$ мкм, $T_{\text{Д}} = 1383$ мкм, $\text{ЭЭ} = 64$ у. е.,
 $\text{Эс} = 4$ у. е., $\text{Эд} = 5$ у. е.

Подколенная ямка: $T_{\text{Э}} = 207$ мкм, $T_s = 398$ мкм, $T_{\text{Д}} = 1348$ мкм, $\text{ЭЭ} = 79$ у. е.,
 $\text{Эс} = 3$ у. е., $\text{Эд} = 7$ у. е.

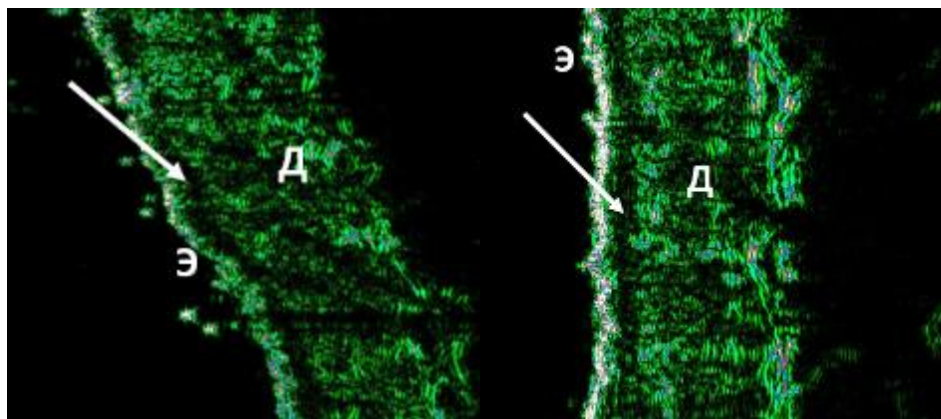


Рисунок 44 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациента Ч. 26 лет с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина

Локтевой сгиб: $T_{\text{Э}} = 113$ мкм, $T_{\text{с}} = 80$ мкм, $T_{\text{д}} = 815$ мкм, $\text{Ээ} = 72$ у. е., $\text{Эс} = 5$ у. е., $\text{Эд} = 25$ у. е.

Подколенная ямка: $T_{\text{Э}} = 129$ мкм, $T_{\text{с}} = 36$ мкм, $T_{\text{д}} = 984$ мкм, $\text{Ээ} = 102$ у. е., $\text{Эс} = 6$ у. е., $\text{Эд} = 18$ у. е.

Пациенты с атопическим дерматитом с и без вульгарного ихтиоза в области подколенной ямки не имели значительных различий толщины эпидермиса и эхоплотности эпидермиса.

Таким образом, несмотря на наличие клинических проявлений вульгарного ихтиоза, ультразвуковые показатели эпидермиса носят индивидуальный характер и не отличаются от ультразвуковых показателей у пациентов с атопическим дерматитом.

На следующем этапе сравнили эхоструктурные показатели кожи локтевых сгибов у пациентов с лёгким, средним и тяжёлым течением атопического дерматита (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина

Показатель	Группа 1 тяжелая степень тяжести, $n = 8$	Группа 2 лёгкая и средняя степень тяжести, $n = 107$	p
Тэ, мкм	153 [125; 176]	117 [94; 133]	0,046571
Тд, мкм	1 057 [821; 1096]	855 [758; 1137]	0,502267
Тs, мкм	252 [230; 281]	125 [80; 234]	0,057882
Ээ, у. е.	85 [62; 99]	91 [70; 114]	0,426475
Эд, у. е.	17 [4; 44]	22 [15; 37]	0,455666
Эs, у. е.	3 [2; 4]	3 [3; 4]	0,170283
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .			

Изменение ультразвуковых характеристик кожи в первую очередь касались толщины эпидермиса, который был в 1,3 раза толще у пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита, чем у пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести. У пациентов с тяжелой степенью атопического дерматита толщина эпидермиса локтевого сгиба была достоверно выше ($p < 0,05$). Толщина *SLEB* в области локтевого сгиба у пациентов группы 1 оказалась выше, чем у пациентов группы 2, достоверность на уровне тенденции ($p = 0,057882$).

Эхоструктурные показатели кожи подколенных сгибов у пациентов с лёгким, средним и тяжёлым течением атопического дерматита приведены в таблице 31.

Таблица 31 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи подколенных сгибов у пациентов с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина

Показатель	Группа 1 тяжелая степень тяжести, $n = 8$	Группа 2 лёгкая и средняя степень тяжести, $n = 107$	p
Тэ, мкм	115 [96; 152]	113 [98; 129]	0,724635
Тд, мкм	1 136 [1 028; 1260]	1 059 [883; 1191]	0,285244
Тs, мкм	422 [141; 492]	137 [98; 195]	0,025078
Ээ, у. е.	94 [77; 130]	112 [101; 131]	0,416959
Эд, у. е.	10 [7; 24]	21 [12; 42]	0,073991
Эs, у. е.	3 [2; 3]	4 [3; 5]	0,198433
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тs – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эs – эхоплотность <i>SLEB</i> .			

Толщина *SLEB* в области подколенного сгиба была достоверно выше у пациентов с тяжелой степенью атопического дерматита ($p < 0,05$).

Эхоструктурные показатели кожи щеки у пациентов с лёгким, средним и тяжёлым течением атопического дерматита представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи щеки у пациентов с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина

Показатель	Группа 1 тяжелая степень АтД (дупилумаб), $n = 8$	Группа 2 пациенты, не принимающие дупилумаб, $n = 107$	p
Тэ, мкм	82 [59; 64]	100 [70; 117]	0,129977
Тд, мкм	1 491 [1 344; 1633]	982 [844; 1172]	0,049978
Тs, мкм	63 [43; 98]	59 [51; 66]	0,772830
Ээ, у. е.	110 [94; 124]	107 [64; 129]	0,758063

Продолжение таблицы 32

Показатель	Группа 1 тяжелая степень АтД (дупилумаб), $n = 8$	Группа 2 пациенты, не принимающие дупилумаб, $n = 107$	p
Эд, у. е.	12 [9; 19]	8 [7; 20]	0,611439
Эс, у. е.	4 [3; 5]	3 [3; 3]	0,332922
Примечание: Тэ – толщина эпидермиса, Тд – толщина дермы, Тс – толщина <i>SLEB</i> , Ээ – эхоплотность эпидермиса, Эд – эхоплотность дермы, Эс – эхоплотность <i>SLEB</i> .			

Толщина дермы щеки была достоверно выше у пациентов с тяжелой степенью атопического дерматита ($p < 0,05$).

Приводим клинический пример применения высокочастотного ультразвукового сканирования кожи у пациента с тяжёлым течением атопического дерматита для контроля заболевания.

До начала генно-инженерной биологической терапии пациентке Д., 12 лет, гетерозиготе по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина с атопическим дерматитом и ихтиозом в анамнезе провели ультразвуковое исследование кожи в 12 локализациях: локтевые и подколенные сгибы, запястье, разгибательная поверхность предплечий, плечо, живот, спина, бедро и голень. Поскольку у пациентки не было клинически здоровых участков кожи, отобрали по одной сканограмме каждой исследуемой области. На всех сканограммах кожи визуализировалась субэпидермальная гипозохогенная полоса *SLEB* толщиной 272 [199; 320] мкм с эхоплотностью 3 [2; 3] у. е. Участков кожи без *SLEB* на ультразвуковой картине обнаружено не было (Рисунок 45).

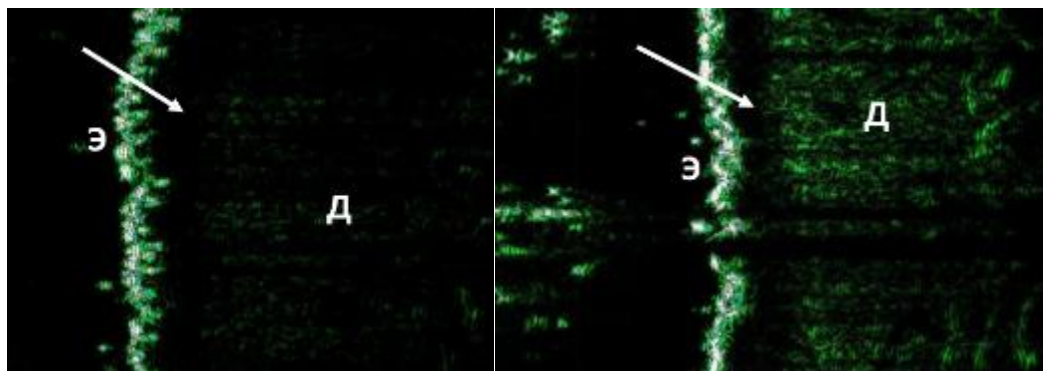


Рисунок 45 – Ультразвуковая картина кожи пациентки Д., 12 лет, гетерозиготы по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина в локтевом сгибе и подколенной ямке до начала терапии

На коже локтевого сгиба и подколенной ямки выраженное утолщение эпидермиса, неровность внутреннего и наружного контуров, широкий *SLEB*, дерма гипозохогенна, что соответствует выраженному воспалительному процессу в коже.

Для оценки эффективности лечения было проведено динамическое наблюдение с клиническими и ультразвуковыми показателями изменения кожи на фоне терапии.

Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациентки с атопическим дерматитом представлена в таблице 33.

Таблица 33 – Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациентки с атопическим дерматитом

		До терапии	3 недели	8 недель	14 недель
Э	Т	61 [54; 65]	63 [58;63]	59 [55; 65]	59 [55; 65]
	П	161 [133; 179]	154 [138;174]	163 [149; 169]	168 [125; 178]
Д	Т	1 359 [1 141; 1 488]	1 081 [1 021; 1 187]	1 022 [922; 1 276]	1 129 [889; 1 184]
	П	6 [5; 7]	7 [5;11]	13 [10; 19]	11 [5; 18]
S	Т	272 [199; 320]	160 [116; 196]	88 [16; 155]	137 [89; 152]
	П	3 [2; 3]	3 [3;3]	4 [1; 4]	4 [3; 4]
Примечание. Т – толщина, мкм; П – плотность (у. е.); Э – эхо-сигнал от эпидермиса; Д – эхо-сигнал от дермы; S – субэпидермальная гипозохогенная полоса <i>SLEB</i> .					

На сканограммах кожи через 3 недели наблюдения значимым изменением было уменьшение толщины эхо-сигнала от дермы 1 081 [1 021; 1 187] мкм., *SLEB* не визуализировалась в одной локализации (локтевая ямка), в других участках кожи субэпидермальная гипэхогенная полоса сохранялась (толщина 160 [116; 196] мкм; плотность 3 [3; 3] у. е.) (Рисунок 46).

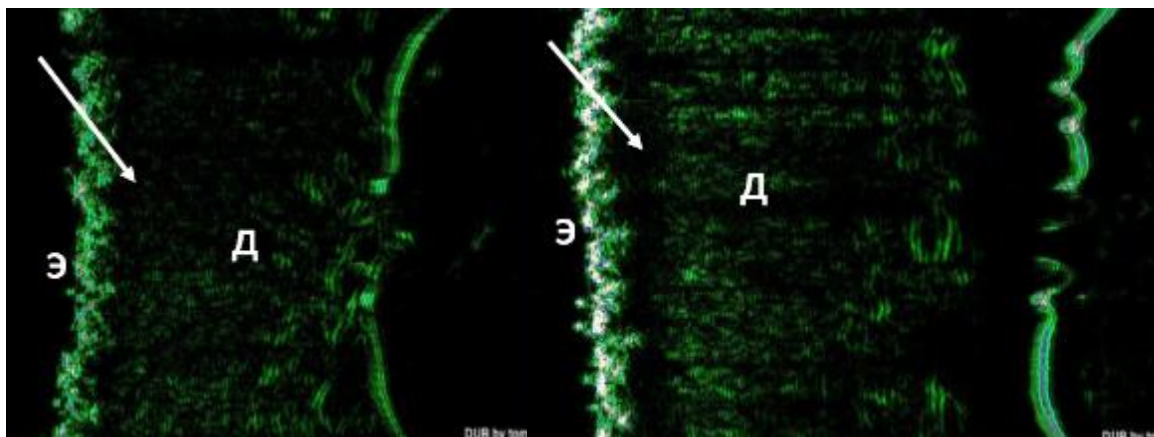


Рисунок 46 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 3 недели от начала терапии

Через 8 недель терапии ультразвуковое исследование показало увеличение плотности эхо-сигнала от дермы 13 [10; 19] мкм и уменьшение толщины *SLEB* 88 [16; 155] мкм. При этом субэпидермальная гиперэхогенная полоса отсутствовала в 3 исследуемых областях (локтевые и подколенные ямки, передняя поверхность голени) (Рисунок 47).

