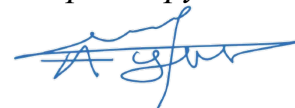


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи



Аун Рами Юсефович

**Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми
формами атопического дерматита у детей с применением
лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Баткаев Эдгем Абдулахатович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Определение атопического дерматита и эпидемиология заболевания	16
1.2. Классификация атопического дерматита	17
1.3. Клиническая картина атопического дерматита	19
1.4. Современные взгляды на этиопатогенез АД.....	22
1.5. Современные возможности и проблемы терапии атопического дерматита	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика пациентов.....	47
2.2. Методы физикального обследования.....	47
2.3. Методы лабораторных исследований	49
2.3.1. Общеклинические лабораторные исследования.....	49
2.3.2. Иммуноферментный анализ.....	49
2.4. Методика лечения больных атопическим дерматитом.....	50
2.5. Методы статистической обработки данных.....	50
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	52
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	63
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ДУПИЛУМАБА И ЦИКЛОСПОРИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	80
5.1. Состояние адаптивного иммунитета у больных АД	80
5.2. Влияние дупилумаба и циклоспорина на систему цитокинов, молекул адгезии и уровень MIF у больных атопическим дерматитом	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102

ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время дерматозам с аллергическим генезом принадлежат лидирующие позиции среди всех заболеваний кожи (Русанова Т.С., 2018). К таким дерматозам в полной мере относится атопический дерматит (АД), характеризующийся широкой распространенностью, тяжелым перманентным течением, что определяет чрезвычайно важную медико-социальную проблему (Знаменская Л.К., 2020). Распространенность атопического дерматита среди детей составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8% (Gerner T., 2018; Strathie Page S., 2016). Нередко тяжелое многолетнее течение АД приводит к социальной дезадаптации и возникновению разнообразных психосоматических нарушений. У 35–50% детей с атопическим дерматитом, наблюдается атопический марш, заключающийся в развитии аллергического ринита, конъюнктивита, поллиноза и бронхиальной астмы (Мамедова С.М., 2019).

Согласно современным представлениям, АД является мультифакториальным дерматозом, в развитии которого принимают активное участие разнообразные экзогенные и эндогенные факторы (Балаболкин И.И., 2017). Считается, что одним из ключевых факторов в развитии АД является генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма на различные экзогенные и эндогенные факторы, выражающаяся усилением функциональных возможностей Th2 лимфоцитов и синтеза IgE антител. Часто наследственно обусловленные атопические IgE – опосредованные реакции появляются вследствие медленно формирующейся сенсibilизации к различным по происхождению факторам внешней среды (Олисова О.Ю., 2015). Не подлежит сомнению, что значительное влияние на характер иммунопатологических реакций, приводящих к возникновению АД оказывают различные пищевые продукты. Определенное значение в

формировании АД играют пищевые продукты и аллергены ингаляционного характера. Первично возникающие явления аллергии на пищевые ингредиенты многими авторами определяются как стартовая позиция (Ганиев А.Г., 2020), приводящая в дальнейшем вследствие схожести антигенных детерминант к развитию гиперчувствительности к разнообразным по происхождению аллергенам, включая пыльцевые, эпидермальные, бактериальные и грибковые (Nutten S., 2015; Zaleska M., 2017). Доказано, что клиническая симптоматика АД возникает на фоне нарушений микробиомы кожи с доминированием золотистого стафилококка, выступающего как суперантиген (Gong J.O., 2006). Немаловажным моментом в формировании АД являются снижение уровня местной реактивности кожи, защитных свойств эпидермального барьера, смещение рН кожи к нейтральным значениям, что усугубляет транскутанную сенсibilизацию (Титова Н.Д., 2020; Fujii M., 2020). Кроме того, определенное значение в развитие воспалительной реакции при атопическом дерматите придается повышенному синтезу противовоспалительной химазы тучных клеток кожи, что определяет её гиперреактивное состояние и является одним из факторов, определяющих реализацию атопии.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении многих сторон патогенеза АД (Nakamura K., 2015; Waldman A.R., 2018), однако это не дает оснований считать, что у больных АД удастся в полной мере контролировать течение воспалительного процесса и предотвращать развитие тяжелых форм дерматоза, приводящих к значительному ухудшению качества жизни, а в целом ряде случаев и к инвалидизации больных (Beck K.M., 2019; Theodosiou G., 2019; Tsai T.F., 2019). Революционным достижением в разработке высокоэффективных методов лечения больных с тяжелыми, торпидно протекающими формами АД являлось создание медикаментозных средств, представляющих собой моноклональные антитела, дающие возможность селективного воздействия на различные звенья иммунных реакций, ингибируя продукцию ключевых цитокинов и блокируя таким

образом аллергическое воспаление в коже (Смолкин Ю.С., 2020; Newsom M., 2020; Nguyen H.L., 2019).

В этой связи перспективным является дальнейшее изучение эффективности применения дупилумаба (моноклональное антитело, связывающее рецепторы интерлейкина-4 (IL-4RA)) как в виде монотерапии при различных режимах иммуносупрессии, так и в сочетании с другими видами иммуносупрессивной терапии.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы в результате применения новых методов генетического и иммунологического анализа достигнут значительный прогресс в понимании сущности АД. Выявлено, что АД в значительной степени возникает вследствие суммации генетически детерминированных нарушений, приводящих при возникновении определенных предпосылок к активации различных иммунопатологических механизмов (Chiesa Fuxench Z.C., 2017). Большое внимание в исследованиях, касающихся АД, было уделено особенностям нарушений иммунного статуса у больных с различными по тяжести течения разновидностями заболевания (Gooderham M.J., 2018). Продемонстрировано, что у больных АД иммунный ответ, возникающий в ответ на внешнее воздействие аллергена, в силу генетической предрасположенности приводит к формированию IgE-сенсibilизации. Однако нередко дебют заболевания не сопровождался IgE-зависимой сенсibilизацией, которая появляется на более поздних этапах течения патологического процесса (Guttman-Yassky E., 2017). Сейчас рассматриваются две основные патогенетические теории развития АД (Shaker M., 2018). Согласно одной из них «Outside to Inside – снаружи – внутрь», ведущими механизмами, приводящими к развитию АД, являются нарушение проницаемости эпидермального барьера (ЭБ) и трансэпидермальная потеря воды. Согласно второй гипотезе «Inside to Outside – изнутри – наружу»,

первичными являются иммунные нарушения, а изменения ЭБ возникают на последующих этапах развития патологического процесса. До сих пор остаются не изученными первичные механизмы, инициирующие возникновение воспалительного процесса при АД, взаимосвязь нарушений иммунного ответа и патологических изменений основных морфофункциональных характеристик кожного барьера на последующих этапах течения заболевания. Остаются не выясненными ключевые базисные процессы, приводящие к развитию атопического марша. В последние годы наметилась неблагоприятная тенденция к частому развитию тяжелых в клиническом аспекте, протекающих без ремиссий, рефрактерных к рутинным методам лечения разновидностей АД (Huang E., 2018). Это обуславливает значительные сложности при назначении адекватной терапии АД. В ряде исследований (Çetinkaya G. P., 2019) показана достаточно низкая клиническая эффективность антигистаминной терапии больных АД, которая не позволяет снизить активность воспалительного процесса и уменьшить площадь пораженной кожи. В настоящее время при тяжелых формах АД и недостаточной эффективности наружной терапии часто прибегают к назначению системных иммуносупрессоров, кортикостероидов и фототерапии, применение которых может вызвать серьезные нежелательные явления (Nygaard U., 2017, Cox L. J., 2016). Новые возможности и перспективы значительного повышения эффективности и безопасности терапии АД появились с разработкой биологических препаратов (Мурашкин Н.Н., 2020; Cabanillas B., 2017; Serra-Baldrich E., 2018). Поэтому актуально изучение эффективности различных режимов иммуносупрессивной терапии и целесообразности их сочетания у детей и подростков со среднетяжелыми, тяжелыми и очень тяжелыми вариантами течения атопического дерматита.

Цель исследования

Патогенетическое обоснование клинической эффективности сочетанного применения дупилумаба и циклоспорина у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

Задачи исследования

1. Изучить характер изменений цитокинового статуса под влиянием дупилумаба, циклоспорина и сочетанного их применения у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

2. Изучить динамику уровня сывороточного иммуноглобулина E и эозинофилов под воздействием дупилумаба, циклоспорина и сочетанного их применения у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

3. Оценить эффективность и безопасность сочетанного применения дупилумаба и циклоспорина и монотерапии дупилумабом и циклоспорином у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

4. Разработать алгоритм выбора терапии у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

Научная новизна

Выявлены разнонаправленные изменения в состоянии иммунного статуса больных атопическим дерматитом, характеризующиеся системными сдвигами в интерлейкинзависимой регуляции состояния адаптивного

иммунитета. При atopическом дерматите наблюдался резко выраженный дисбаланс в состоянии цитокиновой системы, выражающийся поляризацией Th2-лимфоцитов с гиперпродукцией IL4, IL-10 и IL-13, повышением количественного содержания IgE, эозинофилов на фоне сниженной концентрации IL-12 в периферической крови. Течение патологического процесса сопровождалось также повышением уровня MIF и диспропорциональным состоянием системы молекул клеточной адгезии. Полученные научные данные показали, что положительное терапевтическое действие дупилумаба на течение atopического дерматита объясняется селективным иммуносупрессорным воздействием, направленным на нормализацию функциональных характеристик Th2-лимфоцитов. Впервые выявлено, что при длительном применении дупилумаба происходит смещение акцента в межклеточных ассоциациях в сторону активации цитокиноопосредованных процессов, связанных с Th1-фазой, что способствует перманентному течению воспалительного процесса, либо в ряде случаев вызывает его активацию. Сочетанное применение после дупилумаба циклоспорина позволило нормализовать функциональную активность клонов T-лимфоцитов как хелперов Th1 или Th2, способствуя длительной ремиссии заболевания. Впервые разработан обоснован и изучен сочетанный метод терапии больных atopическим дерматитом, включавший применение дупилумаба с последующим назначением циклоспорина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, позволили расширить представления о процессах, приводящих к развитию клинической симптоматики тяжелых форм atopического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, заключавшихся в системных нарушениях гуморальной регуляции иммунного ответа. Показано, что в основе иммунометаболических нарушений при atopическом дерматите лежит процесс активация T-клеток с

преимущественным вовлечением клона Th2 и гиперпродукцией IgE. То есть прослеживается поляризация Th₂ зависимого иммунного ответа, с гиперпродукцией определенного набора интерлейкинов, определяющих в конечном итоге направление развития иммунного процесса. Проведенные научные исследования послужили базисом для разработки нового патогенетически обоснованного подхода к оптимизации терапии больных с тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, осложненного бронхиальной астмой, причём данный подход сочетает поэтапную иммуносупрессию дупилумабом и циклоспорином; также были разработаны критерии алгоритма назначения лечебных мероприятий при различных формах АД. Впервые разработанный сочетанный метод терапии больных АД дупилумабом и циклоспорином показал высокую клиническую эффективность и безопасность, что позволило в подавляющем большинстве случаев добиться стойкой клинической ремиссии или значительно смягчить течение воспалительного процесса, обеспечив выраженное улучшение качества жизни детей и подростков с АД. Разработанный и апробированный комплекс клинико-иммунологических показателей служит основой для адекватного выбора селективной иммуносупрессии, учитывающей тяжесть клинического течения АД, этот метод позволяет оценить направленность иммунных нарушений и имеет прогностическое значение.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования разработана с учетом поставленной цели и реализована на основе существующих в настоящее время основных принципов научного познания. В проведенной работе применялся общепринятый комплекс клинических, параклинических (анамнез жизни и настоящего заболевания, тяжесть клинического течения АД (с использованием EASI) и сопутствующей бронхиальной астмы, эффективность ранее проведенной терапии, частота и длительность рецидивов заболевания,

оценка терапевтических возможностей и безопасности использованных лечебных методик согласно принципам доказательной медицины) и общелабораторных (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови) методов. В работе представлены результаты проведенной монотерапии дупилумабом, а также сочетанного лечения, включавшего дупилумаб и циклоспорин, направленных на нормализацию функциональной активности различных клонов Th с параллельно проведенной клинико-лабораторной оценкой полученных результатов лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, выявлены нарушения адаптивного иммунитета. Развитие клинической симптоматики атопического дерматита протекало на фоне системных диспропорций в состоянии цитокиновой системы в виде повышения продукции IL10 на фоне уменьшения количественного содержания IL12 что определяло превалирование иммунного ответа по Th₂ пути, гиперпродукции MIF и возникновению диспропорций в состоянии антигенов клеточной адгезии.