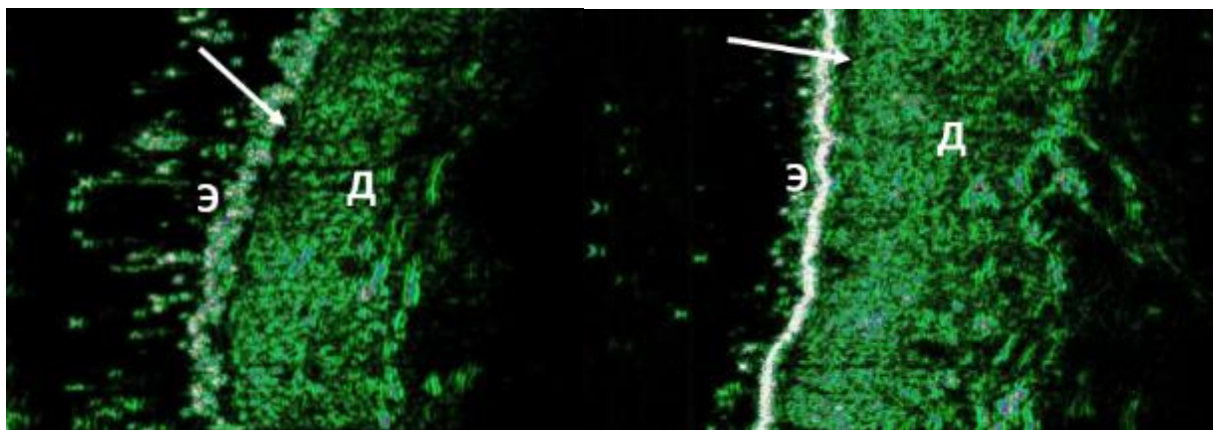


Рисунок 47 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 8 недель от начала терапии

Через 14 недель терапии тяжесть атопического дерматита оценивалась как лёгкая – индекс *SCORAD* 17,10 (Рисунок 48). Толщина эхо-сигнала от дермы составила 1 129 [889; 1 184] мкм. Значимых изменений плотности эхо-сигнала от дермы и толщины *SLEB* (11 [5; 18] у. е. и 137 [89; 152] мкм соответственно) в сравнении с предыдущим исследованием отмечено не было, при этом субэпидермальная гипозоногенная полоса не визуализировалась только в одной локализации (локтевая ямка).

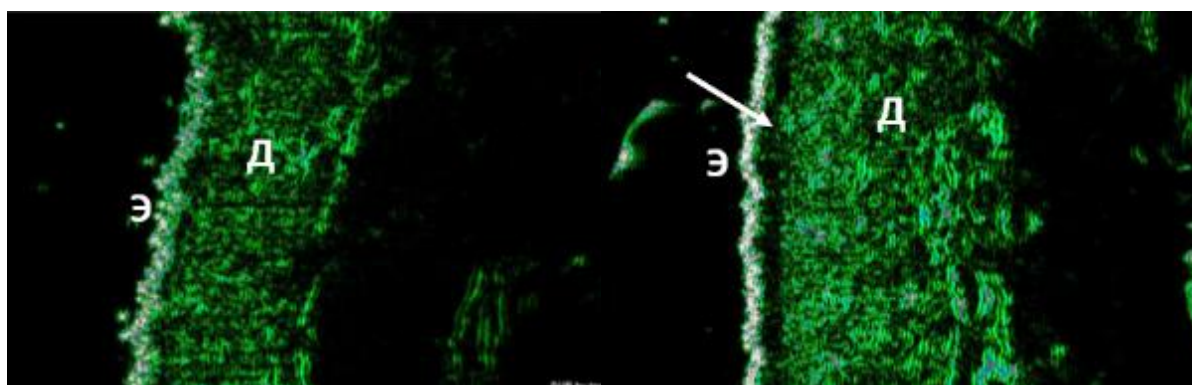


Рисунок 48 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 14 недель терапии

Толщина и плотность эхо-сигнала от эпидермиса на фоне терапии не показала значимых изменений от начала и до конца 8 недели лечения, что невозможно выявить с помощью обычного визуального осмотра.

При проведении высокочастотного ультразвукового исследования кожи у пациентки в ходе терапии наиболее значимыми изменениями параметров ультразвуковой картины были уменьшение толщины эхо-сигнала от дермы, увеличение его плотности, а также уменьшение толщины *SLEB*. На протяжении наблюдения толщина эхо-сигнала от дермы уменьшилась на 17 % (230 мкм), его плотность увеличилась на 45 % (5 у. е.), а толщина субэпидермальной гипэхогенной полосы уменьшилась на 49,6 % (135 мкм), при этом индекс *SCORAD* уменьшился на 75,4 % (с 69,45 до 17,10).

Для оценки ультразвуковых параметров кожи вне очагов атопического дерматита проводили исследование спины у пациентов с дерматозами в сочетании с сухостью кожи и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Методом ВЧ УЗ визуализации измеряли толщину и эхоплотность эпидермиса вне очагов дерматозов у детей и взрослых.

При анализе средних значений толщины и эхоплотности эпидермиса в области спины вне очагов дерматозов установлено, что у мальчиков средняя толщина эпидермиса была меньше, чем у девочек – $T_{\text{э}} = 100$ мкм, $\text{Ээ} = 95$ усл. ед. Максимальное значение толщины и эхоплотности эпидермиса выявили у детей с вульгарным ихтиозом – 162 мкм и 113 усл. ед. У детей с атопическим дерматитом как и у детей с атопическим дерматитом в сочетании с вульгарным ихтиозом толщина эпидермиса не имела существенной разницы (105 мкм и 108 мкм соответственно), а эхоплотность эпидермиса была выше при атопическом дерматите – 95 усл. ед., по сравнению с сочетанием атопического дерматита с вульгарным ихтиозом – 72 усл. ед. (Таблица 34).

Таблица 34 – Ультразвуковые характеристики эпидермиса спины у детей с дерматозами и ксерозом при наличии вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Дерматозы	Тэ (мкм)	Ээ (усл. ед.)
АтД	105 [103; 128]	95 [84; 103]
Ихтиоз	162 [118; 206]	113 [111; 114]
АтД + вульгарный ихтиоз	90	106

Анализируя средние значения толщины и эхоплотности эпидермиса в области спины вне очагов дерматозов у взрослых установлено, что у женщин средняя толщина эпидермиса и эхоплотность эпидермиса больше, чем у мужчин – Тэ = 150 мкм, Ээ = 170 усл. ед. Максимальное значение толщины эпидермиса выявили у взрослых с атопическим дерматитом в сочетании с вульгарным ихтиозом – 150 мкм., а максимальная эхоплотность эпидермиса была при вульгарном ихтиозе – 101 усл. ед. (Таблица 35).

Таблица 35 – Ультразвуковые характеристики эпидермиса спины у взрослых с дерматозами и ксерозом при наличии вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина

Дерматозы	Тэ (мкм)	Ээ (усл. ед.)
АтД	—	—
Ихтиоз	130 [105; 145]	101 [101; 103]
АтД + вульгарный ихтиоз	150	70

У детей с вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина Тэ, мкм спины составила 123 [99; 149] при референсных значениях 64 [54; 74]. Приводим примеры фотографий и сканограмм пациентов детского возраста с различными дерматозами. (Рисунки 49, 50, 51 и 52).

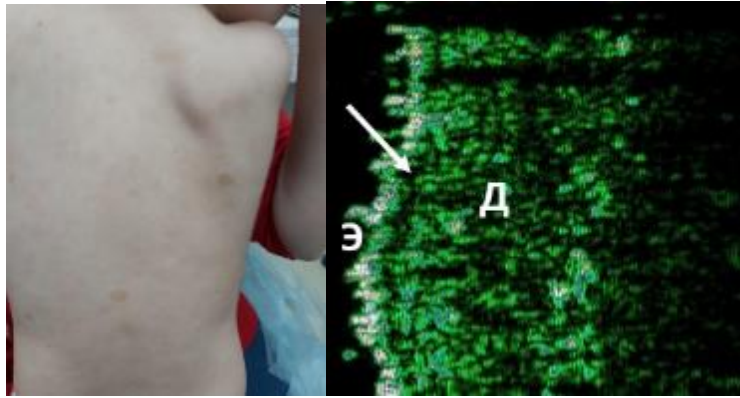


Рисунок 49 – Пациентка Д., 2,5 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 150 мкм, Ээ = 100 усл. ед.

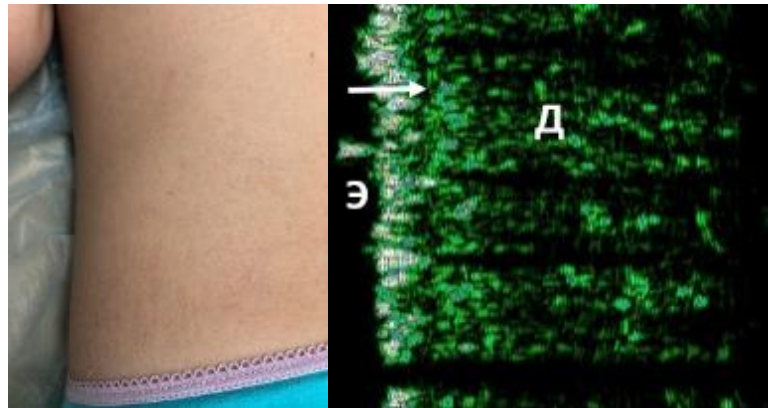


Рисунок 50 – Пациентка Г., 10 лет с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 250 мкм, Ээ = 115 усл. ед.

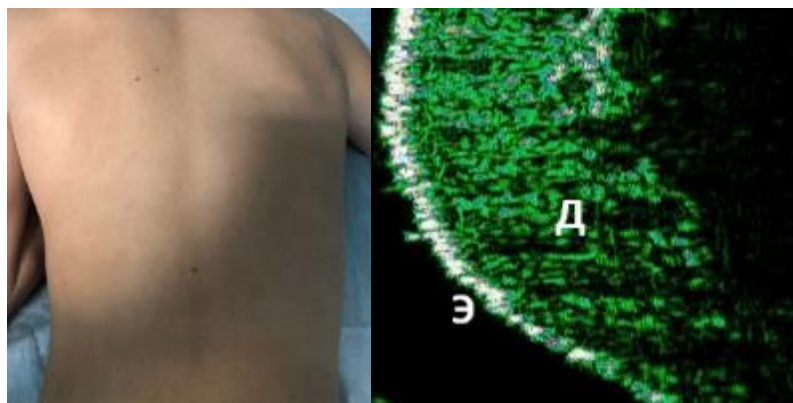


Рисунок 51 – Пациент Ч., 13 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. $Tэ = 152$ мкм, $Ээ = 117$ усл. ед.

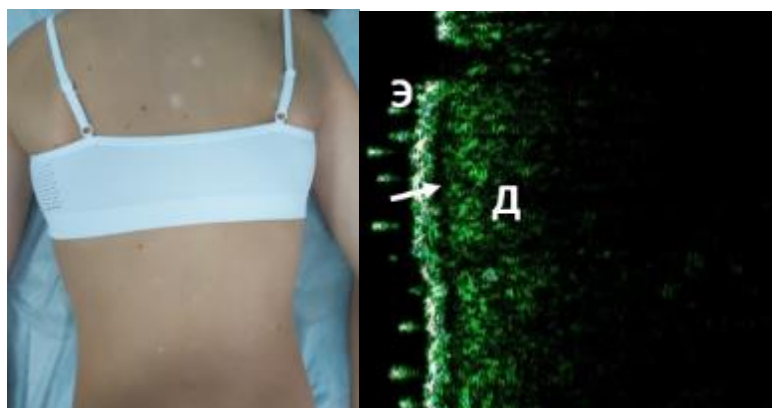


Рисунок 52 – Пациентка Л., 14 лет с атопическим дерматитом и псориазом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины.

$Tэ = 121$ мкм, $Ээ = 76$ усл. ед.

У взрослых с вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина $Tэ$, мкм спины составила 140 [110; 155]. Приводим примеры фотографий и сканограмм взрослых с различными дерматозами (Рисунки 53, 54, 55 и 56).

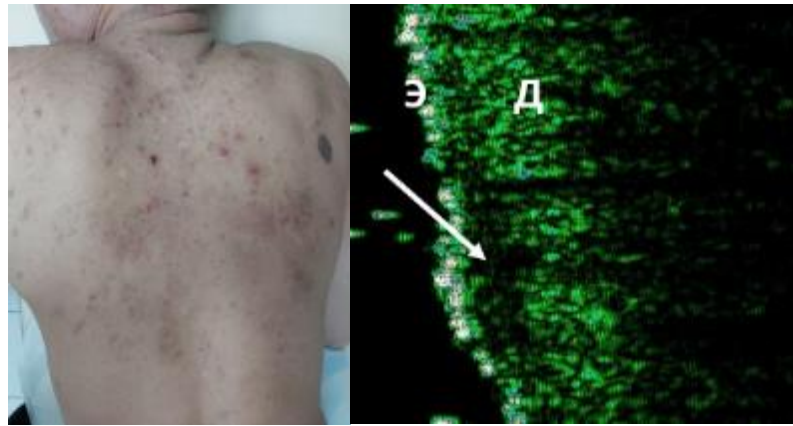


Рисунок 53 – Пациент Н., 58 лет с вульгарным ихтиозом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 160 мкм, Ээ = 101 усл. ед.

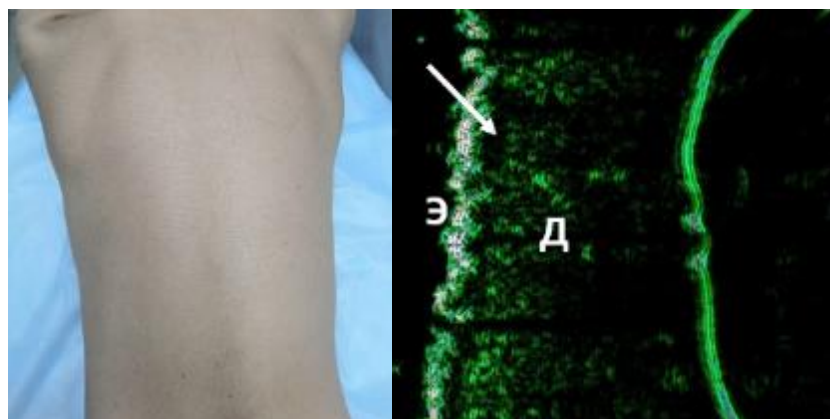


Рисунок 54 – Пациент Б., 37 лет с вульгарным ихтиозом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 130 мкм, Ээ = 100 усл. ед.

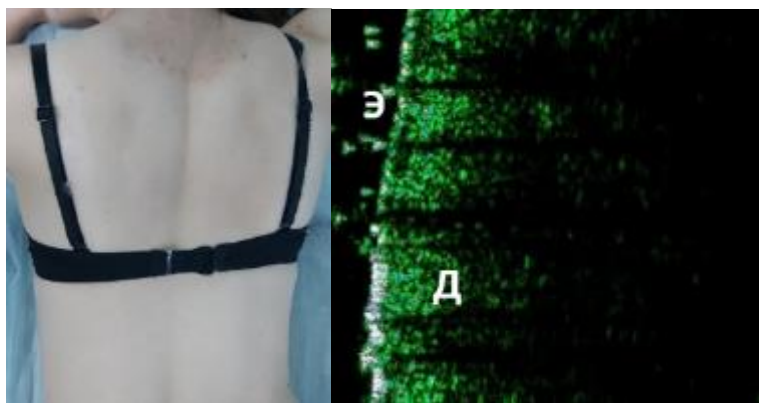


Рисунок 55 – Пациентка Л., 30 лет с атопическим дерматитом в сочетании с вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 150 мкм, Ээ = 70 усл. ед.

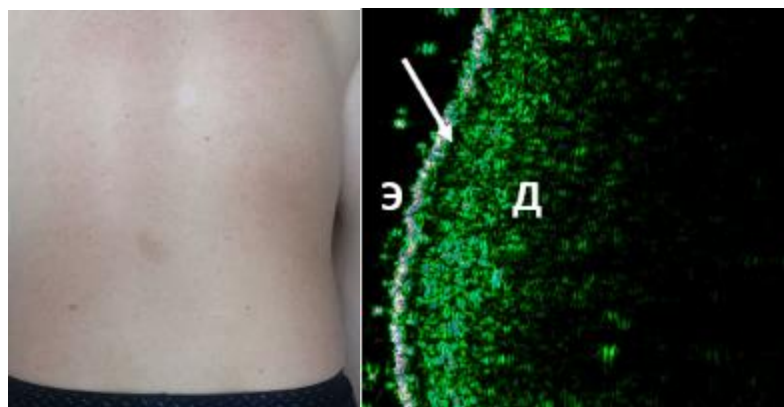


Рисунок 56 – Пациент К., 39 лет с вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 80 мкм, Ээ = 104 усл. ед.

Таким образом, все патологические изменения при атопическом дерматите влияют на ультразвуковую картину, изображение сканограммы зависит от фазы патологического процесса (Рисунок 57).

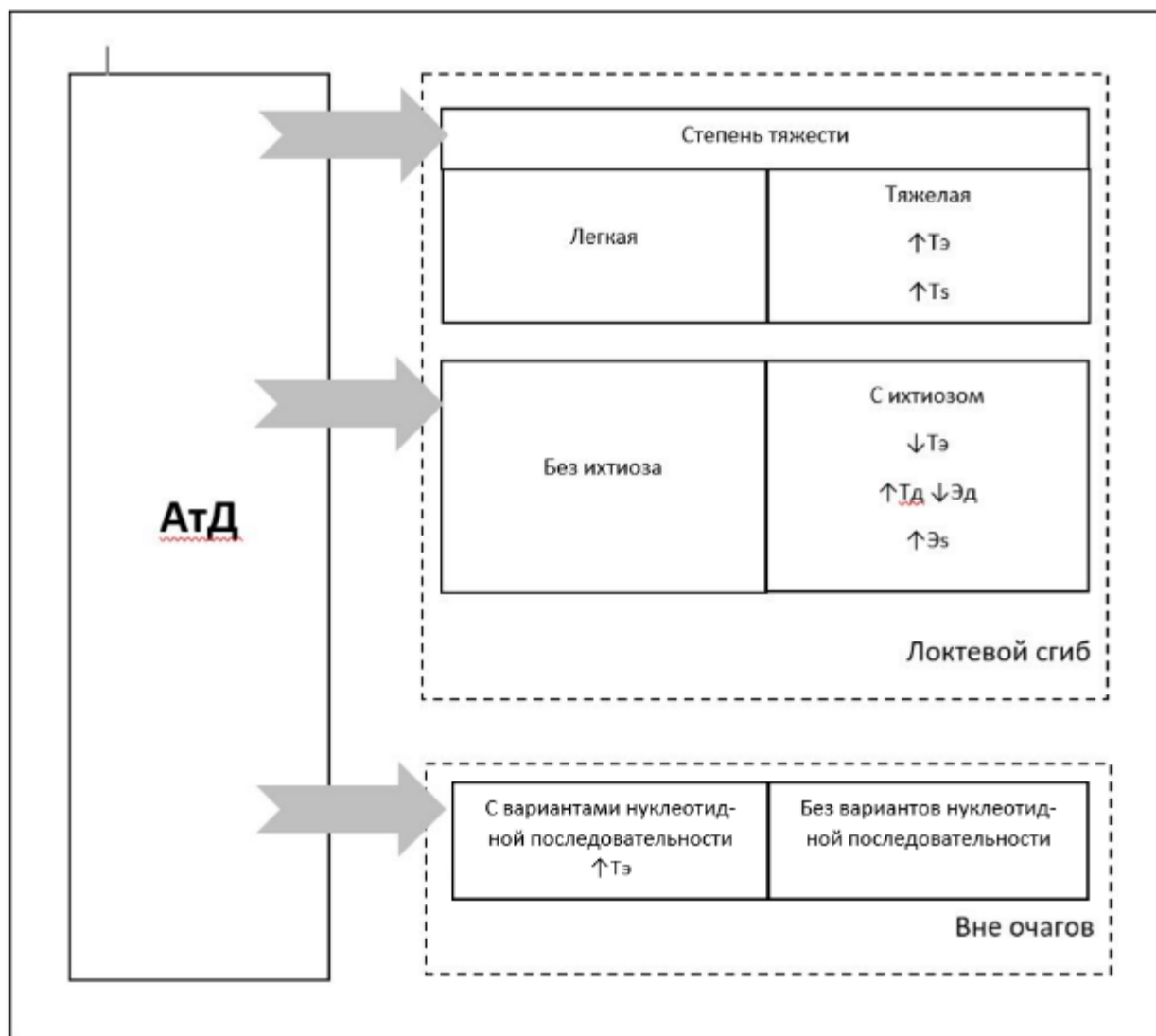


Рисунок 57 – Характеристика высокочастотных ультразвуковых биомаркеров

Кожа при atopическом дерматите и вульгарном ихтиозе отличается от кожи при atopическом дерматите без вульгарного ихтиоза при ультразвуковом сканировании: толщина эпидермиса у пациентов с вульгарным ихтиозом была выше, а эхоплотность эпидермиса ниже, чем у пациентов с atopическим дерматитом. Пациенты с atopическим дерматитом с и без вульгарного ихтиоза не имели значительных различий толщины эпидермиса и эхоплотности эпидермиса не зависимо от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина. Применение высокочастотного ультразвукового сканирования кожи целесообразно для контроля заболевания у

пациентов с атопическим дерматитом. При проведении ВЧ УЗ сканирования кожи локтевых сгибов у пациентов с тяжёлым течением атопического дерматита изменения ультразвуковых характеристик в первую очередь касались толщины эпидермиса. Это наиболее демонстративные изменения, что необходимо учитывать при работе практического врача.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день нет данных, демонстрирующих, что эндотипы atopического дерматита по-разному реагируют на разные методы лечения, а современные биомаркеры еще не позволяют точно определить конкретный эндотип, который будет реагировать на целенаправленное лечение [21, 34].

В исследовании оценили ассоциацию генотипов гена *IL4* и гена *TNF* с ксерозом. Наличие генотипа *T/T* гена *IL4* встречали у пациентов с ксерозом и дерматозами, без atopического дерматита, и не встречали у пациентов с тяжелым течением atopического дерматита.

Пациенты с генотипом *C/T* преобладали среди пациентов с atopическим дерматитом, особенно с тяжелым течением atopического дерматита, требующим назначения биологической терапии. Частота аллеля «*T*» гена *IL4* составила 21 % в контрольной группе, 26 % среди пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести atopического дерматита и у пациентов с дерматозами на фоне ксероза, и 36 % у пациентов с тяжёлым течением atopического дерматита. Таким образом, носительство аллеля «*T*» является фактором риска тяжелого течения atopического дерматита.