2. У детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, наблюдалось значительное повышение уровня общего IgE, сопровождавшееся эозинофилией. Определялась определенная корреляция между тяжестью течения данного дерматоза и синтезом общего IgE.

3. Иммунокоррекция дупилумабом детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, позволила нормализовать функциональное состояние Th₂ и соотношение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов и уменьшить

продукцию IgE антител. Включение циклоспорина в сочетанное лечение давало возможность погасить нарастающую активацию продукции провоспалительных цитокинов, способствуя окончательному регрессу воспалительного процесса.

4. Метод комплексного лечения детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, включающий применение дупилумаба и циклоспорина сочетает высокие терапевтические возможности с отсутствием побочных действий и осложнений и сохранением длительного безрецидивного периода в течении АД.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования базируется на результатах, полученных при использовании в работе научно-методического подхода, обеспечивающего объективность методик исследования и проведённых расчётов, достоверность полученных данных, а также основывается на аналитических методах описания полученных результатов. Основные положения доложены и обсуждены на заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова (18 апреля 2023 г.); на научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (май 2023 г.); на межкафедральной конференции кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (11 мая 2023 г.).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова. (Протокол № 4; 23 мая 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе медицинских центров «Личный доктор» и «ЭСКУЛАП». Результаты работы также внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», в курсы лекций, читаемых врачам и ординаторам, обучающимся по программам переподготовки врачей и подготовки кадров высшего образования в ординатуре по специальности Дерматовенерология.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы, в котором проведен анализ представленных сведений по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик

атопического дерматита по данным медицинской документации, разработана анкета и с её помощью выполнен опрос пациентов. Автором лично отобраны больные АД с учетом показаний и противопоказаний к проведению настоящего исследования, которые были рандомизированы на 2 группы: 1А группу составили пациенты, получавшие сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином, 1Б группу – больные, которым проводилась монотерапия дупилумабом, 2-ю группу – пациенты, которым назначался циклоспорин. Диссертант самостоятельно проводил клиническое обследование пациентов, анализировал данные полученные при клинико-лабораторном обследовании пациентов, осуществлял мониторинг клинико–иммунологических показателей в процессе проводимого лечения, проводил сравнительную оценку клинической эффективности и безопасности использованных в настоящем исследовании лечебных методик, интерпретировал результаты динамического наблюдения за пациентами после окончания терапии. Диссертантом осуществлена статистическая обработка результатов проведенных исследований, разработаны основные положения, выносимые на защиту, и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и областям исследования согласно пунктам 3, 5 и 4 паспорта научной специальности.

Публикации

По теме диссертационной работы автором опубликовано 8 работ, из них научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций

на соискание ученой степени кандидата наук – 6; иные публикации по результатам исследования – 1; 1 - учебное пособие.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 158 источников, из которых 43 отечественной и 115 зарубежной литературы. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение атопического дерматита и эпидемиология заболевания

Согласно современным представлениям атопический дерматит (АД) определяется как хронически протекающий с выраженным аллергическим компонентом дерматоз, сочетающий выраженную генетическую составляющую и сложный процесс развития, что вызывает серьезные патологические сдвиги в состоянии иммунного ответа, развитие аллергического воспаления и становление характерной для АД клинической картины заболевания [55, 145, 147, 157].

Атопический дерматит – один из наиболее часто встречающихся дерматозов (от 20% до 40% в структуре кожных болезней), наблюдается у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. Распространенность атопического дерматита среди детей составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8% [3]. Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей и подростков различных возрастных групп. Объясняется это в первую очередь ранней манифестацией АД, так как примерно в 80% случаев клинические признаки заболевания возникают в первые шесть месяцев жизни ребенка [146].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень заболеваемости АД прослеживается в таких высокоразвитых странах как Великобритания, Норвегия, Австрия, Австралии и Южная Корея. Показатели заболеваемости атопическим дерматитом в 59 странах находятся в довольно широких рамках, варьируя от 0,3 до 20,5% [50, 135]. Аналогичная ситуация прослеживается и в Российской Федерации. Согласно официальной статистике, количество заболевших атопическим дерматитом среди детей и подростков до 14 лет составляет 774,4 случаев на 100000 соответствующего населения, а распространенность АД констатируется в 1589,4 случаев на 100000 всего населения. Причем заболеваемость атопическим дерматитом в

РФ среди детей в возрастном интервале от 15 до 17 лет равняется 374,1 случаев на 100000 соответствующего населения, а распространенность – 1134,0 случаев на 100000 соответствующего населения [3]. Во многих странах наблюдаются схожие тенденции, заключающиеся в том, что частота АД в городской черте по сравнению с проживающим в сельской местности населением значительно выше [51]. В структуре отражающую уровень общей инвалидности АД составляет не менее 70 - 80% случаев [19]. Причём на основе результатов исследований отечественных авторов считается, что наибольшее число детей и подростков инвалидов с АД находятся в возрасте от 8 до 17 лет с преимуществом лиц женского пола [18, 19]. Нарастающее количество детей с АД отчасти связано с негативными экологическими новациями, связанными с попаданием в окружающую воздушную и водную среду производных промышленного и сельскохозяйственного производства, повсеместным применением лекарственных препаратов, токсичными веществами, выделяемыми автомобильным и железнодорожным транспортом, резкими метеорологическими колебаниями, повышенными психоэмоциональными нагрузками, нарушением характера питания [128].

1.2. Классификация атопического дерматита

В настоящее время общепринятой классификации АД не существует. Объясняется это тем, что этиопатогенез атопического дерматита изучен недостаточно, поэтому классифицировать заболевание на основании этиологических факторов невозможно, а патогенетические механизмы АД весьма многочисленны и в полной мере не изучены. Между тем широкое применения в практике работы лечебных учреждений дерматовенерологического профиля нашла классификация (Таблица 1), разработанная в Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (2001 г.) [43]. Согласно данной классификации, существуют аллергическая (extrinsic) и неаллергическая (intrinsic) формы АД. С учетом возрастных параметров детей и подростков с АД различают: экссудативную

(младенческую) в возрастном интервале от 2-х месяцев до трёх лет; эритемоквамозную с лихенификацией (детскую) в возрасте от 3 до 12 лет; лихеноидную (подростковую) - от 12 до 18 лет. Определение тяжести клинического течения АД во многих случаях производится на основании индекса SCORAD, которой рассчитывается на основании: степени поражения кожи (А); выраженности клинической симптоматики (В); интенсивности субъективных симптомов (С). Основные параметры SCORAD находятся в диапазоне от 0 до 103 баллов [46].

В наши дни более распространена среди дерматологов оценка тяжести АД по EASI – индексу, учитывающему площадь пораженной кожи с суммой баллов, варьирующих от 0 до 72. Индекс EASI существует на определении суммы показателей выраженности основных симптомов атопического дерматита: эритемы, инфильтрации, эксфолиаций и лихенификации; учитывается также площадь пораженного кожного покрова. Реже используется IYA, базирующаяся на оценке интенсивности клинических проявлений АД по шестибальной шкале [25].

Таблица 1 - Классификация атопического дерматита

Стадии развития, периоды и фазы болезни	Клинические формы АД и возраст детей и подростков	Степень поражения кожных покровов	Тяжесть клинических проявлений	Клинико-этиологические варианты
Начальная стадия Стадия выраженных изменений (период обострения): - острая фаза; - хроническая фаза. Стадия ремиссии: - неполная (подострый период); - полная. Клиническое выздоровление	Младенческая Детская Подростковая	Ограниченный Распространенный Диффузный	Легкое Среднетяжелое Тяжелое	С преобладанием: - пищевой; - клещевой; - грибковой; - пыльцевой и прочей аллергии

1.3. Клиническая картина атопического дерматита

Клиническая картина АД довольно типична и в большей части случаев не возникает сложностей при постановке диагноза и дифференциальной диагностике этого часто встречающегося дерматоза. Первые клинические проявления атопического дерматита возникают обычно у детей в возрасте до 6 месяцев – в 35 % случаев; в возрастном интервале от 6 месяцев до года – у 40 %; - в возрасте старше пяти лет – у 25% пациентов. К характерным чертам АД в младенческом возрасте можно отнести возникновение на фоне эритемы

экссудативных папул и везикул, сопровождающихся зудом различной интенсивности и располагающихся в основном в области дистальной поверхности верхних и нижних конечностей, часто на коже лица, переднебоковой поверхности шеи. Эритемоквамозная с лихенификацией разновидность АД обычно возникает в 2-летнем возрасте в виде участков выраженной папулезной инфильтрации и лихенификации кожи, локализующихся в области локтевых и подколенных складок, заднебоковой поверхности спины и шеи, а также запястья. У подростков с АД обращает на себя внимание сухость кожных покровов, наличие мелкопластинчатого шелушения, типичная локализация патологического процесса, появление инфильтративных элементов, периорбитального поражения лица и атопического хейлита. В ряде случаев начальные проявления заболевания размыты: у детей первых шести месяцев жизни отмечается повышенная масса тела, пастозность кожных покровов, гиперемия и незначительное шелушение в области обеих щек, себорейные чешуйки (гнейс) на волосистой части головы и бровях [2]. Обычно при диагностике АД учитывается алгоритм, базирующийся на критериях Hanifin и Rajka. Согласно заключению этой американской экспертной группы при диагностике АД рассматривается 2 уровня критериев: обязательные и дополнительные. К обязательным относятся зуд различной интенсивности в области пораженной кожи; наследственная предрасположенность к атопическому состоянию. Обязательные критерии включают также типичную для АД клиническую картину, характеризующуюся поражением кожи коленных и локтевых сгибов и трансформацией явлений экссудации у больных младшего возраста в инфильтративные эффоресценции инфильтративного характера у подростков и взрослых. К дополнительным критериям, позволяющим диагностировать АД, причисляют: возникновение клинической симптоматики АД в раннем детском возрасте; распространенный ксероз; ладонно-подошвенный ихтиоз; экзематозные проявления в области сосков; кератоконус; складки Денье–Моргана. Кроме того, дополнительными

критериями являются: состояние эритродермии; проявления выраженного хейлита, конъюнктивита; часто встречающаяся субкапсулярная катаракта, трещины за ушами, наличие вторичных дерматозов бактериального, вирусного и грибкового генеза, обусловленных функциональной недостаточностью Т-клеточного звена иммунной системы; повышение уровня IgE в сосудистом русле и синтеза аллерген-специфических IgE-антител; нередкое выявление положительных кожных проб с различными веществами экзогенного происхождения. Российские диагностические критерии по atopическому дерматиту практически не отличаются от американских. Различия заключаются лишь в том, что в отечественной классификации акцентируется внимание на факте наличия аллергических заболеваний у родителей и/или родственников пробанда. Часто в практической работе используется классификация, согласно которой у больных АД выделяют следующие клинические разновидности: экссудативную, сопровождающуюся отечной эритемой, везикуляцией, мокнутием, образованием корок; эритематосквамозную с лихенизацией, характеризующуюся появлением многочисленных папул, склонных к слиянию и образованию участков лихенизации, с образованием многочисленных эскориаций, возникновением тонких серозно-геморрагических корочек и поверхностных расчёсов. В течении АД выделяют 2 стадии: 1. Стадия выраженных клинических проявлений или обострения, при которой отмечается разной степени интенсивности зуд и яркая клиническая картина: гиперемия, папулы, множественные эскориации, микровезикулы, выраженное мокнутие, корочечуйки, выраженное шелушение. 2. Стадия ремиссии: неполная ремиссия при которой сохраняется сухость и мелкопластинчатое шелушение кожи, явления папулезной инфильтрации, гипер- или гипопигментации в области очагов поражения; полная ремиссия, при которой окончательно купированы все клинические симптомы заболевания [17, 24, 140].