При сравнении частот аллеля «*T*» гена *IL4* в клинических группах пациентов в зависимости от варианта нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене *FLG*, наблюдали тенденцию сочетания двух неблагоприятных генетических маркеров в группе с дерматозом и ксерозом, а также в группе с тяжелым течением atopического дерматита. Полученные данные показывают, что наличие аллеля *T* гена *IL4* в сочетании с носительством варианта нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене *FLG* в случае atopического дерматита может рассматриваться как фактор риска тяжелого течения заболевания.

Распределение частот аллелей «*G*» и «*A*» гена *TNF* в группах пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом, дерматозами и ксерозом и в группе контроля не отличалось.

Ассоциация минорного аллеля «А» гена *TNF* с ксерозом значительно выше в группе с тяжелым течением атопического дерматита по сравнению с контролем. Таким образом, носительство аллеля «А» являлось фактором риска тяжелого течения атопического дерматита.

При сравнении частот аллеля «А» гена *TNF* в клинических группах пациентов в зависимости от варианта нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене *FLG*, наблюдалась тенденция сочетания двух неблагоприятных генетических маркеров в группе с тяжелым течением атопического дерматита.

В настоящее время разрабатываются подходы более целенаправленных методов лечения атопического дерматита [33, 56, 105, 114, 119, 123]. Применение биомаркеров приведет к лучшей характеристике и стратификации пациентов и позволит более качественно сравнивать текущие и новые методы лечения. Учитывая разнообразие разрабатываемых новых методов лечения, направленных на определенные пути цитокинов, важно разделять пациентов на основе наиболее важных иммунологических факторов их эндотипов, а не разделять их на подгруппы на основе клинических фенотипов [3, 21, 34].

В клинической диагностике вульгарного ихтиоза важны осмотр кожи пациентов с ксерозом и подробный сбор анамнеза, обращая при этом внимание на время начала заболевания и семейный анамнез. Так как вариант нуклеотидной последовательности в гене филагтрина являются наиболее частой причиной нарушения барьерной функции эпидермиса при вульгарном ихтиозе, важно проводить молекулярно-генетические тесты для выявления этих вариантов нуклеотидной последовательности в случае подозрения на наличие заболевания.

В исследовании среди пациентов с сухой кожей посредством клиничко-анамнестического анализа было выявлено 23 (6,9 %) пациента с вульгарным ихтиозом, 16 из которых имели вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина, что составило 70 % относительно всех пациентов с клиническими проявлениями вульгарного ихтиоза, 12 (52 %) пациентов с вульгарным ихтиозом имели атопический дерматит.

Не было выявлено связи между показателями *SCORAD* и наличием или отсутствием вульгарного ихтиоза у пациентов с атопическим дерматитом ($p = 0,8057$; $p > 0,05$).

В исследовании при сравнении ассоциации полиморфизмов генов *IL4* и *TNF* у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом выявили, что носительство аллеля *T* гена *IL4* является фактором риска развития атопического дерматита (26,1 %) ($p = 0,0172$; $p < 0,05$), но не вульгарного ихтиоза (17,4 %); при оценке ассоциации полиморфных локусов гена *TNF* у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом значимых различий не найдено.

Высокочастотное ультразвуковое исследование является важным инструментом для получения точных характеристик клинических состояний нормальной и/или дисфункциональной кожи и количественных данных, способствующих точной диагностике кожных заболеваний, что также позволяет выйти на новый уровень оценки эффективности терапии [3]. Ряд исследований оценивает применение высокочастотного ультразвукового исследования для клинической оценки кожных поражений при атопическом дерматите, выделяя такие характеристики, как наличие субэпидермальной гипэхогенной полосы (*SLEB*) и снижение эхогенности дермы, что вероятно связано с отеком сосочкового слоя дермы и воспалительно-клеточной инфильтрацией [3, 11, 75, 124]. Однако практически нет данных о применении высокочастотного ультразвукового исследования у пациентов с вульгарным ихтиозом и пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, которые приводят к изменению структуры эпидермиса.

В исследовании Polańska et al., 2013 г. сообщалось об использовании высокочастотного ультразвука у пациентов с атопическим дерматитом. В исследовании сравнивались признаки высокочастотного ультразвука с гистопатологическими признаками у пациентов с атопическим дерматитом и было обнаружено, что существуют статистически значимые корреляции между толщиной гипэхогенной полосы и такими параметрами, как степень эпидермальной гиперплазии, степень эпидермального гиперкератоза, степень

паракератоза и степень спонгиоза, а также выраженность воспалительных инфильтратов. Эхогенность кожи сильно отрицательно коррелировала с интенсивностью воспалительного инфильтрата [31]. Таким образом, все патологические изменения при атопическом дерматите влияют на ультразвуковую картину и, кроме того, изображение сканограммы зависит от фазы патологического процесса [3, 43].

Для высокочастотного ультразвукового исследования выбрана сгибабельная поверхность локтевого сгиба как наиболее часто изучаемая исследователями область для оценки различных параметров кожи, характерных для атопического дерматита. Так, например, при оценке трансэпидермальной потери воды у атопиков была выбрана именно эта локализация. Трансэпидермальную потерю воды измеряли с помощью системы с открытой камерой (*Tewameter TM 300, Courage and Khazaka*, Кёльн, Германия) в течение 45–60 с на непоражённых, умеренно поражённых и сильно поражённых участках кожи у каждого пациента. Чтобы избежать анатомических различий, сгибабельная поверхность предплечья использовалась в качестве места измерения на неповреждённой, слабо поражённой и сильно поражённой коже, когда это было возможно. На каждом участке было проведено по два измерения, и полученные средние значения, выраженные в $\text{гм}^2\text{ч}^{-1}$, были записаны в стандартный файл [119].

В результате проведенного ультразвукового исследования на коже локтевых сгибов, типичных для локализации атопического дерматита, не было выявлено связи между показателями ультразвуковой характеристики у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом и наличием или отсутствием вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина ($p > 0,05$).

Толщина и эхоплотность эпидермиса у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом на участках кожи, типичных для локализации атопического дерматита (локтевые сгибы), не отличаются от таковых характеристик кожи пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза. Установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза толщина дермы и *SLEB* оказались достоверно выше, а

эхоплотность дермы и *SLEB* достоверно ниже, чем у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом ($p < 0,05$).

Исследование морфофункциональных параметров здоровой кожи у мужчин и женщин показало, что среднее значение толщины эпидермиса в области локтевого сгиба для женщин составляет 90 мкм, для мужчин – 104,05 мкм, а среднее значение толщины дермы в данной области для женщин составляет 1 090 мкм, для мужчин – 1 300 мкм [1]. Также медиана значений толщины эпидермиса локтевого сгиба была выше, а медиана значений толщины дермы ниже относительно данной величины у пациентов со здоровой кожей.

Изучение результатов высокочастотного ультразвукового исследования кожи демонстрирует наличие выраженной субэпидермальной гипоехогенной полосы (*SLEB*) и гипоехогенность дермы у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза в сравнении с пациентами с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом. Следовательно, кожа при атопическом дерматите и вульгарном ихтиозе отличается от кожи при атопическом дерматите без вульгарного ихтиоза при ультразвуковом сканировании, что позволяет отдифференцировать эти состояния даже при наличии зуда.

Таким образом, при подозрении на наличие вульгарного ихтиоза возможно проведение ряда диагностических исследований, таких как определение вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина и высокочастотного ультразвукового исследования кожи, что может способствовать более точному пониманию клинического состояния пациента и, следовательно, открывает возможность для более индивидуального подхода и персонализированной медицины.

При высокочастотном ультразвуковом сканировании кожи спины у пациентов с дерматозами в сочетании с сухостью кожи и вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина вне очагов дерматозов у детей и взрослых во всех клинических случаях было выявлено утолщение эпидермиса. При этом наблюдали деформацию контура эпидермиса, визуализировались гиперэхогенные эпидермальные структуры, что соответствует

патофизиологическим характеристикам данных заболеваний – гиперкератозу, акантозу [43].

Было выявлено, что толщина эпидермиса у детей не имеет существенной разницы между девочками и мальчиками в отличие от взрослых, где у женщин этот показатель значительно выше, чем у мужчин. При этом по данным литературы, у здоровых людей референсные значения толщины эпидермиса у мужчин выше, чем у женщин.

Варианты нуклеотидной последовательности в гене филагтрина рассматриваются как один из механизмов формирования характерных изменений в верхних отделах эпидермиса при атопическом дерматите и вульгарном ихтиозе – дерматозах, сопровождающихся сухостью кожи.

Высокочастотное ультразвуковое исследование применяется для оценки морфофункциональных параметров кожи для точной диагностики кожных заболеваний [71, 72, 114]. Так, например, эхогенность зависит от акустических свойств исследуемого органа (отражения, звукопроницаемости, преломления и поглощения звуковых волн). Это, в свою очередь, напрямую связано с морфологическим строением ткани. В нормальной здоровой коже эхогенность каждого слоя зависит от содержания определённых компонентов. В эпидермисе это кератин, в дерме коллаген, в гиподерме – адипоциты. Чем больше ткань содержит воды или жира, тем меньше её эхогенность. Чем больше ткань содержит кератина или коллагена, что ведёт к нарушению распределения этих белков в структурах кожи, тем её эхогенность будет выше. Для каждого органа характерна своя эхогенность, а её изменение, как правило, свидетельствует о патологиях в органах и тканях, которые развиваются из-за определённых заболеваний. Зная нормальные показатели эхогенности кожи у детей и взрослых, можно определить как острый, так и хронический процесс, протекающий в эпидермисе и дерме.

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи обычно проводят в очагах и на окружающей коже с акцентом на состояние эпидермиса, при этом выраженных различий в показателях сонограмм нет. При исследовании морфофункциональных параметров кожи спины у пациентов с вариантом

нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина вне очагов дерматозов у детей было выявлено, что $T\bar{z}$, мкм составила 123 [99; 149], у взрослых 140 [110; 155] по сравнению с возрастной нормой, т.е. $T\bar{z}$ у детей с вариантом нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов дерматозов в 2 раза больше, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза [1, 2, 16]. Эхогенность эпидермиса у детей была 95 [84; 103] усл. ед., у взрослых – 101 [101; 103] усл. ед., т.е. $\bar{Ez}$ спины у пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина вне очагов дерматозов была меньше возрастной нормы.

Таким образом, вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина приводит к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации атопического дерматита, но и условно здоровой кожи у пациентов с ксерозом, что проявляется в утолщении гиперэхогенной полосы, соответствующей эпидермису, на поверхности кожи, как в детском возрасте, так и у взрослых, а также снижению эхогенности эпидермиса, что связано с нарушением распределения белка кератина в эпидермисе. Данные признаки можно расценивать как скрининговые для проведения генетического исследования на вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина у пациентов с дерматозами и сухостью кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования позволяет объективно оценить морфофункциональные параметры кожи и установить тяжесть заболевания у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Определение наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генов цитокинов, ассоциированных с воспалением *Th1* типа (*TNF*) и *Th2* типа (*IL4*), у пациентов с атопическим дерматитом, позволяет выявить предикторы тяжёлого течения атопического дерматита, что важно для разработки персонализированного медицинского подхода к пациентам.

Варианты нуклеотидной последовательности в гене филаггрина рассматриваются как один из механизмов формирования характерных изменений в верхних отделах эпидермиса при атопическом дерматите и вульгарном ихтиозе – дерматозах, сопровождающихся сухостью кожи. Проведение высокочастотного ультразвукового сканирования кожи отражает степень тяжести заболевания у пациентов с атопическим дерматитом, а также позволяет дифференцировать атопический дерматит и вульгарный ихтиоз между собой.

Утолщение эпидермиса вне очагов атопического дерматита характерно как для детей, так и для взрослых с вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина, что проявляется в утолщении гиперэхогенной полосы, соответствующей эпидермису, на поверхности кожи, а также снижению эхогенности эпидермиса, что связано с нарушением распределения белка кератина в эпидермисе. Данные признаки можно расценивать как скрининговые для проведения генетического исследования на вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом.