Распространённость патологического процесса оценивается следующим образом: ограниченно-локализованный процесс с площадью поражения, не

превышающей 10% всего кожного покрова; распространённый процесс с поражением от 10% до 50% кожного покрова; диффузный процесс, при котором площадь поражения составляет более 50% всего кожного покрова. При определении тяжести клинического течения атопического дерматита придерживаются положения о существовании трех степеней клинической симптоматики атопического дерматита. Лёгкое течение АД диагностируется в тех случаях, когда наблюдается периодически возникающий слабый зуд, локальный воспалительный процесс, сопровождающийся возникновением редких рецидивов, 1–2 раза в год с продолжительностью не более месяца, преимущественно в холодное время года). Кроме того, во многих случаях стандартная терапия оказывает выраженное положительное действие на последующее течение дерматоза. При среднетяжёлом течении АД патологический процесс приобретает более распространённый характер, число рецидивов возрастает до 3–5 в год с продолжительностью от 2-х до 4-х месяцев. Воспалительный процесс обычно рефрактерен к широко назначаемой комплексной терапии, включающей антигистаминные препараты и антагонисты кальциневрина. При тяжёлом и очень тяжёлом течении АД у больных отмечается сильный, нередко пульсирующий зуд, тотальный характер поражения кожных покровов, отсутствие длительных ремиссий. Лечение не оказывает достаточного положительного воздействия на течение данной формы атопического дерматита [140].

1.4. Современные взгляды на этиопатогенез АД

Учитывая отсутствие четкой этиологической концепции развития атопического дерматита, большое внимание в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов было уделено изучению факторов, приводящих к появлению клинических признаков заболевания. К настоящему времени сложилось достаточно объективное представление о различных физических, химических, биологических и других воздействиях, которые могут играть роль триггеров при АД. К ним относятся: 1) триггеры,

воздействующие контактным способом на кожу [70], туалетные принадлежности (спиртовые растворы, ароматизирующие вещества, различные мыла, шерстяная и синтетическая одежда; 2) психоэмоциональные стрессовые факторы [36, 123]; проникновение через кожный барьер различных вирулентных микроорганизмов, вирусов, грибов, простейших; потение [148], 3) попадание в организм различных пищевых аллергенов (таких как морепродукты, орехи, соя, коровье молоко и др.) и разнообразных пищевых добавок [64]. По мере взросления пищевая сенсibilизация у детей и подростков уступает лидирующие позиции [107, 136] гиперчувствительности к грибам рода *Malassezia* [73] и ингаляционным аллергенам; нередко течение АД сопровождается возникновением аутоиммунных реакций [134].

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль разнообразных психотравмирующих факторов в возникновении и последующем течении АД [34]. Предполагается, что в 55 - 80% случаев развитие клинической симптоматики АД связано с психоэмоциональным перенапряжением. В настоящее время известно, что более у половины детей и подростков, страдающих среднетяжелыми тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, негативная нагрузка дерматоза приводит к развитию стойких психических нарушений невротического и аффективного происхождения. Доказано, значительное отрицательное воздействие АД на качество жизни не только больного ребенка или подростка, но нередко и на всех членов его семьи [81]. Из данных литературы следует, что в настоящее время не прекращается поиск патофизиологических и патоморфологических нарушений, приводящих к возникновению различной интенсивности зуда, который, вне всякого сомнения, считается одним из основных факторов, определяющих тяжесть АД, особенности лечебных мероприятий и прогноз заболевания. Многочисленные клинические исследования показали, что у больных АД значительно снижен порог восприятия зуда, а для длительного его существования достаточно незначительных стимулирующих воздействий. К настоящему времени установлено, что зуд возникает вследствие действия

разнообразных медиаторов, таких как гистамин, брадикинин, медленно реагирующая субстанция; однако тонкие механизмы нейрофизиологических реакций, приводящих к зуду, требуют дальнейшей расшифровки. Важным шагом в этом направлении явилось определение иницирующей роли в развитии зуда и нейропсихического воспаления ряда нейропептидов - нейропептида Y, вазоактивного интерстициального пептида [141]. Новым этапом в понимании патофизиологических механизмов возникновения зуда явилось нахождение популяции тонких волокон C типа, чувствительных к гистаминовым воздействиям. Показано, что они обладают невысокой скоростью проведения импульса, значительной зоной кожной иннервации, отсутствием способности реагировать на механические факторы и вместе с тем тонко реагируют на колебания температур [109]. Дальнейшие исследования позволили установить, что у больных АД, включая детей и подростков, вследствие значительного снижения функциональных возможностей волокон C типа, происходило существенное уменьшение минимального порога развития зуда и запускался порочный круг в связи с возникновением эксфолиаций [105]. Исследования последних лет, проведенные *in vitro*, показали, что при попадании в эпидермально-дермальное пространство стафилококковый энтеротоксин В в отличие от других микроорганизмов способствует активной продукции лейкоцитами IL 31, имеющего определенное значение в появлении зуда, учитывая его влияние на активность циркуляции CLA+T лимфоцитов [106]. В настоящее время признается, что вещество еще полностью не изученного состава Р, способное активизировать хемотаксис эозинофилов и усиливать функциональные возможности Т лимфоцитов, является также одним из важных медиаторов зуда и инициаторов нейрогенного воспаления. Вместе с тем в ряде работ показано, что клетки Лангерганса содержат на мембранной оболочке маркеры нервных клеток и вследствие этого адекватно отвечают на активирующее действие разнообразных нейромедиаторов, в то время как дерматоциты при определенных условиях в больших количествах синтезируют

нейромедиаторы, являясь таким образом одним из участников процесса, приводящего к возникновению зуда [142].

В настоящее время не вызывает сомнения, что в развитии и хронически рецидивирующем течении АД активное участие принимают различные микроорганизмы, вирусные ассоциации, грибы, являясь по сути дела пусковым механизмом появления и развития сенсibilизации и в целом ряде случаев усугубляя тяжесть клинических проявлений АД. Согласно результатам многочисленных исследований, у 30–40% детей и подростков с АД присоединяется вторичная смешанная пиодермия, в 25% случаев течение основного дерматоза осложняется вирусными инфекциями, у 7–15% больных АД на слизистых оболочках и в области крупных складок кожи возникают кандидомикотические поражения [130]. По мнению ряда авторов, инфекционные осложнения при АД возникают вследствие нарушения местного иммунитета, характеризующегося снижением уровня секреторного IgA на поверхности кожных покровов, негативным влиянием провоспалительных интерлейкинов, которые облегчают адгезию стафилококков в кожу [59]. Значительное повышение уровня сенсibilизации больных АД вторичной бактериальной, вирусной и грибковой флорой можно объяснить также новыми научными данными. Свидетельством высокой вирулентности микроорганизмов, персистирующих на поверхности кожных покровов больных АД и способных вызывать рост сенсibilизации, является тот факт, что золотистый стафилококк, взятый у пациентов с тяжелыми рефрактерными формами АД больных с тяжелым резистентным к проводимой терапии течением АД, продуцирует энтеротоксин в значительно больших объемах, чем микроорганизмы, полученные у практически здоровых людей [60, 144]. У лиц с тяжелыми в клиническом плане разновидностями АД во многих случаях определялась выраженная сенсibilизация к спорам *Alternaria* и *Cladosporium*, особенностью которых является присутствие в окружающей среде наподобие пыльцы высших растений. Выявлены аллергенспецифические IgE, и положительные прик-тесты с их экстрактами на

Malassezia furfur (*Pityrosporum ovale*). Проведенные исследования показали, что у детей, страдающих АД, выявлялось постоянное присутствие *S. aureus* в зоне воспаления кожи и на слизистой оболочке носа. Причем активность воспроизводства *S. aureus* на экотопах больных АД значительно превышала аналогичные показатели у здоровых детей. Изоляты *S. aureus*, детей страдающих АД, часто несли гены лейкоцидина LukDE. Причем выявлялась корреляционная связь умеренной силы между распространенностью патологического процесса и интенсивностью колонизации *S. aureus*, включающими в свою структуру ген лейкоцидина LukDE. Литературные источники показали важное значение различных бактериальных суперантигенов в развитие аллергического воспаления характерного для атопического дерматита [59, 116, 130, 156]. Выявлены сывороточные IgE с массой равной 24–30 кДа, тропные к бактериальным энтеротоксинам, выступающими при определенных условиях как суперантигены даже в небольших количествах, оказывающих стимулирующее воздействие на пролиферацию мононуклеарных клеток. В ряде исследований показано, что стафилококки при определенных обстоятельствах могут продуцировать порядка 18 различных морфологических разновидностей энтеротоксинов [156]. К ним относятся стафилококковые энтеротоксины А, В и С, в меньшей степени - токсин синдрома токсического шока 1 (ТСТШ 1) и редко встречающийся эксфолиативный токсин. Включать их в одну группу позволяет то обстоятельство, что данные энтеротоксины при контакте с иммунокомпетентными клетками стимулируют синтез сывороточных иммуноглобулинов изотипа IgE. В ряде работ показаны прямые коррелятивные взаимосвязи между уровнем продукции золотистым стафилококком токсина синдрома токсического шока 1 и тяжестью течения АД [53, 156].

В последние годы в результате бурного развития более совершенных научных методик пришло более объективное понимание места и значения генетических и иммунных нарушений в сложном каскаде патологических

реакций, приводящих в конечном итоге к возникновению патоморфологических и морфофункциональных изменений, определяющих клиническую симптоматику атопического дерматита. Не вызывает сомнения ключевое значение первично возникающих стойких генетических нарушений, инициирующих во многих случаях возникновение разнообразных, порой разнонаправленных иммунопатологических реакций [68]. Не теряет своей актуальности дальнейшее углубленное изучение роли различных по происхождению триггеров и биомаркеров в развитии аллергического воспаления, что позволит более объективно представить патогенетический механизм данного дерматоза и разработать перспективные терапевтические методики [48].