Таким образом, сочетание молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования позволяет объективно оценить морфофункциональные параметры кожи и установить тяжесть заболевания у

пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом и разработать персонализированный медицинский подход.

ВЫВОДЫ

1. Данные генетического тестирования:

- вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* (*rs558269137*) в гене филаггрина выявлен у пациентов с тяжёлым течением atopического дерматита в 27,2 % случаев, у пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести atopического дерматита – в 24,2 %, в группе с другими хроническими дерматозами – в 12,5 %. В группе контроля вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина составил 3,8 %;

- вариант нуклеотидной последовательности *R501X* (*rs61816761*) в гене филаггрина выявлен только в группе с лёгким и средним течением atopического дерматита в 1,3 % случаев, а также в группе контроля – в 1,3 %;

- вариант нуклеотидной последовательности *R2447X* (*rs138726443*) в гене филаггрина определен только в группе с лёгким и средним течением atopического дерматита – в 1,3 % случаев;

- пациенты без вариантов нуклеотидной последовательности выявлены в группе контроля в 94,9 % случаев, в группе с лёгким и средним течением atopического дерматита – в 73,2 %, в группе с дерматозами и ксерозом – в 87,5 %, в группе с тяжёлым течением atopического дерматита – в 72,8 %;

- генотип *C/T* гена *IL4* и генотип *G/A* гена *TNF* в сочетании с вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* (*rs558269137*) в гене филаггрина преобладали у пациентов с atopическим дерматитом тяжёлой степени тяжести в 50 % ($OR = 1,739$; $p = 0,0329$; $p < 0,05$) и 33 % ($OR = 2,574$; $p = 0,0012$; $p < 0,05$) соответственно. Носительство аллеля «*T*» и «*A*» является фактором риска тяжелого течения atopического дерматита.

2. У пациентов с atopическим дерматитом без вульгарного ихтиоза толщина дермы и субэпидермальной гиперэхогенной полосы в локтевом сгибе выше, а эхоплотность дермы и субэпидермальной гипоехогенной полосы ниже, чем при сочетании atopического дерматита и вульгарного ихтиоза ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции при atopическом

дерматите без вульгарного ихтиоза и позволяет отдифференцировать эти состояния даже при наличии зуда. Утолщение эпидермиса в 1,3 раза и в 2 раза субэпидермальной гипозоженной полосы, по сравнению с пациентами с лёгкой и средней степенью тяжести, характерно для тяжёлой степени тяжести atopического дерматита.

3. Исследование морфофункциональных параметров кожи у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов дерматозов показало, что толщина эпидермиса у детей в 2 раза больше, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза. Вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина приводит к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации atopического дерматита, но и условно здоровой кожи. Данные признаки можно расценивать как маркёр наличия варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с atopическим дерматитом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления фактора риска тяжелого течения атопического дерматита с целью разработки персонализированного медицинского подхода к пациентам с атопическим дерматитом и дальнейшей возможности объективного контроля заболевания рекомендовано определение вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина и генов цитокинов (гена *IL4* и гена *TNF*), а также проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи с обязательной оценкой толщины эпидермиса и субэпидермальной гипэхогенной полосы внутренней поверхности локтевого сгиба и спины.

2. В целях повышения качества дифференциальной диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза рекомендовано проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи с обязательной оценкой толщины субэпидермальной гипэхогенной полосы и эхогенности дермы, что позволит различить эти состояния даже при наличии зуда и назначить соответствующее лечение.

3. Рекомендовано проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи вне очагов дерматоза с целью оценки толщины эпидермиса, утолщение которого у детей больше в 2 раза, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза, можно расценивать как маркёр наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом и основание для персонализированного подбора терапии с учётом наличия у пациента наследственно обусловленного дефекта кожного барьера.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безуглый, А. П. Возможности высокочастотной ультразвуковой визуализации кожи в оценке возрастных и патологических изменений кожи, контроле эффективности терапии дерматозов и инволюционных процессов в дерме : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни» : автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Безуглый Артур Петрович ; Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. – Донецк, 2021. – 46 с. – Библиогр.: с. 37– 45. – место защиты: Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. – Текст : непосредственный.
2. Безуглый, А. П. Высокочастотное ультразвуковое исследование маркеров старения кожи / А. П. Безуглый, Р. Н. Волошин, П. А. Белков // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2020. – № 1 (27). – С. 72–85.
3. Безуглый, А. П. Сравнительное исследование кожи у больных псориазом методами высокочастотной ультразвуковой визуализации и гистоморфометрии / А. П. Безуглый, Т. В. Проценко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2021. – № 1 (31). – С. 6–11.
4. Варламов, Е. Е. Взаимосвязь атопического дерматита с неаллергическими заболеваниями / Е. Е. Варламов, А. Н. Пампура // Журнал: Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – № 18 (3). – С. 345–353.
5. Зайнуллина, О. Н. Современные методы оценки состояния кожи при атопическом дерматите у детей / О. Н. Зайнуллина, З. Р. Хисматуллина, Д. В. Печкуров // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – № 4 (51). – С. 4–9.
6. Карамова, А. Э. Оценка степени тяжести атопического дерматита – стандартизированные индексы тяжести SCORAD и EASI / А. Э. Карамова, В. В. Чикин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – № 98 (3). – С. 53–60.

7. Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом / Е. Е. Варламов, М. К. Тагирова, Е. Г. Комова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 87–91.
8. Макаренко, Л. А. Неинвазивная диагностика в дерматологии / Л. А. Макаренко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 2. – С. 40.
9. Мутации в гене филаггрина и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 12 (3). – С. 58–62.
10. Наследственность и атопический дерматит / Ю. В. Максимова, Е. В. Свечникова, В. Н. Максимов, С. Г. Лыкова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – С. 62.
11. Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба / Н. Н. Мурашкин, Л. А. Опрятин, Р. В. Епишев [et al.] // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Vol. 20 (5). – Р. 390–395.
12. 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. – Vol. 98 (3). – Р. 53–60.
13. Практические вопросы применения эмоленов в ведении пациентов с ксерозом кожи: резолюция совета экспертов России, Казахстана и республики Беларусь / Л. С. Круглова, А. Н. Львов, Е. Р. Аравийская [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 4. – С. 103–115.
14. Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей / С. И. Макарова, Д. В. Митрофанов, Е. Г. Комова [et al.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – № 41 (3). – С. 58–63.
15. Свечникова, Е. В. Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей : специальность 14.01.10 «Кожные и венерические болезни : автореферат на соискание ученой степени

доктора медицинских наук / Свечникова Елена Владимировна ; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2016. – 42 с. – Библиогр.: с. 40–42. – Место защиты: Новосибирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

16. Сергеева, И. Г. Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи в практике дерматовенеролога : монография. / И. Г. Сергеева, Д. А. Микаилова, Е. Д. Сорокина ; под общ. ред. И. Г. Сергеевой. – Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2020. – 266 с.

17. Тамразова, О. Б. Ксероз кожи: симптом, синдром или болезнь / О. Б. Тамразова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 193–202.

18. Тамразова, О. Б. Синдром сухой кожи / О. Б. Тамразова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 3. – С. 25–31.

19. ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России. Клинические рекомендации российского общества дерматовенерологов и косметологов, размещённые в рубрикаторе Минздрава России. Атопический дерматит, 2021. – URL: www.cnikvi.ru. – Текст : электронный.

20. Федорцов, О. Е. Новые подходы к диагностике атопического дерматита у детей / О. Е. Федорцов, О. Н. Мочульская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 3. – С. 99–104.

21. A phase 2 randomized trial of apremilast in patients with atopic dermatitis / E. L. Simpson, S. Imafuku, Y. Poulin [et al.] // J Invest Dermatol. – 2019. – Vol. 139. – P. 1063–1072.

22. Al-Nuaimi. Y. Skin health in older age / Y. Al-Nuaimi, M. J. Sherratt, C. E. Griffiths // Maturitas. – 2014. – Vol. 79 (3). – P. 256–264.

23. Armengot-Carbo, M. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development / M. Armengot-Carbo, A. Hernandez-Martin, A. Torrelo // Actas Dermosifiliogr. – 2015. – Vol. 106 (2). – P. 86–95.

24. Artificial Intelligence in Multiphoton Tomography: Atopic Dermatitis Diagnosis / P. Guimaraes, A. Batista, M. Zieger [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 7968.
25. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L. A. Beck, T. Bieber [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 1.
26. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnowicki, H. He, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143 (1). – P. 1–11.
27. Atopic Dermatitis. New Developments / A. Kusari, A. M. Han, D. Schairer, L. F. Eichenfield // *Dermatol Clin*. – 2019. – Vol. 37 (1). – P. 11–20.
28. Barrier disruption, dehydration and inflammation: Investigation of the vicious circle underlying dry skin / C. Bize, E. Le Gélébart, A. Moga [et al.] // *Int. J. Cosmet. Sci*. – 2021. – Vol. 43. – P. 729–737.
29. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab / P. M. Brunner, A. B. Pavel, S. Khattri [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143 (1). – P. 142–154.
30. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis / T. Nakahara, M. Kido-Nakahara, G. Tsuji, M. Furue // *Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 48 (2). – P. 130–139.
31. Bhatta, A. K. Application of high frequency ultrasound in dermatology / A. K. Bhatta, U. Keyal, Y. Liu // *Discov Med*. – 2018. – Vol. 26 (145). – P. 237–242.
32. Bieber, T. (2019), Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis / T. Bieber // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2019. – Vol. 17. – P. 1150–1162.
33. Biological treatments for pediatric Netherton syndrome / M. Pontone, M. Giovannini, C. Filippeschi [at al.] // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1074243.
34. Biomarkers in atopic dermatitis / D. Bakker, M. de Bruin-Weller, J. Drylewicz [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2023. – Vol. 151 (5). – P. 1163–1168.
35. Buhl, T. Everything is connected in atopic dermatitis / T. Buhl // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2022. – Vol. 20 (5). – P. 565–566.

36. Bussmann, C. Genetics of atopic dermatitis / // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2011. – Vol. 9. – P. 670–676.
37. Cabanillas, B. Atopic dermatitis and filaggrin / B. Cabanillas, N. Navak // Current Opinion in Immunology. – 2016. – Vol. 42. – P. 1–8.
38. Cabanillas, B. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine / B. Cabanillas, A. C. Brehler, N. Novak // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 17 (4). – P. 309–315.
39. Cepelak, I. Filaggrin and atopic march / I. Cepelak, S. Doding, I. Pavic // Biochem Med (Zagreb). – 2019. – Vol. 29 (2). – P. 020501.
40. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics / A. R. Mulick, V. Allen, H. C. Williams [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8 (9). – P. e023097.
41. Clinical and confocal evaluation of avenanthramides-based daily cleansing and emollient cream in pediatric population affected by atopic dermatitis and xerosis / L. Diluvio, A. Dattola, M. V. Cannizzaro [et al.] // G Ital Dermatol Venerol. – 2019. – Vol. 154 (1). – P. 32–36.
42. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? / T. Bieber, A. M. D'Erme, C. A. Akdis [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 139 (4S). – P. S58–S64.
43. Comparison between high-frequency ultrasonography (Dermascan C, version 3) and histopathology in atopic dermatitis / A. Polańska, A. Dańczak-Pazdrowska, W. Silny [et al.] // Skin Res Technol. – 2013. – Vol. 19. – P. 432–437.
44. COVID-19 and dermatological personal protective equipment considerations / T. S. Dowdle, M. Thompson, M. Alkul [et al.] // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2021. – Vol. 34 (4). – P. 469–472.
45. Current applications of high-frequency ultrasonography in dermatology / A. Polanska, A. Danczak-Pazdrowska, M. Jatowska [et al.] // Advances in Dermatology and Allergology. – 2017. – Vol. 34 (6). – P. 535–542.

46. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts / M. Imboden, A. Nieters, A. J. Bircher [et al.] // *Clin Mol Allergy*. – 2006. – Vol. 4. – P. 9.
47. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression / M. D. Howell, B. E. Kim, P. Gag, A. V. Grrant [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 124 (3 Suppl 2). – P. R7–R12.
48. Czajkowska, J. Computer Aided Diagnosis of Atopic Dermatitis / J. Czajkowska, S. Korzekwa, E. Pietka // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 2020. – Vol. 79. – P. 101676.
49. Danby, Simon G. Biological Variation in Skin Barrier Functional: From A (Atopic Dermatitis) to X (Xerosis). Agner T (ed): *Skin Barrier Function. Curr Probl Dermatol* / Simon G. Danby // Basel, Karger. – 2016. – Vol. 49. – P. 47–60.
50. Dermatologic conditions in Down syndrome / C. Ryan, K. Vellody, L. Belazarian, J. F. Rork // *Pediatr Dermatol*. – 2021. – Vol. 38. Suppl 2. – P. 49–57.
51. Dermatological Manifestations in Patients With Chronic Kidney Disease: A Review / D. A. Escamilla, A. Lakhani, S. Antony [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16 (1). – P. e52253.
52. Diagnosis and treatment of xerosis cutis-a position paper / M. Augustin, D. Wilsmann-Theis, A. Körber // *Journal of the German of Dermatology*. – 2019. – Vol. 17, Suppl 7. – P. 3–33.
53. Diet and Skin Barrier: The Role of Dietary Interventions on Skin Barrier Function / M. A. Parke, A. Perez-Sanchez, D. H. Zamil, R. Katta // *Dermatol Pract Concept*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. e2021132.
54. Dorf, I. L. Ichthyosis vulgaris / I. L. Dorf, M. Sommerlund, U. Koppelhus // *Ugeskr Laeger*. – 2020. – Vol. 182 (17). – P. V10190611.
55. Drislane, C. The Role of Fillaggrin in Atopic Dermatitis and Allergic Disease / C. Drislane, A. D. Irvine // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2020. – Vol. 124 (1). – P. 36–43.
56. 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 / D. Thaci, E. L. Simpson, L. A. Beck [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 40–52.

57. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis / E. G. Kang, P. K. Narayana, I. J. Pouliquen [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – P. 950–953.

58. English version of guidelines for the management of asteatosis 2021 in Japan / H. Saeki, Y. Tsunemi, S. Arai [et al.] // *J Dermatol*. – 2022. – Vol. 49 (3). – P. e77–e99.

59. Evidence of Skin Barrier Damage by Cyclic Siloxanes (Silicones) – Using Digital Holographic Microscopy / K. Mojsiewicz-Pienkowska, E. Stachowska, D. Krenczkowska [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020. – Vol. 21. – P. 6375.

60. Exacerbation of ichthyosis vulgaris phenotype by co-inheritance of STS and FLG mutations in a Chinese family with ichthyosis: a case report / X. Wang, L. Tan, N. Shen [et al.] // *BMC Med Genet*. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 120.

61. Facial skin mapping: from single point bio-instrumental evaluation to continuous visualization of skin hydration, barrier function, skin surface pH, and sebum in different ethnic skin types / R. Voegeli, J. Gierschendorf, B. Summers, A. V. Rawlings // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2019. – Vol. 41. – P. 411–424.

62. Filaggrin expression via immunohistochemistry in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / K. Vanderleek, C. E. Orr, N. Parvinnejad [et al.] // *J Cutan Pathol*. – 2021. – Vol. 48 (7). – P 877–883.

63. Filaggrin gene polymorphisms in Iranian ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis patients / B. Hassani, A. Isaian, M. Shariat [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2018. – Vol. 57. – P. 1485–1491.

64. Filaggrin los-of-function mutations, atopic dermatitis and risk of actinic keratosis: results from two cross-sectional studies / Y. M. F. Andersen, A. Egeberg, E. Balslev [et al.] // *Journal of The European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2017. – Vol. 31 (6). – P. 1038–1043.

65. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis / M. Ota, T. Sasaki, T. Ebihara [et al.] // *J Dermatol.* – 2021. – Vol. 48. – P. 1688–1699.
66. Fluhr, J. W. Noninvasive measures in atopic dermatitis / J. W. Fluhr, T. Zuberbier, R. Darlenski // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 18 (5). – P. 417–424.
67. Fuxench, Zelma C. Chiesa Atopic Dermatitis: Disease Background and Risk Factors / Zelma C. Chiesa Fuxench // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2017. – Vol. 1027. – P. 11–19.
68. Genetic and Epigenetik Aspects of Atopic Dermatitis / B. Nedoszytko, E. Reszka, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 6484.
69. Genome-wide association study identifies TNFSF15 associated with childhood asthma / K. W. Kim, D. Y. Kim, D. Yoon [et al.] // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77 (1). – P. 218–229.
70. Harb, H. Mechanisms of Dupilumab / H. Harb, T. A. Chatila // *Clin Exp Allergy.* – 2020. – Vol. 50. – P. 5–14.
71. High-frequency ultrasound as a scientific tool for skin imaging analysis / M. M. Vergilio, S. A. Monteiro e Silva, R. M. Jales, G. R. Leonardi // *Exp Dermatol.* – 2021. – Vol. 30. – P. 897–910.
72. High-frequency ultrasound in clinical dermatology: a review / J. Levy, D. L. Barrett, N. Harris [et al.] // *Ultrasound J.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 24.
73. Hooper, J. K. The Discovery and Function of Filaggrin / J. K. Hooper, L. L. Eggink // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (3). – P. 1455.
74. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis / F. M. S. Badloe, S. De Vriese, K. Coolens [et al.] // *Clin Transl Allergy.* – 2020. – Vol. 10. – P. 34.
75. Improve the dupilumab therapy evaluation with dermoscopy and high-frequency ultrasound in moderate-to-severe atopic dermatitis / Z. Liu, Z. Niu, D. Zhang [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2023. – Vol. 29 (1). – P. e13260.

76. Ishitsuka, Y. Loricrin: Past, Present, and Future / Y. Ishitsuka, D. R. Roop // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 2271.
77. J. P. Thyssen It Remains Unknown Whether Filaggrin Gene Mutations Evolved to Increase Cutaneous Synthesis of Vitamin D / J. P. Thyssen, P. M. Elias // *Genome Biology and Evolution.* – 2017. – Vol. 9, Iss. 4. – P. 900–901.
78. Johnson, K. M. Diagnosis and management of atopic dermatitis / K. M. Johnson, B. M. Will, D. W. Johnson // *JAAPA.* – 2021. – Vol. 34 (7). – P. 32–36.
79. Kasemsarn, P. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases / // P. Kasemsarn, J. Bosco, R. L. Nixon // *Curr Probl Dermatol.* – 2016. – Vol. 49. – P. 135–143.
80. Kazuya, Ooi Onset Mechanism and Pharmaceutical Management of Dry Skin / Ooi Kazuya // *Review Biol. Pharm. Bull.* – 2021. – Vol. 44 (8). – P. 1037–1043.
81. Kazuya, Ooi Protection of the Skin Barrier Function in Inflammatory Disease / Ooi Kazuya // *Yakugaku zasshi.* – 2019. – Vol. 139. – P. 1553–1556.
82. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B. E. Kim, D. Y. M. Leung // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 84–92.
83. Kim, Y. Skin barrier dysfunction and filaggrin / Y. Kim, K.-M. Lim // *Arch Pharm Res.* – 2021. – Vol. 44 (1). – P. 36–48.
84. Kye, S. Hyperspectral imaging-based erythema classification in atopic dermatitis / S. Kye, L. Onseok // *Skin Res Technol.* – 2024. – № 30. – P. e13631.
85. Langan, S. M. Atopic dermatitis / S. M. Langan, A. D. Irvine, S. Weidinger // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396 (10247). – P 345–360.
86. Lee, A. Y. Molecular Mechanism of Epidermal Barrier Dysfunction as Primary Abnormalities / A. Y. Lee // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1194.
87. Li, Shan Lipidomic analysis of epidermal lipids: a tool to predict progression of inflammatory skin disease in humans / S. Li, G. Ganguli-Indra, A. K. Indra // *Expert Rev Proteomics.* – 2016. – Vol. (5). – P. 451–456.

88. Litman, T. Personalized medicine-concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases / T. Litman // *APMIS*. – 2019. – Vol. 127 (5). – P. 386–424.
89. 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.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 2287–2303.
90. LPA Induces Keratinocyte Differentiation and Promotes Skin Barrier Function through the LPAR1/LPAR5-RHO-ROCK-SRF Axis / A. Sumitomo, R. Siriwach, D. Thumkeo [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2019. – Vol. 139. – P. 1010e1022.
91. Maternal Filaggrin Mutations Increase the Risk of Atopic Dermatitis in Children: An Effect Independent of Mutation Inheritance / J. Esparza-Gordillo, A. Matanovic, I. Marenholz // *PLoS Genet*. – 2015. – Vol. 11 (3). – P. e1005076.
92. Molecular characterization of xerosis cutis: A systematic review / R. Amin, A. Lechner, A. Vogt [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16 (12). – P. e0261253.
93. Monitoring of therapy in atopic dermatitis – observations with the use of high-frequency ultrasonography / A. Polańska, W. Silny, D. Jenerowicz [et al.] // *Skin Res Technol*. – 2015. – Vol. 21. – P. 35–40.
94. New Developments in Biomarkers for Atopic Dermatitis / L. J. Thijs, W. van Seggelen, C. Bruijnzeel-Koomen [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2015. – Vol. 4. – P. 479–487.
95. Parker, J. Moisturisers for the treatment of foot xerosis: a systematic review / J. Parker, R. Scharfbillig, S. Jones // *J Foot Ankle Res*. – 2017. – Vol. 10. – P. 9.
96. Patient who feel more accountable are more adherent: A clinical study in patients with xerosis / M. K. Cook, K. A. Kelly, P. O. Perche [et al.] // *J Am Acad Dermol*. – 2022. – Vol. 27. – P. 481–483.
97. Personal protective equipment – related occupational dermatoses during COVID-19 among health care workers: A worldwide systematic review /

B. M. H. Keng, W. H. Gan, Y. C. Tam, C. C. Oh // *JAAD Int.* – 2021. – Vol. 5. – P. 85–95.

98. Peters, N. Atopic dermatitis / N. Peters, A. T. Peters // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – Vol. 40. – P. 433–436.

99. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood / E. Seo, J. Yoon, S. Jung [et al.] // *J Dermatol.* – 2019. – Vol. 46. – P. 117–123.

100. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor α chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population / B. Beghe, S. Barton, S. Rorke [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2003. – Vol. 33 (8). – P. 1111–1117.

101. Positionspapier : Diagnostik und Therapie der Xerosis cutis. Diagnostics and treatment of the xerosis cutis-a position paper / M. Augustin, D. Wilsmann-Theis, A. Körber // *J. Dtsch Dermatol Ges.* – 2018. – Vol. 16, Suppl. 4. – P. 3–35.

102. Potential of high-frequency ultrasonography in the management of atopic dermatitis / M. Sabav, A. Nicoleta Boca, R. F. Ilies, A. Tataru // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2019. – Vol. 17. – P. 1073–1077.

103. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population / M. Augustin, N. Kirsten, A. Körber [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – P. 147–150.

104. Pyrrolidone carboxylic acid levels or caspase-14 expression in the corneocytes of lesional skin correlates with clinical severity, skin barrier functional and lesional inflammation in atopic dermatitis / J. Minyoung, C. Jaewoong, L. Seon-Ah [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2014. – Vol. 76 (3). – P. 231–239.

105. Renert-Yuval, Y. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines / Y. Renert-Yuval, E. Guttman-Yassky // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 124 (1). – P. 28–35.

106. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis / V. Moosbrugger-Martinz, C. Leprince, M. C. Méchin [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (10). – P. 5318.