В последние десятилетия большое внимание в исследованиях, касающихся АД, было уделено особенностям иммунного ответа у больных с различными по тяжести течения разновидностями заболевания [95, 98]. В результате проведенных исследований было выявлено, что у больных АД иммунный ответ, обусловленный активацией ключевых иммунокомпетентных клеток в ответ на внешнее воздействие аллергена, приводит к формированию IgE-сенсibilизации. Однако у многих больных даже с тяжелыми в клиническом отношении формами заболевания IgE-зависимая сенсibilизация не просматривается как при возникновении атопического дерматита, так и на дальнейших этапах его течения [114]. Таким образом, появилось понятие «IgE-независимый АД».

Согласно современным представлениям, активное участие в патогенезе АД принимают Т-лимфоциты, клетки Лангерганса, эпидермоциты, эозинофилы и моноциты, находящиеся в постоянном взаимодействии. В многочисленных работах представлены материалы о гистохимических особенностях инфильтрата в дермальном пространстве очагов поражения больных АД, в котором в больших количествах присутствуют CD4⁺ и CD8⁺. Доказано, что попадание Т-клеток в зону аллергического поражения после взаимодействия с антигеном или гаптеном обеспечивается находящимися на

их клеточной оболочке лимфоцитарным антигеном (CLA) при контакте с соответствующими структурами клеток эндотелия мелких сосудов, включая молекулы клеточной адгезии, часть из которых в растворимом состоянии циркулирует в сосудистом русле (ICAM1 и ICAM2), в меньшей степени - VCAM1, VCAM2 и E-селектин и довольно редко - α 6-интегрин. В последующем Т-клетки перемещаются между дренирующими кожную лимфатическими узлами и периферическими тканями. В настоящее время процесс запуска аллергического воспаления у больных атопическим дерматитом представляется следующим образом. После проникновения через кожный барьер чужеродного антигена, в контакт с ним с помощью Fc ϵ RI-рецепторов вступают расположенные в базальном слое и в сосочковом отделе дермы клетки Лангерганса. Вследствие такого контакта происходит активация клеток Лангерганса, усиленная выработка ими различных хемокинов, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP1), а также ИЛ-16. Затем активированные клетки Лангерганса попадают в лимфатические узлы и, превращаясь в дендритные клетки, с помощью CD23-рецептора контактируют с мононуклеарами; происходит усиленный синтез активированными Т-клетками IgE и интерлейкинов, которые непосредственно запускают процессы аллергического воспаления и способствуют расширению потока попадающих в область очагов поражения воспалительных клеток (эозинофилов, Т-лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов [37]).

Выявлено также, что активации клеток в направлении Th2 способствует ИЛ-7-подобный тимусостромальный лимфопоэтин (TSLP), вырабатываемый при АД кератиноцитами и передаваемый при клеточном взаимодействии дендритным клеткам [75]. Определенный вклад в развитие при АД иммунного ответа по Th2 пути принадлежит мононуклеарным клеткам, которые с помощью cAMP-фосфодиэстеразы способствуют усиленному синтезу простагландина E2, гиперпродукции противовоспалительного ИЛ-4 и иммунорегуляторного интерлейкина ИЛ-10. IgE-антитела осуществляют ведущую роль в развитии аллергического воспаления, способствуя

дегрануляции тучных клеток и базофилов, активации макрофагов и моноцитов, стимуляции Th2 направленного иммунного ответа. Таким образом, активация синтеза IgE антител к различным АГ является одним из ведущих патогенетических звеньев в возникновении АД. Большое значение в развитии хронического аллергического воспаления в коже придается потере регулирующей роли ИФН γ в процессе апоптоза кератиноцитов [40]. Seo E, 2019, основываясь на результатах собственных исследований (572 ребенка в возрасте до 3 лет с атопическим дерматитом) и данных литературы выделил четыре кластера атопического дерматита. У детей, отнесенных к кластеру А, клинические проявления атопического дерматита возникали в первые недели жизни, течение заболевания сопровождалось высоким содержанием эозинофилов и общего иммуноглобулина Е в периферической крови, значительным уровнем сенсибилизации к пищевым аллергенам. У детей кластера В атопический дерматит протекал на фоне низкого уровня эозинофилов, общего сывороточного иммуноглобулина Е и сенсибилизации, как к пищевым, так и к ингаляционным аллергенам. У детей из кластера С течение атопического дерматита сочеталось с высоким уровнем С-реактивного белка и количества лейкоцитов в крови. В кластере D у детей с атопическим дерматитом выявлялся незначительный подъем общего иммуноглобулина Е по сравнению с референсными значениями и невысоким уровнем сенсибилизации к ингаляционным аллергенам. В кластере А наблюдались наиболее тяжелые в клиническом плане разновидности АД и самые высокие показатели трансэпидермальной потери воды. Выделение кластеров, по мнению автора, свидетельствует о неоднородности патогенетических механизмов атопического дерматита даже в раннем детстве [126].

На основании многочисленных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов постулируются две основные патогенетические теории развития АД. Вариант развития АД «Outside to Inside – снаружи – внутрь»; согласно нему ведущими механизмами, приводящими к развитию АД,

являются генетически закрепленная предрасположенность к развитию аллергических реакций, нарушение проницаемости эпидермального барьера (ЭБ), трансэпидермальная потеря воды и склонность к развитию сухости кожных покровов и снижению порога зуда. Таким образом, согласно этой теории, органом, который подвергается первичной сенсибилизации, может служить именно кожа. К наиболее частым воздействиям, которые могут являться аллергенами, причисляют кроме пищевых ингредиентов, ингаляционные, различные инфекционные агенты (микроорганизмы, вирусы, грибы) и многообразные раздражители окружающей среды. В настоящее время известно, что эпидермальный барьер (ЭБ) – это сложноструктурированная система, предназначенная выполнять защитную роль и контролировать течение процессов, осуществляющих гомеостаз кожи. Эпидермальный барьер включает белковый и липидный компоненты. Основу белкового компонента составляют кератициты которые в процессе кератинизации лишаются ядра и большей части органелл, а в их цитоплазме в больших количествах появляются кератиновые волокна; отмечается также появление вокруг кератицитов ламеллярного липидного матрикса, включающего преимущественно керамиды, холестерин, в больших количествах свободные жирные кислоты и в меньшей степени эфиры холестерина, которые препятствуют пенетрации в кожу водорастворимых веществ и трансэпидермальной потере воды [153].

У больных АД выявлены патологические изменения в обеспечении гомеостаза ЭБ вследствие возникающего количественного и качественного дефицита различных кислот, многочисленных липидов и ферментов в самом поверхностном роговом слое, значительного снижения синтеза керамидов и увлажняющего фактора. К нарушениям функциональных возможностей эпидермального барьера приводят также патологические сдвиги в системе филагтрина, которые ведут к изменению pH кожи, процессов гидратации, повышенной сухости кожи, значительному уменьшению регенерационных возможностей кератиноцитов и росту уровня pH кожи вследствие снижения

образования кислотных метаболитов [92]. В возникающей щелочной среде происходит нарушение синтеза антимикробных пептидов [132]. Вместе с тем известно, что основными составляющими гуморального иммунитета обычно являются многочисленные пептиды эндогенного происхождения (β -дефензины, в больших количествах - кателицидины (LL-37), sIgA, лизоцим, лактоферрин), уменьшение выработки которых значительно снижает антимикробную активность кожного барьера. Вследствие поляризации pH кожи в щелочную сторону происходит активация выработки провоспалительных (система α/β интерферонов, IL-1, и TNF) и снижение активности противовоспалительных интерлейкинов, уменьшается уровень сцепления кератиноцитов, увеличивается проницаемость кожи для многочисленных микробных и вирусных агентов, восприимчивость аллергенов и неспецифических раздражителей. Такие тенденции создают благоприятные условия для хронизации воспалительного процесса в эпидермально-дермальном пространстве [37, 152]. Длительное перманентное течение патологического процесса сопровождается интенсивным зудом, вследствие которого на резко инфильтрированной коже возникают многочисленные эскориации, что значительно облегчает попадание через эпидермальный барьер различных вирулентных микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus* [158], вызывающих развитие вторичных пиодермий. По мнению некоторых авторов, такому процессу способствует часто выявляемое при АД снижение защитных функций гидролипидной пленки на поверхности кожных покровов, поскольку в нормальном состоянии эта пленка мешает проникновению токсичных веществ и различных антигенов в более глубокие слои эпидермиса [76]. Ряд исследователей, изучая характер потоотделения у больных АД, пришли к заключению, что патологические изменения химизма пота обусловлены повышением минимального порога чувствительности к воздействию метахолину и других холинергических импульсов.

В связи с этим у больных АД возникает гипофункция сальных желез, в определенной степени затрудняющая нормальный процесс потоотделения и

опосредовано стимулирующая возникновение зуда [148]. Исследования последних лет показали, что фактором, приводящим к снижению защитных функций эпидермального барьера, является значительное падение количественного содержания в сосудистом русле δ 6 десатуразы, которая является важнейшим участником процесса перехода линолевой в γ линолевою и дигидро γ линолевою кислоты, трансформирующиеся на заключительном этапе в арахидоновую кислоту [65].

Согласно второй гипотезе «Inside to Outside – изнутри – наружу», первичными являются иммунные нарушения, а изменения ЭБ возникают на последующих этапах развития патологического процесса.

Таким образом, патогенез АД является довольно сложным и представляет собой результат взаимодействия между генетическими, экзогенными и эндогенными компонентами. Нарушение иммунного гомеостаза у больных с АД заключается в уменьшении количества Т-супрессоров, увеличении уровня Т-хелперов, росте количественной концентрации нарушений иммунного ответа, при АД в острой фазе характеризуются количественными изменениями В-лимфоцитов, ИРИ, содержания в сыворотке IgM, IgG, IgE. Это нарушение также характеризуется развитием и качественными изменениями иммунокомпетентных клеток, нарушениями их взаимодействия и возникающим в дальнейшем торможением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов. В целом ряде исследований показано, что клеточное звено адаптивного иммунитета характеризуется значительным снижением показателей CD3+ и CD8+ на фоне повышения CD4+ и В-лимфоцитов - CD20+. По мнению исследователей, такие иммунные нарушения возможно связаны с генетически детерминированной способностью к активизации Т-зависимого гуморального ответа с преобладающим воздействием Th2-лимфоцитов. Помимо этого, отмечалось повышение сывороточной концентрации IgM и IgG и высокое содержание IgE. Таким образом считается, что увеличение продукции IgE является одним из ключевых патогенетически значимых процессов, приводящих к развитию

клинической симптоматики АД. В ряде исследований определялся рост в периферической крови больных АД содержания естественных киллеров на фоне снижения фагоцитарной активности лейкоцитов и при незавершенном фагоцитозе. В ряде исследований показано, что в острой стадии АД значительно увеличена концентрация в периферической крови IL-1 β , IL-8 и чем ярче клинические проявления заболевания, тем более выражена данная тенденция. В период ремиссии уровень данных интерлейкинов снижаясь, практически не отличается от контрольных цифр. Концентрация IL-4 в острый период значительно превышает аналогичные значения у практически здоровых людей: при локальных поражениях кожи - в 9 раз, а при распространенных формах - в 3 раза [31]. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении IL-10, уровень которого независимо от распространенности патологического процесса в 2 раза превышает показатели доноров. Таким образом, доказано, что в основе воспалительного процесса при АД лежит несколько факторов: гиперактивность иммунокомпетентных клеток, состояние повышенного апоптоза дерматоцитов, гиперпродукция IgE и значительная активация эозинофилов [97].

Важное значение в каскаде аллергических реакция у детей с АД придается аллергенам, поступившим в организм через желудочно-кишечный тракт [39, 133], где они вступают в тесный контакт с дендритными клетками слизистой пищеварительной системы, инициируя таким образом развитие аллергических реакций, что наиболее актуально у детей ранних возрастных групп и школьников начальных классов. Более частое развитие аллергических реакций такого типа у детей данных возрастных групп, по-видимому, связано с несовершенством защитной функции слизистой в меньшей степени дыхательной, и чаще пищеварительной систем, а также низкой секрецией иммунорегуляторного IgA [9]. Из этого следует, что у детей младенческого и раннего детского возраста пищевые продукты являются основными аллергенами, запускающими воспалительные реакции [89], а по мере расширения диеты значительно увеличивается количество продуктов

способных вызывать аллергию (морепродукты, бобовые, орехи, экзотические продукты и др.). Нередко в практической деятельности дерматологи сталкиваются со случаями возникновения псевдоаллергических реакций (на консерванты и красители), которые сложно отличить от классических аллергических реакций [131].

Доказано важное значение аутоиммунных реакций в развитии клинических проявлений АД. Иммунные реакции, возникающие у больных АД, могут протекать по замедленному типу, опосредованному сенсibilизированными мононуклеарными клетками, и в виде реакций немедленного типа, в основном IgE – зависимых [154].

В недавних публикациях выдвинута новая концепция развития АД, в которой определяющее значение придается Т - регуляторным лимфоцитам (Трег), представленным CD4+CD25+ фенотипом, контроль над которыми осуществляется фактором транскрипции FoxP3. Вероятно, такие Т – лимфоциты не подвержены активирующему воздействию IL10 и TFRβ, а зависят от влияния дендритных клеток, а также иммуносупрессивного лечения и повышенного уровня витамина D3. Показано, что стимулированные Трег или Т регуляторные тип 1 клетки способны продуцировать иммунорегуляторный IL10 наряду с секрецией трансформирующего фактора роста β (TFRβ). При определенных условиях Трег клетки способны оказывать супрессивное воздействие на Th0/Th1 и Th2 лимфоциты, а также на такие клетки, участвующие в воспалительном процессе, как тучные клетки, базофилы и эозинофилы. Доказано, что при определенных обстоятельствах Трег, ингибируя функциональную активность В - лимфоцитов, подавляют синтез IgE [101].

В последние годы получила частичное признание концепция неатопического дерматита (атопиформного дерматита). Такая разновидность дерматоза наблюдается у больных с типичной клинической картиной АД, с нормальными показателями общего IgE в сыворотки крови на фоне отсутствия аллергенспецифических IgE-антител. У таких больных патогенез заболевания

имеет много общих черт с АД, исключая гиперсекрецию IgE [4]. Существенные различия между этими разновидностями заболевания заключаются в том, что несмотря на наличие схожих по своей природе находящихся в коже Т клеток, спектр синтезируемых ими интерлейкинов различается как количественно, так и качественно. При неаллергическом типе АД на фоне нормального уровня сывороточных IL5 и ИФН γ , мононуклеары синтезируют большое количество IL4 и IL13, блокируя таким образом развитие иммунного ответа по Th2 пути; также часто отмечается развитие положительных кожных проб при контакте с *Dermatophagoides pteronissinus* с появлением в кровяном русле аллергенспецифических IgG [5].

Ведущая роль генетических aberrаций в развитии иммунометаболических реакций при АД не вызывает сомнений. Гены в хромосоме 11q13 и 1q23 кодирует β -цепь и γ -цепь специфических рецепторов для IgE и осуществляет регуляцию синтеза IgE у детей и подростков с АД [91].

Генетические aberrации содействуют возникновению дисфункционального состояния клеточного иммунитета, что вызывает усиление активности Т-хелперов на фоне снижения супрессорных функций мононуклеарных клеток. В отличие от адекватных реакций на антигенную стимуляцию, в ответ на которые возникает сбалансированная дифференцировка Th0 в Th1-лимфоциты и Th2-лимфоциты, при АД происходит поляризация Th2 ответа с соответствующим цитокиновым профилем в виде IL-4, IL-5, способствующих синтезу таких аллергенспецифических антител, как IgE и IFN- γ [8, 32]. Вместе с тем механизм реализации наследственной предрасположенности к АД до конца не изучен, отсутствуют сведения о главном локусе, обеспечивающем возникновение клинических симптомов АД. За последние 10 лет получены новые данные о роли генетической составляющей в появлении клинических симптомов АД. Обнаружены многочисленные гены, а также полиморфизмы генов, ответственных за развитие atopического дерматита, включая аллели гена Fc ϵ R1 β [122]. В пользу генетической теории возникновения АД свидетельствуют

данные об увеличении частоты встречаемости некоторых эпитопов цепей DRb1 (71 Глю) и в меньшей степени - DQb1 (30 Гис, 57 Вал) на фоне стабильно повышенной концентрации IgE [100].

В литературе имеются сведения о том, что у детей с тяжелым течением АД и вовлеченностью в воспаление значительных участков кожи возникает реальный шанс наличия заболевания, связанного с HLA A1, B17, B18 и DRB1*04 [99]. О значимости генетической составляющей в развитии АД свидетельствует тот факт, что в случаях наличия атопического дерматита у отца и матери ребенка шанс возникновения у него данного дерматоза составляет 60-75%, а если АД болеет один из родителей - 50 %. В случаях отсутствия генетической отягощенности риск развития заболевания не превышает 10-20%. Реальное влияние генетических факторов на развитие атопических заболеваний было доказано у монозиготных близнецов, у которых выявлялись идентичные заболевания атопического характера [124]. При изучении анамнестических данных у детей с АД выявлено, что во многих случаях (от 52,6 до 75,4 % по мнению многих авторов [4, 5]), особенно у детей с распространенным процессом, у родителей наблюдались различные заболевания аллергического генеза. Так, частота АД среди родственников первой степени родства детей с данным дерматозом была выше 60%, в то время как в общей популяции - 20% [91]. Клинические исследования показали, что у детей на фоне АД и пищевой аллергии часто наблюдается последовательное развитие других атопических заболеваний – аллергического ринита и бронхиальной астмы, что многими исследователями расценивается как «атопический марш». Установлено, что у 20% детей и подростков со среднетяжелым и у 60% с тяжелым и очень тяжелым течением АД присоединяется дерматореспираторный синдром (поллиноз, реже бронхиальная астма и часто аллергический ринит) [102]. Вместе с тем нередки варианты возникновения бронхиальной обструкции в те же сроки, как и у АД или раньше его, что противоречит понятию «атопического марша». В настоящее время болезни атопического генеза широко распространены во

многих странах; считается, что до 18% - 20% жителей Земного шара болеют аллергическим ринитом (АР), около 320 млн. человек – бронхиальной астмой (БА) [4, 13, 21, 26]. Причем мультиморбидность при различных атопических состояниях приобретает все более значимую социально-экономическую окраску. Об этом свидетельствуют результаты различных клинических исследований [50]. Так, показано, что среди 380 пациентов, страдающих тяжелыми в клиническом плане разновидностями АД, бронхиальная астма (БА) диагностирована у 40,3% больных, а в общей сложности у 60,5% больных выявлены различные заболевания атопического генеза [130]. В тоже время обращает на себя внимание широкое распространение атопических заболеваний, включая АД, у больных с бронхиальной астмой, у которых в 65-85% случаев на её фоне возникают другие болезни атопического генеза (АД, аллергический ринит, риносинусит), что значительно снижает качество жизни [23, 151].

1.5. Современные возможности и проблемы терапии атопического дерматита

В последние десятилетия прослеживается очевидная тенденция к нарастанию случаев тяжелых в клиническом плане разновидностей атопического дерматита рефрактерного к общепринятым методам системной и топической терапии, к особенностям течения которого можно отнести мучительный, не купирующийся зуд [99]. Этим можно объяснить значительные сложности при назначении комплексной терапии, позволяющей в достаточной мере контролировать течение патологического процесса [41]. В соответствии с международными согласительными документами план лечебных мероприятий при легком течении воспалительного процесса при АД включает строгую гипоаллергенную диету, элиминационные воздействия, отсутствие непосредственного контакта с разнообразными раздражающими воздействиями, наружную терапию глюкокортикоидами, ингибиторами кальциневрина, а также применение смягчающих и

увлажняющих средств [6, 12, 104, 110]. При среднетяжелой и тяжелой формах АД в лечении используются глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и часто назначается фототерапия [30, 69, 74, 139]. К наиболее часто применяемым при лечении АД средствам относятся H1-блокаторы, которые связывают специфические участки гистаминовых и лейкотриеновых рецепторов, предотвращая выделение медиаторов воспаления [28, 14]. За счет специфического действия антигистаминные препараты эффективно блокируют процесс дегрануляции тучной клетки, но в значительной степени теряют клиническую эффективность при присоединении иммунных реакций, в которых мастоциты практически не участвуют [27]. В ряде исследований показана достаточно низкая клиническая эффективность антигистаминной терапии больных АД, которая не снижает активность воспалительного процесса и не уменьшает площадь пораженной кожи. В связи с этим она показана больным АД в качестве «адьювантной» (дополнительной терапии). Оценивая перечень применяемых в настоящее время согласно стандартам медицинской помощи медикаментозным средствам, можно прийти к заключению, что большинство из них обладает иммуносупрессивным действием, угнетающим процесс аллергического воспаления. Длительное время в качестве средств, оказывающих иммуносупрессивное действие при воспалении аллергического генеза, включая АД, применялись системные глюкокортикоиды (ГКС) и цитостатики [87]. Механизм действия ГКС многогранен. После проникновения через клеточную мембрану ГКС связываются в цитоплазме со специфическими рецепторами. Затем активированный комплекс ГКС-рецептор попадает в ядро клетки, где при слиянии с ДНК активирует образование соответствующей информационной РНК. В процессе трансляции РНК на рибосомах синтезируются различные регуляторные белки. Благодаря противовоспалительному действию ГКС угнетаются все основные фазы воспаления: альтерация, экссудация и пролиферация. Выраженный иммунодепрессивный эффект в значительной степени возникает вследствие угнетения синтеза таких провоспалительных