107. Riethmuller, C. Assessing the skin barrier via corneocyte morphometry / C. Riethmuller // *Experimental Dermatology*. – 2018. – Vol. 27 (8). – P. 923–930.
108. Sacotte, R. Epidemiology of adult atopic dermatitis / R. Sacotte, J. I. Silverberg. // *Clin Dermatol*. – 2018. – Vol. 36 (5). – P. 595–605.
109. Seemingly healthy skin in atopic dermatitis: observations with the use of high-frequency ultrasonography, preliminary study / A. Dańczak-Pazdrowska, A. Polańska, W. Silny [et al.] // *Skin Research and Technology*. – 2012. – Vol. 18. – P. 162–167.
110. Sheehan, K. Evaluating and reducing xerosis in competitive swimmers an in vitro study and randomized controlled clinical trial / K. Sheehan, D. Sheehan, M. M. Noland // *J Dermatolog Treat*. – 2021. – Vol. 32 (2). – P. 215–219.
111. Skin tape sampling technique identifies proinflammatory cytokines in atopic dermatitis skin / T. Lyubchenko, H. K. Collins, E. Goleva, D. Y. M. Leung // *American College of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2021. – Vol. 126 (1). – P. 46–53.
112. Smeden, van Jeroen Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients / Jeroen van Smeden, Joke A. Bouwstra // *Curr Probl Dermatol*. – 2016. – Vol. 49. – P. 8–26.
113. Sroka-Tomaszewska, J. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis / J. Sroka-Tomaszewska, M. Trzeciak // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (8). – P. 4130.
114. Subepidermal Low-Echogenic Band-Its Utility in Clinical Practice / A. C. Nicolescu, S. Ionescu, I. Ancuta [et al.] // *A Systematic Review*. – 2023. – Vol. 13 (5). – P. 970.
115. Suihko, C. Fluorescent fibre-optic confocal characterization of in vivo epidermal changes in atopic eczema / C. Suihko, J. Serup // *Skin Res Technol*. – 2019. – Vol. 00. – P. 1–8.

116. Summary of single nucleotide polymorphisms in filaggrin associated with atopic dermatitis / R. Pandya, M. Baghchechi, S. Langan [et al.] // JEADV Clin Pract, 2023. – P. 1–12.
117. Sy Goh, M. Management of atopic dermatitis: a narrative review / M. Sy Goh, J. Sw Yun, J. C. Su // Med J Aust. – 2022. – Vol. 216 (11). – P. 587–593.
118. The association between water hardness and xerosis – Results from the Danish Blood Donor Study / Mattias A. S. Henning, Kristina. S. Ibler, Henrik Ullum [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (6). – P. e0252462.
119. The Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis / I. Angelova-Fischer, A. Bauer, U. C. Hipler // British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol. 153 (4). – P. 767–773.
120. Thyssen, J. P. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease / J. P. Thyssen, E. Godoy-Gijon, P. M. Elias // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 168 (6). – P. 1155–1166.
121. TNF-alpha single nucleotide polymorphisms in atopic dermatitis / N. Behniafard, M. Gharagozlou, E. Farhadi [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2012. – Vol. 23 (4). – P. 163–165.
122. Tokura, Y. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype / Y. Tokura, S. Hayano // Allergol Int. – 2022. – Vol. 71 (1). – P. 14–24.
123. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E. L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 2335–2348.
124. Ultra-High Frequency UltraSound (UHFUS) Assessment of Barrier Function in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis during Dupilumab Treatment / V. Dini, M. Iannone, A. Michelucci [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13 (17). – P. 2721.
125. Ultrasonography patterns of atopic dermatitis in children / E. Sorokina, D. Mikailova, J. Krakhaleva [et al.] // Skin Res Technol. – 2020. – Vol. 00. – P. 1-7.

126. Update on atopic dermatitis / T. Torres, E. O. Ferreira, M. Gonçalo [et al.] // *Acta Med Port.* – 2019. – Vol. 32 (9). – P. 606–613.
127. Valejo Coelho, M. M. The dark side of the light: Phototherapy adverse effects / M. M. Valejo Coelho, M. Apetato // *Clin Dermatol.* – 2016. – Vol. 34 (5). – P. 556–562.
128. Van Smeden, J. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients / J. Van Smeden, J. A. Bouwstra // *Curr Probl Dermatol.* – 2016. – Vol. 49. – P. 8–26.
129. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira. Using high-resolution ultrasound imaging to characterize dermal striae in human skin / Catia Pinto Carvalho, Jose Francisco silva Costa-Junior, Flavia Fernandes Ferreira da silva [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2020. – Vol. 26. – P. 465–475.
130. Xerosis and pruritus as major EGFR – associated adverse events / J. M. K. Clabbers, C. B. Boers-Doets, H. Gelderblom [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 513–521.
131. Xerosis is Associated with Atopic Dermatitis, Hand Eczema and Contact Sensitization Independent of Filaggrin Gene Mutations / J. P. Thyssen, J. D. Johansen, C. Zachariae // *Acta Dermato-Venerologica.* – 2013. – Vol. 93 (4). – P. 406–410.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 38
2. Рисунок 2 – Кожа пациентки К., 42 года с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при atopическом дерматите. С. 39
3. Рисунок 3 – Кожа пациентки Л., 30 лет с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе и atopическом дерматите. . . . С. 40
4. Рисунок 4 – Кожа пациентки Г., 10 лет с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе и atopическом дерматите. . . . С. 41
5. Рисунок 5 – Кожа пациента Н., 58 лет с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе. С. 41
6. Рисунок 6 – Ультразвуковая картина кожи бедра здорового человека. С. 43
7. Рисунок 7 – Сканограмма, клиническая фотография и схема места проведения ультразвукового сканирования пациента К., 9 лет. С. 45
8. Рисунок 8 – Пример графика амплификации ДНК при варианте нуклеотидной последовательности *2282del4* в гомозиготном носительстве, генотип *del/del*. С. 49
9. Рисунок 9 – Пример графика амплификации ДНК при варианте нуклеотидной последовательности *2282del4* в гетерозиготном носительстве, генотип *N/del*. С. 49
10. Рисунок 10 – Пример графика амплификации ДНК при отсутствии вариантов нуклеотидной последовательности *2282del4*, генотип *N/N*. С. 49
11. Рисунок 11 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе *C/C* гена *IL4*. С. 49

12. Рисунок 12 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе С/Т гена *IL4*. С. 50
13. Рисунок 13 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе Т/Т гена *IL4*. С. 50
14. Рисунок 14 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе G/G гена *TNF*. С. 50
15. Рисунок 15 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе G/A гена *TNF*. С. 50
16. Рисунок 16 – Пример графика амплификации ДНК при генотипе A/A гена *TNF*. С. 50
17. Рисунок 17 – Частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина в контрольной группе. С. 53
18. Рисунок 18 – Частота вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с дерматозами и ксерозом. С. 57
19. Рисунок 19 – Состояние кожи пациентки А. 2 лет с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина с проявлениями атопического дерматита и нейрофиброматоза, врождённого малого меланоцитарного невуса. С. 63
20. Рисунок 20 – Кожа пациента Н., 58 лет, с гомозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе с проявлениями характерными для почесухи и себорейного кератоза. С. 76
21. Рисунок 21 – Кожа пациента Л, 23 года, с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и себорейным кератозом – множественные мелкие гиперкератотические бляшки на фоне ксероза на боковых поверхностях туловища и спине, коричневого цвета, поверхность шершавая, при дерматоскопии видны мозговидные структуры. . . . С. 80
22. Рисунок 22 – Пациент К, 39 лет, с гетерозиготным вариантом

- нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и вульгарным ихтиозом – а) гиперлинеарность ладоней, б) трещины и шелушение на пальцах кистей и ладонях, в) и г) выраженная сухость и шелушение кожи голеней, корки. С. 82
23. Рисунок 23 – Члены семьи без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина, обратившиеся на прием по поводу дерматозов. С. 84
24. Рисунок 24 – Кожа пациента М. (№ 3 II), 12 лет с эксфолиациями в а) локтевых сгибах и б) подколенных ямках. С. 85
25. Рисунок 25 – Кожа пациентки Е. (№ 2 II), 31 год с незначительными эритемой и шелушением на кистях. С. 86
26. Рисунок 26 – Кожа пациента А. (№ 1 III), 3 лет с эритемой и папулезными высыпаниями на ладонях. С. 86
27. Рисунок 27 – Члены семьи с вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина и без вариантов нуклеотидной последовательности, обратившиеся на прием по поводу дерматозов. С. 88
28. Рисунок 28 – Кожа пациента Ч. (№ 1 III) в 11 лет. С. 89
29. Рисунок 29 а, б, в – Кожа пациента Ч. (№ 1 III) в 16 лет – ксероз, эксфолиации на коже а) голеней, б) лица, в) туловища. С. 90
30. Рисунок 30 а, б – Кожа бедра а) пациента Ч. (№ 2 III) (4 стадия ксероза по Клигману) и б) пациентки Е. (№ 2 I) – эритема, трещины, ксероз на кистях. С. 91
31. Рисунок 31 – а, б – Кожа пациента З. (№ 2) с вариантом нуклеотидной последовательности *R501X* в гене филаггрина, возраст 1,5 года – а) незначительная эритема щёк и лба, б) гиперлинеарность ладоней. С. 93
32. Рисунок 32 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности

- 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. Тэ = 86 мкм, Ts = 141 мкм, Тд = 1 039 мкм, Ээ = 95 у. е., Эs = 4 у. е., Эд = 5 у. е. . С. 97
33. Рисунок 33 – Пациентка Д. 11 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. Тэ = 191 мкм, Ts = 391 мкм, Тд = 1 383 мкм, Ээ = 64 у. е., Эs = 4 у. е., Эд = 5 у. е. . С. 97
34. Рисунок 34 – Пациентка Л. 15 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина: а) кожа локтевого сгиба, б) ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба. Тэ = 250 мкм, Ts = 230 мкм, Тд = 1 090 мкм, Ээ = 43 у. е., Эs = 2 у. е., Эд = 3 у. е. С. 98
35. Рисунок 35 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. Тэ = 86 мкм, Ts = 113 мкм, Тд = 793 мкм, Ээ = 89 у. е., Эs = 3 у. е., Эд = 22 у. е. . С. 100
36. Рисунок 36 – Пациент Ч. 13 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. Тэ = 156 мкм, Ts = 94 мкм, Тд = 1 000 мкм, Ээ = 112 у. е., Эs = 3 у. е., Эд = 15 у. е. . . С. 100
37. Рисунок 37 – Пациент Ч. 13 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа подколенной ямки; б) ультразвуковая картина кожи подколенной ямки. Тэ = 156 мкм, Ts = 94 мкм, Тд = 1 000 мкм, Ээ = 112 у. е., Эs = 3 у. е., Эд = 15 у. е. . . С. 101
38. Рисунок 38 – Пациент Т. 14 лет с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности

- 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. Тэ = 43 мкм, Ts = 0, Тд = 1348 мкм, Ээ = 121 у. е., Эs = 0, Эд = 2 у. е. С. 103
39. Рисунок 39 – Пациентка Ш. 4 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина): а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. Тэ = 66 мкм, Ts = 86 мкм, Тд = 1094 мкм, Ээ = 140 у. е., Эs = 3 у. е., Эд = 12 у. е. С. 104
40. Рисунок 40 – Пациентка Л. 15 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина: а) кожа щеки; б) ультразвуковая картина кожи щеки. Тэ = 78 мкм, Ts = 43 мкм, Тд = 1633 мкм, Ээ = 115 у. е., Эs = 5 у. е., Эд = 21 у. е. С. 104
41. Рисунок 41 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки К. 9 лет с атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина. С. 107
42. Рисунок 42 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки Б. 31 лет с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина. ... С. 107
43. Рисунок 43 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациентки Д. 11 лет с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом с гетерозиготным вариантом нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филаггрина. ... С. 108
44. Рисунок 44 – Ультразвуковая картина кожи локтевого сгиба (а) и подколенной ямки (б) у пациента Ч. 26 лет с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. С. 109
45. Рисунок 45 – Ультразвуковая картина кожи пациентки Д., 12 лет, гетерозиготы по варианту нуклеотидной последовательности