интерлейкинов как IL1, IL6, IL12, TNF- α . В процессе применения ГКС выявлена масса различных побочных действий и осложнений: вторичный диабет, остеопороз, синдром Иценко — Кушинга, гипертензия, снижение противоинфекционного иммунитета, нарушение пролиферации хрящевой ткани, приводящее к достоверному замедлению роста у детей. Выявленный кратковременный эффект и недостаточный уровень безопасности при применении ГКС значительно сузили спектр их назначения при АД (дети раннего детского возраста, беременные). В связи с этим рекомендуется при тяжелом течении АД суточную дозу метилпреднизолона назначать не более 0,5 мг/кг в течение 1–2 недель с постепенным снижением до полной отмены в течение 1 месяца [3]. До настоящего времени в случаях торпидного течения АД нередко применяют метотрексат. Обоснованием для его применения является несколько его биологических эффектов. Установлено, что метотрексат обладает способностью активизировать апоптоз Т-клеток и фибробластов, угнетать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, FN α) и усиливать выработку противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 [111]. В недавнем клиническом исследовании (Deo M., 2014) сообщается о результатах ретроспективного анализа лечения 31 детей в возрасте от 10 до 17 лет метотрексатом (низкими дозами). Средняя продолжительность лечения составила 14 месяцев (диапазон 2-38 месяцев). Установлено, что метотрексат оказал положительное воздействие на течение АД в 75% случаев и в 25% случаев лечение было неэффективным. Наиболее частым побочным эффектом от проводимой терапии были нарушения со стороны желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, нарушения стула), отмечалось также незначительное повышение уровня печеночных ферментов [112]. В ряде источников описаны результаты назначения больным с АД антилейкотриеновых средств АД [45]. Установлено, что монтелукаст оказывает выраженное противовоспалительное действие при среднетяжелом течении атопического дерматита у детей возрастной группы от 6 до 16 лет. В рандомизированном исследовании детей в возрасте 8–16 лет со

среднетяжелой разновидностью атопического дерматита показано, что применение монтелукаста привело к улучшению качества жизни детей вследствие значительного угасания зуда, нормализации сна и снижения остроты аллергического воспаления [16, 125]. Основываясь на результатах 24-недельного применения монтелукаста в рекомендованной дозе у 18 детей с АД, авторы пришли к заключению, что данный препарат может применяться лишь в комплексе с более эффективными лечебными средствами [103]. Angelova-Fischer I. и Tsankov N. (2005), считают монотерапию монтелукастом достаточно эффективной при тяжелом атопическом дерматите, особенно в случаях сочетания с астмой и аллергическим ринитом [45].

Одним из средств, применяемых в настоящее время при лечении тяжелых торпидно протекающих клинических форм АД, считается циклоспорин. Циклоспорин является производным штамма грибка *Tolypocladium inflatum*, который был использован в трансплантологии. Циклоспорин (циклический ундекапептид) избирательно воздействует на Т-лимфоциты, подавляя активацию кальциневрина, он подавляет активацию мононуклеаров [1, 58]. Таким образом, действие циклоспорина специфично, и в тоже время обратимо. В отличие от цитостатиков не угнетает процессы гемопоэза и функциональную активность фагоцитов.

Большой интерес представляло исследование, в котором участвовали 40 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет с тяжелыми клиническими проявлениями АД. 21 ребенку были назначены короткие курсы циклоспорина, 19 детям проводилась непрерывная терапия. Циклоспорин (Сандиммун Неорал) применялся в дозе 5 мг/кг в сутки. На основании проведенных в течение года исследований, исследователи пришли к заключению, что терапия циклоспорином оказалась эффективной в обеих группах больных. Причем выраженная положительная динамика в течении патологического процесса была достигнута во временном интервале от 8 до 12 недель применения циклоспорина. У 3 из 21 пациента первой группы после одного короткого курса циклоспорина состояние относительной клинической ремиссии

сохранялось в течение всего срока наблюдения. Остальным больным в связи с обострениями АД назначалось дополнительно 1-2 коротких курса терапии циклоспорином. Таким образом, было показано, что короткие курсы терапии циклоспорином по возможности оказания благоприятного терапевтического воздействия на течение патологического процесса у детей с АД практически не уступают длительному непрерывному применению данного препарата, позволяя реально уменьшить общую совокупную дозу препарата и частоту развития нежелательных побочных действий и осложнений. Аналогичные выводы можно сделать при изучении обзора литературы, в котором представлены данные об эффективности различных режимов назначения циклоспорина детям с тяжелыми формами АД. Автор, обобщая зарубежный, российский и собственный опыт, делает вывод о том, что более эффективны при лечении тяжелых неконтролируемых форм АД короткие циклы циклоспорина – от 6 до 12 недель с повторным при необходимости назначением препарата. Для исключения возможности появления побочных эффектов проводятся динамические биохимические исследования. Вместе с тем, не рекомендуются курсы терапии циклоспорином длительностью менее 6 недель, а также внезапное прекращение лечения [13, 21, 15].

В литературе встречаются сообщения, в которых указывается, что длительная иммуносупрессивная терапия с использованием поддерживающих дозировок циклоспорина позволяет сохранить клиническую ремиссию заболевания значительно дольше, чем методика использования коротких курсов препарата. Объяснением этому авторы считают отсутствие нормализации уровня в крови детей, страдающих тяжелыми формами АД, II-4, II-5 и II-13 в процессе проведения короткого курса терапии циклоспорином. В одном из исследований 40 детей в возрасте $11,6 \pm 1,52$ года с тяжелой атопической экземой были рандомизированы на 2 группы. Пациентам первой группы был назначен метотрексат (по 7,5 мг еженедельно), детям второй группы - циклоспорин (2,5 мг/ кг ежедневно) в течение 12 недель с последующим 12-недельным наблюдением. Оценка тяжести течения экземы

проводилась с помощью индекса SCORAD. Непосредственно после окончания лечения (на 12-й неделе) у пациентов первой группы абсолютное снижение SCORAD составило $26,25 \pm 7,03$ по сравнению с исходными данными, а во второй группе - $25,02 \pm 8,21$ при незначительных побочных эффектах у больных обеих групп [155].

На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что метотрексат и циклоспорин в низких дозах являются клинически эффективными, относительно безопасными и могут применяться при лечении тяжелой атопической экземы у детей.

Новые возможности и перспективы значительного повышения эффективности и безопасности терапии АД появились с разработкой биологических препаратов [20, 35, 108]. Биологическая терапия основывается на применении моноклональных антител, блокирующих цитокины воспаления или рецепторы к ним. За счет высокой специфичности воздействия реализуется возможность предотвращения развития цитокинового каскада, опосредующего иммунное воспаление и активацию клеток в органах-мишенях. Вместе с тем, в процессе их применения не отмечается значительного негативного влияния на витальные физиологические процессы - системы кроветворения, метаболизма, клеточную митотическую активность. Одним из первых биологических препаратов, использованных в аллергологии, является омализумаб - гуманизированное моноклональное IgG1 каппа-антитело, препятствующее связыванию IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Омализумаб показал достаточную эффективность при длительном лечении аллергической астмы и назначении больным с сезонным аллергическим ринитом [29]. При назначении больным с тяжелыми клиническими проявлениями АД с сопутствующей бронхиальной астмой омализумаб показал сопоставимую клиническую эффективность с CsA. Однако разрешение патологического процесса в процессе терапии CsA происходило раньше, чем при лечении омализумабом, однако он способствовал более

раннему восстановлению бронхолегочной проходимости. Более благоприятные результаты получены при изучении дупилумаба - гуманизированного моноклонального антитела подкласса IgG4, которое блокирует передачу сигналов интерлейкинов IL-4 и IL-13 через рецепторы I и II типа [88, 84, 85, 113, 80, 79, 83]. В настоящее время в Российской Федерации, в странах Евросоюза и США одобрен для применения у больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД, в том числе у лиц детского возраста старше 6 лет дупилумаб (Дупиксент) [11, 38]. В литературе приводятся результаты двух исследований фазы 3, LIBERTY AD SOLO 1 (NCT02277743) и SOLO 2 (NCT02277769), в которых дается оценка эффективности применения дупилумаба на симптомы БА и качество жизни пациентов с АД средней и тяжелой степени. В работе были использованы индексы NRS, SCORAD, DLQI, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник EuroQol (EQ-5D). В процессе наблюдения за больными, получавшими дупилумаб в течение первых 2 недель лечения, наблюдалось усиление зуда, тревоги и расстройств сна. В последующем состояние больных стабилизировалось и стало улучшаться. В конце 16-й недели лечения у больных констатировано почти полное угасание зуда, значительное снижение индекса SCORAD и улучшение качества жизни [26, 81].

В аналогичном исследовании показано, что применение дупилумаба значительно улучшило объективные показатели АД, способствовало устранению состояния тревоги и депрессии. К нежелательным явлениям можно было отнести реакции в месте инъекции и возникновение конъюнктивита у ряда больных. Таким образом был сделан вывод о том, что дупилумаб обладает благоприятным профилем польза-риск [86].

При метаанализе 50 рандомизированных контролируемых исследований [149] у больных хроническими дерматозами, в том числе АД, которым назначались апремиласт, азатиоприн (AZA), барицитиниб, циклоспорин А (CSA), кортикостероиды, дупилумаб, интерферона-гамма, иммуноглобулины (IVIG), меполизумаб, метотрексат (MTX), омализумаб, упадацитиниб и

устекинумаб были получены следующие данные. Наибольшей клинической эффективностью отличалась терапия дупилумабом, которая прослеживалась в течение года. Менее благоприятные результаты определялись при применении АЗА, барицитиниба и КСА. На основании 3-летних исследований Beck L.A. и соавт. (2020) считают, что дупилумаб обеспечивает достаточную безопасность и значительную эффективность в течение 3 лет у взрослых пациентов с умеренным и тяжелым атопическим дерматитом [82]. По мнению Vlauveld A. (2018), в процессе применения дупилумаба происходит существенное снижение сывороточного IgE [78].

В приведенном клиническом наблюдении показано, что таргетная биологическая терапия препаратом дупилумаб в стартовой дозе 600 мг, затем по 300 мг 1 раз в 2 неделю, оказала значительное положительное влияние у больного с тяжелым неконтролируемым течением БА и АД. Положительный эффект характеризовался значительным регрессом основных клинических проявлений этих заболеваний, нормализацией сна, почти полным угасанием зуда. Пациент продолжал базисную терапию в полном объеме с оценкой эффективности и безопасности лечения каждые 2 недели [23]. Vieber T. 2020), изучил частоту возникновения нежелательных явлений и осложнений у 2531 пациента с аллергическими заболеваниями, получавшего барицитиниб [127]. Им было установлено, что наиболее часто в процессе применения барицитиниба возникали простой лишай и герпетическая экзема. По данным Calabrese L. (2020), барицитиниб показал многообещающие результаты в исследованиях фазы II и III, в виде быстрого и выраженного угасания зуда и нормализации сна [57]. Полученные результаты в сочетании с преимуществом перорального приема препарата, позволившего снизить его себестоимость, что позволяет рассматривать барицитиниб в качестве одного из возможных вариантов системной терапии АД первой линии [77, 44, 56]. Napolitano M. (2020-2021) на основании собственных исследований пришел к заключению, что барицитиниб, обладающий высоким уровнем тропности в отношении JAK1 и JAK2, также, как и аброцитиниб - пероральный ингибитор JAK1,

оказывали положительное воздействие на течение воспалительного процесса у больных со среднетяжелой и тяжелой разновидностью АД [129, 150]. Причем клиническая эффективность применения ингибиторов JAK была сопоставимой с таковой при лечении дупилумабом [33, 137, 90]. Нежелательные побочные действия были умеренными или слабо выраженными, что в большинстве случаев не приводило к отмене препаратов. Newsom M. (2020), проведя анализ результатов исследований фазы II и III различных биологических препаратов (дупилумаба, тралокинумаба, лебрикизумаба, немолизумаба, антител против OX40, барицитиниба, аброцитиниба и упадацитиниба), считает целесообразным дальнейшее их изучение, что позволит разработать новые более эффективные терапевтические опции при АД [117]. Большой интерес, по мнению автора, представляет сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения при АД биологических препаратов, направленных на те или иные интерлейкины и агентов широкого действия, таких как ингибиторы JAK. Nguyen HL. (2019) также считает перспективным дальнейшие исследования терапевтических возможностей различных биологических препаратов - крисаборола и дупилумаба, ингибиторов JAK-STAT (барицитиниба, упадацитиниба, PF-04965842, ASN002, тофацитиниба, руксолитиниба, дельгоцитиниба, модуляторов арилуглеводородных рецепторов - тапинарофа, антагонистов ИЛ-4/ИЛ-13 - лебрикизумаба и тралокинумаба, а также антагониста ИЛ-31Ра – немолизумаба [118].

По мнению Furue M.J. (2020), барицитиниб может применяться у больных БА средней и тяжелой степени [94]. Его основное преимущество перед дупилумабом заключается в том, что многие пациенты предпочитают медикаментозные средства для перорального применения инъекционным препаратам [10]. Вместе с тем Cotter DG. (2017), считает, что прежде чем использовать ингибиторы JAK при атопическом дерматите, необходимо провести несколько крупных исследований по изучению безопасности и клинической эффективности [71]. В материалах Kabashima K. (2021),

представлены данные об успешном применении немолизумаба, гуманизированного моноклонального антитела, нацеленного на рецептор IL-31 [106].

Таким образом, на основании изучения литературных данных можно прийти к заключению, что наиболее эффективными в клиническом плане являются иммуносупрессивные воздействия. В связи с вышеизложенным дальнейшее исследование различных режимов монотерапии дупилумабом и его сочетанного применения с циклоспорином представляется перспективным направлением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

85 детям и подросткам с атопическим дерматитом проведено стационарное и амбулаторное лечение на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, в условиях дерматологического отделения Российской детской клинической больницы г. Москвы, Лечебно-реабилитационном клиническом центре, медицинском центре «Личный Доктор». Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом и Ученым советом ФНМО МИ РУДН. Все дети и подростки, принявшие участие в исследовании, или их официальные представители оформили добровольное информированное согласие и согласились на использование их персональных и иллюстративных данных по ходу научно-клинических исследований и в публикациях.

Критерии включения больных в исследование: больные обоих полов в возрасте от 7 до 17 лет с установленным диагнозом АД со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой степенью тяжести заболевания, в том числе с дерматореспираторным синдромом, не имевшие положительного ответа на ранее проводимую стандартную терапию, не получавшие в последние 6 месяцев какие-либо виды иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения: тяжелые хронические заболевания, туберкулез, ВИЧ, сифилис, онкологические заболевания, добровольный отказ от участия в исследовании.

2.2. Методы физикального обследования

При первичном осмотре больных кроме визуального обследования фиксировались паспортные данные и изучались данные анамнеза. При сборе анамнеза учитывались сроки возникновения первой манифестации атопического дерматита и последующего его течения, собирались сведения об

особенностях полового развития, наследственных факторах, сопутствующих соматических заболеваниях, в том числе atopического генеза, о непереносимости лекарственных препаратов, жилищно-бутовых условиях, что давало возможность в полной мере оценить тяжесть клинического течения atopического дерматита. В работе использовался мониторинг результатов общеклинических и специальных методов, а также оценивались итоги ближайших и отдаленных сроков наблюдения. В ряде случаев проводились консультации смежных специалистов (терапевта, гастроэнтеролога, генетика, эндокринолога и др.).

Для определения тяжести atopического дерматита использовался индекс площади и тяжести экземы (**EASI**). Он колеблется от 0 (отсутствие экземы) до 72. В настоящее время **EASI** осуществляет функции основного метода интегральной оценки интенсивности клинических проявлений atopического дерматита; данный метод настоятельно рекомендуется включать во все клинические исследования, касающиеся atopического дерматита. Индекс **EASI** базируется на возможности объективного определения суммарного показателя интенсивности наиболее характерных симптомов заболевания: эритемы, инфильтрации, эксфолиаций и лихенификации с учетом площади поражения кожи. Одним из достоинств **EASI** является возможность использования этого индекса для определения эффективности лечения. С помощью индекса **EASI** течение данного дерматоза рассматривается как легкая степень 0.1-1.0 баллов, умеренная 1.1-7.0 баллов, средняя: 7.1-21.0 баллов, тяжелая: 21.1-50.0 баллов, очень тяжелая: 50.1-72.0 баллов. Интенсивность кожного зуда рассчитывали по шкале Pruritus VAS score (1-3 балла - отсутствие зуда, 4 - 6 баллов - умеренный зуд, 7 - 10 баллов - сильный, нестерпимый зуд). Использование в настоящем исследовании индекса DLQI «Дерматологический индекс качества жизни», состоящего из 10 вопросов (физическое состояние, интенсивность боли, общее состояние здоровья, уровень социального взаимодействия, состояние эмоциональной сферы, основные аспекты психологического здоровья), позволило получить

объективные данные о качестве жизни детей и подростков с АД до начала лечения, в процессе лечебных мероприятий и после их окончания. В вопросе вариант ответа был один. Вопрос весил от 0 до 3 баллов. Индекс определялся путем сложения баллов и находился в интервале от 0 до 30 баллов. Предельное значение индекса – 30 баллов свидетельствовало о наиболее выраженном отрицательном воздействии АД на качество жизни больного.

2.3. Методы лабораторных исследований

2.3.1. Общеклинические лабораторные исследования

При обследовании детей и подростков с атопическим дерматитом использовался комплекс общеклинических исследований: общий анализ крови (исследование гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex); биохимический анализ крови (общий белок, креатин, АлАТ, АсАТ, глюкоза, щелочная фосфатаза); общий анализ мочи.

2.3.2. Иммуноферментный анализ

Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови больных атопическим дерматитом с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, применяя диагностические наборы реактивов BioSource Camarillo (США). В качестве нормальных показателей изучаемых интерлейкинов использовались референсные значения, предоставленные производителем реактивов.

Определение МИФ

Содержание МИФ в сыворотке крови и продукцию МИФ периферическими мононуклеарными клетками измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

2.4. Методика лечения больных атопическим дерматитом

Для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита применялся Дупилумаб. (Торговые названия — Дупиксент (Dupixent)) и топические антагонисты кальциневрина. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело против рецептора альфа интерлейкина-4. Начальная доза варьировала от 0,3 до 0,6 г.

Дупилумаб вводился с интервалом в 14 дней в дозе от 0,2 до 0,3 г. В группе 1А дупилумаб применялся 12 недель, после чего спустя 2 недели назначался курс циклоспорина (неорала) в суточной дозе 2.5 мг/кг в 2 приема в течение 4 недель и топический антагонист кальциневрина. В группе 1Б Дупилумаб применялся 16 недель, после чего назначался топический антагонист кальциневрина. Больным 2 группы назначался циклоспорин (неорал) в суточной дозе 3.0 мг/кг в 2 приема, по достижении выраженного клинического эффекта суточная доза препарата постепенно снижалась до полной отмены, лечение проводилось на протяжении 12 недель, после чего назначались топические антагонисты кальциневрина.

2.5. Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовались программы Statistica 64 ver. 12 Copyright StatSoft. Inc. и WPS Office. Применялись методы непараметрической и параметрической статистики: дисперсионный анализ ANOVA, сравнение распределения по тестам Sign Test, Wilcoxon Matched Pairs Test, непараметрический дисперсионный анализ Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks и Median Test. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3): Me [Q1; Q3]. При анализе динамики изменения факторов применяли Friedman ANOVA тест и вычислялся коэффициент конкордации. Также вычисляли параметры описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиану, квартили и сумму баллов. При анализе данных учитывали

поправку Бонферрони на множественность сравнений. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистическая значимость считалась состоятельной при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Под нашим наблюдением получали лечение в условиях дерматологического отделения Российской детской клинической больницы г. Москвы, на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, Лечебно-реабилитационном клиническом центре, медицинском центре «Личный Доктор» 85 детей и подростков с atopическим дерматитом.

В историях болезни и амбулаторных картах детей отражались сведения об их поле и возрасте, сроках начала заболевания и его длительности, триггерных факторах, способствующих возникновению atopического дерматита и бронхиальной астмы. Изучались сведения о наследственности, о сопутствующих и перенесенных соматических заболеваниях, аллергологическом анамнезе, общем состоянии здоровья, данные общеклинических и специальных исследований, оценивались терапевтические возможности использованных лечебных методик и результаты последующего наблюдения. На основании совокупности изученных данных были получены объективные представления об особенностях клинического течения atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей и подростков, принявших участие в исследовании.

Из представленных в Таблице 2 и на Рисунке 1 данных следует, что в исследовании приняли участие 36 мальчиков и 49 девочек (Д:М=1,36). Возраст детей с atopическим дерматитом варьировал от 7 до 17 лет. Причем, большая часть пациентов была старше 12 лет (81,2%).

Сведения о возрасте детей и подростков, в котором возникли первые клинические проявления atopического дерматита (Таблица 3), свидетельствуют о том, что чаще всего первая манифестация заболевания отмечалась у детей в 35,2% случаев (30 больных) в первые 6 месяцев жизни, у 21 пациента (24,7%) в возрасте от 6 месяцев до года, у 15 детей (17,7%)

клиническая симптоматика АД возникла в интервале от 1 года до 2-х лет, у 8 детей (9,4%) АД появился в возрасте от 2 -х до 3-х лет; у остальных пациентов заболевание возникало в более поздние сроки. Такое раннее начало atopического дерматита у обследованных нами пациентов в немалой степени объяснялось генетической составляющей, снижением неспецифической резистентности, обусловленной сопутствующими заболеваниями, нерациональным питанием и провоцирующим влиянием внешних факторов.

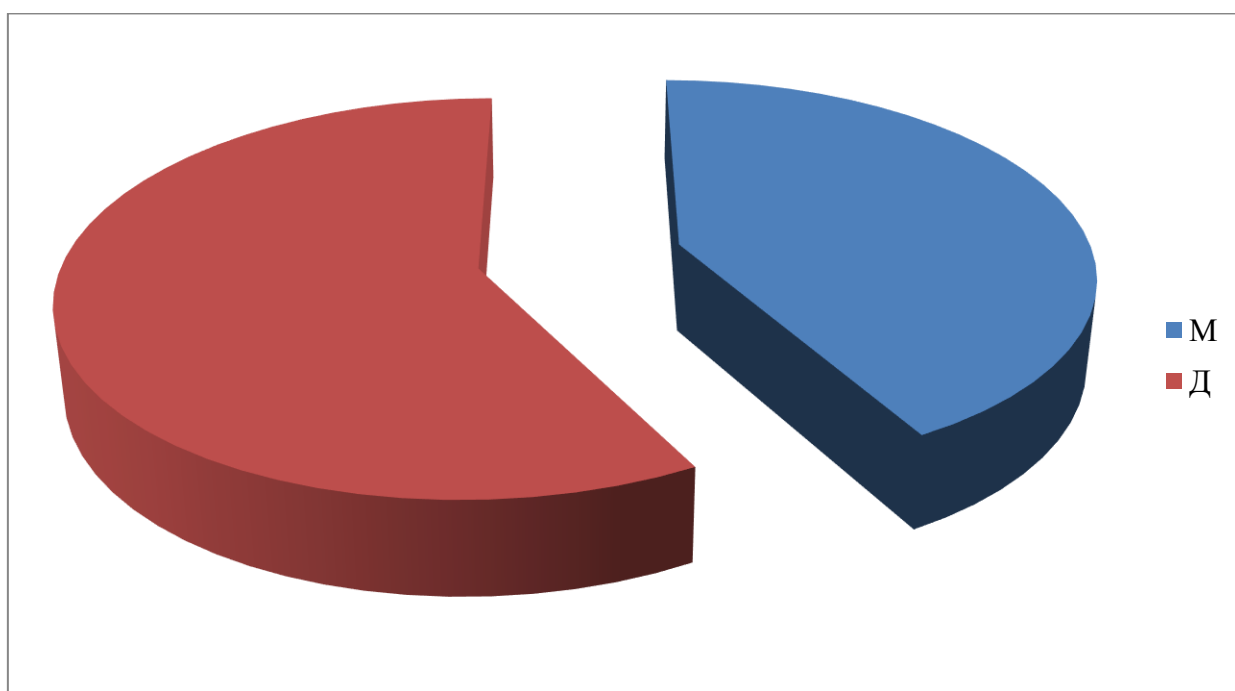


Рисунок 1 - Распределение пациентов с atopическим дерматитом по полу

Длительность течения atopического дерматита у детей и подростков (Таблица 4) колебалась в довольно широких временных пределах (от 6 месяцев до 17 лет). Тем не менее, обращал на себя внимание тот факт, что у большей части пациентов atopический дерматит протекал на протяжении большей части их жизни, то есть наблюдалось хроническое перманентное течение патологического процесса. Наиболее часто (у 29 детей – 34,2%) длительность течения заболевания варьировала от 6 до 17 лет.