- 2282del4 в гене филагтрина в локтевом сгибе и подколенной ямке до начала терапии. С. 113
46. Рисунок 46 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 3 недели от начала терапии. С. 114
47. Рисунок 47 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 8 недель от начала терапии. С. 115
48. Рисунок 48 – Ультразвуковая картина кожи а) локтевого сгиба и б) подколенной ямки пациентки Д., 12 лет, через 14 недель терапии. С. 115
49. Рисунок 49 – Пациентка Д., 2,5 года с атопическим дерматитом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 150 мкм, Ээ = 100 усл. ед. С. 118
50. Рисунок 50 – Пациентка Г., 10 лет с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 250 мкм, Ээ = 115 усл. ед. С. 118
51. Рисунок 51 – Пациент Ч., 13 лет с атопическим дерматитом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 152 мкм, Ээ = 117 усл. ед. С. 119
52. Рисунок 52 – Пациентка Л., 14 лет с атопическим дерматитом и псориазом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 121 мкм, Ээ = 76 усл. ед. С. 119
53. Рисунок 53 – Пациент Н., 58 лет с вульгарным ихтиозом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности

- 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 160 мкм, Ээ = 101 усл. ед. С. 120
54. Рисунок 54 – Пациент Б., 37 лет с вульгарным ихтиозом (гомозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 130 мкм, Ээ = 100 усл. ед. С. 120
55. Рисунок 55 – Пациентка Л., 30 лет с атопическим дерматитом в сочетании с вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 150 мкм, Ээ = 70 усл. ед. С. 121
56. Рисунок 56 – Пациент К., 39 лет с вульгарным ихтиозом (гетерозигота по варианту нуклеотидной последовательности 2282del4 в гене филагтрина): а) кожа спины; б) ультразвуковая картина кожи спины. Тэ = 80 мкм, Ээ = 104 усл. ед. С. 121
57. Рисунок 57 – Характеристика высокочастотных ультразвуковых биомаркеров. С. 122
58. Таблица 1 – Параметры кожи, оцениваемые на сонограмме при проведении ВЧ УЗ. С. 44
59. Таблица 2 – Показатели толщины эпидермиса и дермы здоровой кожи детей в типичных местах локализации атопического дерматита. С. 44
60. Таблица 3 – Показатели толщины эпидермиса и дермы здоровой кожи у женщин и мужчин в типичных местах локализации атопического дерматита. С. 45
61. Таблица 4 – Характеристика определяемых вариантов нуклеотидной последовательности генов. С. 46
62. Таблица 5 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина в

	контрольной группе наблюдений, $n = 78$	C. 54
63.	Таблица 6 – Дерматозы у пациентов с ксерозом, обратившихся на прием к дерматологу.	C. 55
64.	Таблица 7 – Варианты нуклеотидной последовательности генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с ксерозом, $n = 333$	C. 58
65.	Таблица 8 – Дерматозы у пациентов с сухостью кожи в зависимости от наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина <i>2282del4</i>	C. 60
66.	Таблица 9 – Полиморфизмы генов цитокинов у пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина.	C. 64
67.	Таблица 10 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина <i>2282del4</i> у пациентов с псориазом, $n = 30$	C. 65
68.	Таблица 11 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом, $n = 157$	C. 66
69.	Таблица 12 – Полиморфизмы генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов без атопического дерматита, $n = 176$	C. 67
70.	Таблица 13 – Варианты нуклеотидной последовательности генов цитокинов в сочетании с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с тяжелым, резистентным к терапии атопическим дерматитом, $n = 11$	C. 68
71.	Таблица 14 – Генетический статус пациентов с дерматозами по вариантам нуклеотидной последовательности генов филаггрина и цитокинов в сравнении с контрольной группой, $n = 422$	C. 69
72.	Таблица 15 – Варианты нуклеотидной последовательности генов	

	цитокинов в различных клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$	С. 70
73.	Таблица 16 – Частота аллеля <i>T</i> гена <i>IL4</i> и аллеля <i>A</i> гена <i>TNF</i> в трёх клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$	С. 71
74.	Таблица 17 – Частота минорного аллеля <i>T</i> гена <i>IL4</i> и аллеля <i>A</i> гена <i>TNF</i> при вариантах нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина в трёх клинических подгруппах и группе контроля, $n = 422$	С. 72
75.	Таблица 18 – Характеристика групп пациентов по вариантам нуклеотидной последовательности в гене филаггрина <i>2282del4</i>	С. 73
76.	Таблица 19 – Клиническая характеристика пациентов гомозигот по варианту нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина.	С. 74
77.	Таблица 20 – Клиническая характеристика пациентов гетерозигот по варианту нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина.	С. 77
78.	Таблица 21 – Индекс <i>SCORAD</i> у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от наличия или отсутствия вариантов нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина и вульгарного ихтиоза.	С. 83
79.	Таблица 22 – Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 1.	С. 87
80.	Таблица 23 – Генетические и клинические характеристики пациентов семьи № 2.	С. 91
81.	Таблица 24 – Генетические и клинические характеристики пациентов с вариантом нуклеотидной последовательности <i>R501X</i> в гене филаггрина.	С. 94
82.	Таблица 25 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с atopическим дерматитом, $n = 153$. .	С. 96
83.	Таблица 26 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи	

	подколенных ямок у пациентов с atopическим дерматитом, $n = 153$	С. 99
84.	Таблица 27 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи щеки у пациентов с atopическим дерматитом, $n = 153$	С. 102
85.	Таблица 28 – Ультразвуковые характеристики состояния кожи локтевых сгибов у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.	С. 105
86.	Таблица 29 – Ультразвуковые характеристики состояния кожи подколенных ямок у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.	С. 106
87.	Таблица 30 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи локтевых сгибов у пациентов с atopическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. . .	С. 110
88.	Таблица 31 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи подколенных сгибов у пациентов с atopическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. . .	С. 111
89.	Таблица 32 – Показатели ультразвуковой характеристики кожи щеки у пациентов с atopическим дерматитом без вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина.	С. 111
90.	Таблица 33 – Динамика изменений ультразвуковых показателей сканограмм кожи пациентки с atopическим дерматитом.	С. 113
91.	Таблица 34 – Ультразвуковые характеристики эпидермиса спины у детей с дерматозами и ксерозом при наличии вариантов нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина. . . .	С. 117
92.	Таблица 35 – Ультразвуковые характеристики эпидермиса спины у взрослых с дерматозами и ксерозом при наличии вариантов нуклеотидной последовательности <i>2282del4</i> в гене филаггрина. . . .	С. 117

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)
Пояснительная записка

В редакцию журнала «Клиническая
дерматология и венерология»

от зав. Группы молекулярной генетики
ИХБФМ СОРАН

к.б.н. Ворониной Е.Н.

Пояснительная записка.

В течение 2019-2022г.г. сотрудники группы молекулярной генетики проводили работу по определению частот аллелей и генотипов полиморфных локусов следующих генов: FLG, IL4, IL13 TNFa для образцов ДНК, полученных от пациентов различных клинических групп по проекту «Ультразвуковое и морфологическое исследование кожи у пациентов с хроническими дерматозами на фоне терапии». Для выявления генотипов использовали тест-системы, разработанные в ИХБФМ СОРАН (Филипенко М.Л., Воронина Е.Н.) для проведения научно-исследовательских работ.

Работа проводилась в рамках сотрудничества ИХБФМ СОРАН с Институтом Медицины и Психологии им. Зельмана (НГУ). Определение генотипов выполнялось за счет средств группы молекулярной генетики ИХБФМ СОРАН.



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

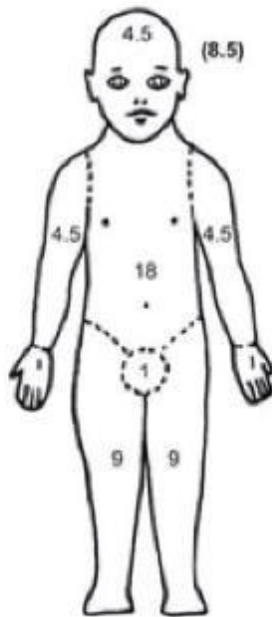
Индекс SCORAD

Индекс SCORAD

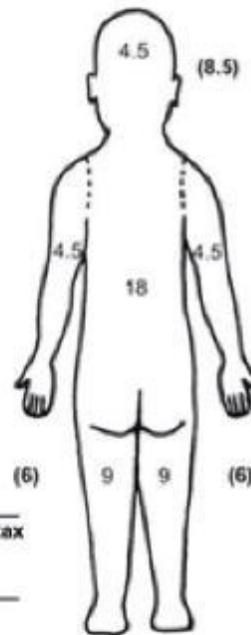
Европейская целевая группа
по атопическому дерматиту

Фамилия

Имя



значения в круглых скобках
используются для детей
младше двух лет



A: Распространенность

B: Выраженность

C: Субъективные симптомы
зуд + нарушение сна**A/5 + 7B/2 + C**

Критерии	Выраженность
Эритема	
Отек/папулы	
Мокнутие/корки	
Экскориации	
Лихенификация	
Сухость*	

*сухость оценивается на
непораженной коже

Метод оценки

Выраженность признака

(на репрезентативном
участке)

0 – отсутствие проявлений

1 – слабые проявления

2 – умеренные проявления

3 – тяжелые проявления

Визуально-аналоговая шкала
(показатели определяются
как среднее значение
за последние три дня/ночи)

Зуд (0 to 10)

0

Нарушение
сна (0 to 10)

10

Расчёт индекса SCORAD. Максимально возможный результат соответствует 103 баллам. В соответствии с принятыми клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов, легкая степень тяжести атопического дерматита коррелирует со значениями менее 25 баллов, средняя – от 25 до 50 баллов, а тяжелая – более 50 баллов, что согласуется с данными, указанными в меморандуме ETFAD/EADV, опубликованном в 2020 г. [12].

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Расчёт индекса PASI

Расчёт индекса PASI. Индекс распространенности и тяжести псориаза *PASI* (*Psoriasis Area and Severity Index*) является основным инструментом для определения тяжести течения псориаза. Использование данного индекса позволяет объективно оценить эффективность проводимой терапии и в идеале должен быть подсчитан до, во время и после окончания курса терапии. Индекс *PASI* представлен целым числом от 0 (отсутствие болезни) до 72 (самое тяжелое течение) и отражает площадь поражения с учетом интенсивности проявлений клинических признаков, таких как эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации. Есть несколько модификаций подсчета индекса *PASI*, однако по данным многих авторов шкалу, которая учитывает 3 вышеуказанных клинических признака, принято считать классической.

Подсчет: Для определения индекса *PASI* тело пациента условно разделяется на четыре области (ноги – 40 % от общей поверхности кожи человека, туловище (грудь, живот, спина) – 30 % поверхности кожи, руки – 20 % и голова – 10 %). Каждая из этих 4-х областей оценивается отдельно – от 0 до 6 баллов в зависимости от степени поражения. Далее для каждой области оцениваем интенсивность каждого из 3-х клинических признаков – эритема, интенсивность шелушения и инфильтрации. Интенсивность оценивается от 0 (отсутствие признака) до 4 (максимальная степень проявления). После этого для каждой области определяем свой индекс по формуле: **(эритема + шелушение + инфильтрация) * степень поражения * весовой коэффициент области**. Весовой коэффициент области соответствует площади поверхности кожи: 0.4 – ноги, 0.3 – туловище, 0.2 – руки, 0.1 – голова. После подсчета индекса для каждой из 4-х областей суммируем полученные показатели и получаем общий суммарный индекс *PASI*. Значения *PASI* от 0 (нет кожных проявлений болезни) до 10 баллов, расцениваются как легкое течение заболевания; до 20-30 баллов –

средняя тяжесть процесса; от 30 баллов до 72 (максимально выраженные кожные проявления) – тяжелое течение псориаза.