Таблица 2 - Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Мальчики подростки		Девочки девушки	
	абс.	%	абс.	%
С 6 до 8 лет	2	2,35	2	2,35
8-12 лет	6	7,05	6	7,05
12-14 лет	8	9,4	12	14,1
14-16 лет	10	11,7	14	16,5
16-17 лет	10	11,8	15	17,7
Итого:	36	42,3	49	57,7

Таблица 3 - Характеристика больных в зависимости от возраста, в котором началось заболевание

Возраст (месяцев, лет)	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
с момента рождения до 6 месяцев	11	12,9	19	22,3
6 месяцев -1 год	10	11,7	11	12,9
1 год -2 года	6	7,05	9	10,7
2 года – 3 года	3	3,5	5	5,9
больше 3 лет	6	7,05	5	5,9
Итого:	36	42,3	49	57,7

Таблица 4 - Характеристика больных

Длительность заболевания	Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%
месяцы, годы				
от 6 месяцев до 1 года	2	2,4	4	4,7
от 1 года до 2 лет	3	3,5	5	5,9
от 2 лет до 3 лет	3	3,5	7	8,2
от 3 лет до 4 лет	6	7,0	8	9,4
От 4 лет до 5 лет	9	10,6	9	10,6
свыше 5 лет	13	15	16	18,8
Итого	36	42,4	49	57,6

Большой практический интерес представлял анализ факторов, способствующих возникновению атопического дерматита и его рецидивов (Таблица 5). При изучении анамнеза у 64 пациентов (75,3%) выявлено способствующее развитию атопического дерматита воздействие различных триггерных факторов. К наиболее часто встречающимся факторам относились психоэмоциональный стресс, который перенесли 18 детей (21,2%) и нарушения гипоаллергенной диеты, допущенные у 17 детей (20%). Часто пусковым фактором в развитии атопического дерматита и его рецидивов являлись сопутствующие бактериальные, вирусные и грибковые заболевания кожи, выявленные у 12 детей (14,1%). У 6 пациентов (7%) рецидивы атопического дерматита наблюдались после обострения фокальной инфекции (тонзиллит, гайморит, фронтит). Вместе с тем, у 21 ребенка (24,7%) появление атопического дерматита не было с действием триггеров.

Таблица 5 - Факторы, провоцирующие возникновение АД

№	Провоцирующий фактор	абс.	%
1.	Обострение очагов фокальной инфекции	6	7,0
2.	Психо-эмоциональный стресс	18	21,2
3.	Пищевые погрешности	17	20
4.	Простудное заболевание, ОРВИ	7	8,2
6.	Переохлаждение	4	4,7
7.	Герпетические поражения кожи	5	5,9
8.	Бактериальные и грибковые инфекции кожи	7	8,2
9.	Провоцирующий фактор не выявлен	21	24,7

Отягощенный семейный анамнез, заключающийся в наличии атопического дерматита у одного из родителей или у обоих, определен у 39 (45,9%) наблюдавшихся нами детей. Наличие других заболеваний атопического генеза у родителей выявлено при сборе анамнеза у 18 детей (21,2%). Согласно анамнестическим данным атопический дерматит у ближайших родственников отмечен у 14 (16,5%) детей. При сборе анамнеза было установлено, что 38 (44,7%) детей находились на грудном

вскармливания, а искусственные питательные смеси получали ранее 52 (61,1%) пациента. Повышенная восприимчивость к климатическим и сезонным воздействиям (значительные изменения температуры и атмосферного давления, повышенная влажность), определялись у 38 детей, причем в большинстве случаев (44,7%) наибольшая частота рецидивов атопического дерматита приходилась на осенне-зимний период, сопровождаясь угасанием клинической симптоматики заболевания в весенне-летнее время. Летний тип течения атопического дерматита с рецидивами заболевания в весенне-летний период времени установлен у 5 (5,9%) детей. Однако у 29 (34,1%) пациентов наблюдался непрерывно-рецидивирующий перманентный характер течения АД, когда не прослеживалась очевидная взаимосвязь между длительностью обострений АД и воздействием негативных климатических и сезонных факторов.

Одним из важных критериев, позволяющих получить объективное представление о тяжести течения атопического дерматита, являлись результаты изучения частоты рецидивов заболевания у наблюдавшихся нами детей и подростков (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота рецидивов у детей, страдающих атопическим дерматитом

Количество рецидивов в год	Количество детей с атопическим дерматитом
1-2	14 (16,5%)
3-4	35 (41,2%)
более 5	36 (42,3%)

Представленные в Таблице 6 данные свидетельствуют о том, что лишь у 14 детей (16,5%) патологический процесс носил сезонный характер (1-2 рецидива в год), в то время как у большинства больных обострения заболевания возникали гораздо чаще.

На хроническое персистирующее течение заболевания, часто сопровождающегося психологическим истощением, указывают анамнестические данные обследованных детей и подростков (Таблице 7). Из таблицы видно, что временная протяженность рецидивов атопического дерматита, превышающая месяц, выявлена у 39 (45,9%) детей и лишь у 14 (16,5%) детей клинические проявления атопического дерматита угасали в интервале от 7-14 дней.

Таблица 7 - Распределение детей с АД, учитывающее длительность рецидивов заболевания

Длительность рецидива (дни)	Количество детей с АД
7-14 дней	14 (16,5%)
15-30 дней	32 (37,6%)
свыше 30 дней	39 (45,9%)

Количественный и качественный состав сопутствующих заболеваний у принявших участие в исследовании детей и подростков с атопическим дерматитом существенно отличалась от средневзвешенного распределения заболеваний в Российской Федерации (Таблица 8). Среди соматических болезней наиболее часто встречались дисбиотические нарушения кишечника, выявленные у 44 детей (51,8%). Отмечался высокий уровень таких заболеваний атопического генеза как бронхиальная астма, выявленная у 30 (35,3%) детей, поллиноз – у 21 (24,7%), аллергический ринит – 9 (10,6%) пациентов. Анализ сведений, полученных при изучении анамнеза, позволил выявить состояние сенсбилизации к пыльцевым и бытовым раздражителям у 9 (10,6%) детей и подростков, к эпидермальным аллергенам - у 19 (22,3%) детей и подростков. Среди сопутствующих заболеваний довольно редко выявлялась эндокринная патология, болезни системы, болезни ЛОР-органов и центральной нервной системы.

Таблица 8 - Сопутствующие заболевания у детей с АД

№	Нозологические формы болезни	абс.	%
1	Заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, гайморит и др.) и дыхательных путей.	6	7
2	Дисбиотические нарушения кишечника	44	51,8
3	Болезни органов пищеварения, в т. ч. болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	4	4,7
4	Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	7	8,2
5	Пищевая аллергия, сенсибилизация к эпидермальным аллергенам и грибкам	19	22,3
6	Сенсибилизация к пыльцевым или бытовым аллергенам	9	10,6
7	Болезни нервной системы и психические заболевания	4	4,7
8	Поллиноз	21	24,7
9	Аллергический ринит	9	10,6
10	Болезни системы кровообращения	3	3,5
11	Бронхиальная астма	30	35,3

Клинические проявления АД были довольно типичны, и в подавляющем большинстве случаев не возникало сложностей при диагностике этого широко распространенного дерматоза. Клиническая картина заболевания у наблюдавшихся нами детей характеризовалась разнообразием клинической симптоматики, возникающей вследствие полиморфизма высыпаний. На момент первичного осмотра все дети жаловались на сильный зуд вплоть до скальпирующего, особенно в ночное время; среднее значение зуда согласно шкале Pruritus VAS score равнялась $7,4 \pm 0,9$. Вследствие чего у 38 детей (44,7%) наблюдалось нарушение сна и последующее психическое истощение. Кожно-воспалительный процесс был представлен эритематозной, папулезной, пятнисто-папулезной и везикулезной сыпью. К характерным чертам атопического дерматита у детей в возрасте до 10-12 лет можно отнести преобладание в клинической картине экссудативных явлений: возникновение на фоне разлитой подостровоспалительной эритемы с нечеткими контурами многочисленных экссудативных папул, везикул, серозных корочек,

эксфолиаций, поверхностных трещин. Патологический процесс сопровождался сильным зудом и располагался в основном на кожных покровах выступающих частей лица, заднебоковой поверхности шеи, в области латеральной поверхности верхних и нижних конечностей. Дермографизм чаще определялся как смешанный, значительно реже как стойкий белый. Часто наблюдались характерные участки мощной лихенификации в области локтевых и подколенных складок, задней и заднебоковой поверхности спины, шеи, запястья и слившихся папулезных элементов телесного цвета (Рисунок 2). Нередко наблюдалось поражение периорбитальной области и явления атопического хейлита. Из вспомогательных признаков у 5 детей наблюдалась складка Денье-Моргана. У 12 (14,1%) детей возникали инфекционные осложнения атопического дерматита в виде пустулезных элементов, фликтен, серозно-гнойных корочек. У подростков с АД четко прослеживалась тенденция к трансформации экссудативных явлений в инфильтративный процесс. Как правило, у наблюдавшихся детей воспроизводился стойкий белый дермографизм. Помимо участков папулезной инфильтрации и лихенификации с типичной локализацией патологического процесса обращала на себя внимание сухость кожных покровов (ксероз) и наличие мелкопластинчатого шелушения. Согласно индексу EASI, у детей и подростков, включенных в исследование, атопический дерматит у 30 пациентов (35,3%) протекал как среднетяжелый, у 35 (41,1%) больных – в виде тяжелой разновидности заболевания и у 20 (23,6%) – в виде очень тяжелой разновидности дерматоза (Рисунок 3). Среднетяжелое течение заболевания у наблюдавшихся детей характеризовалось средними значениями EASI равными $18,5 \pm 0,9$ балла, частотой обострений АД до 4-х в год и резистентностью к рутинным методам лечения (Рисунок 3)

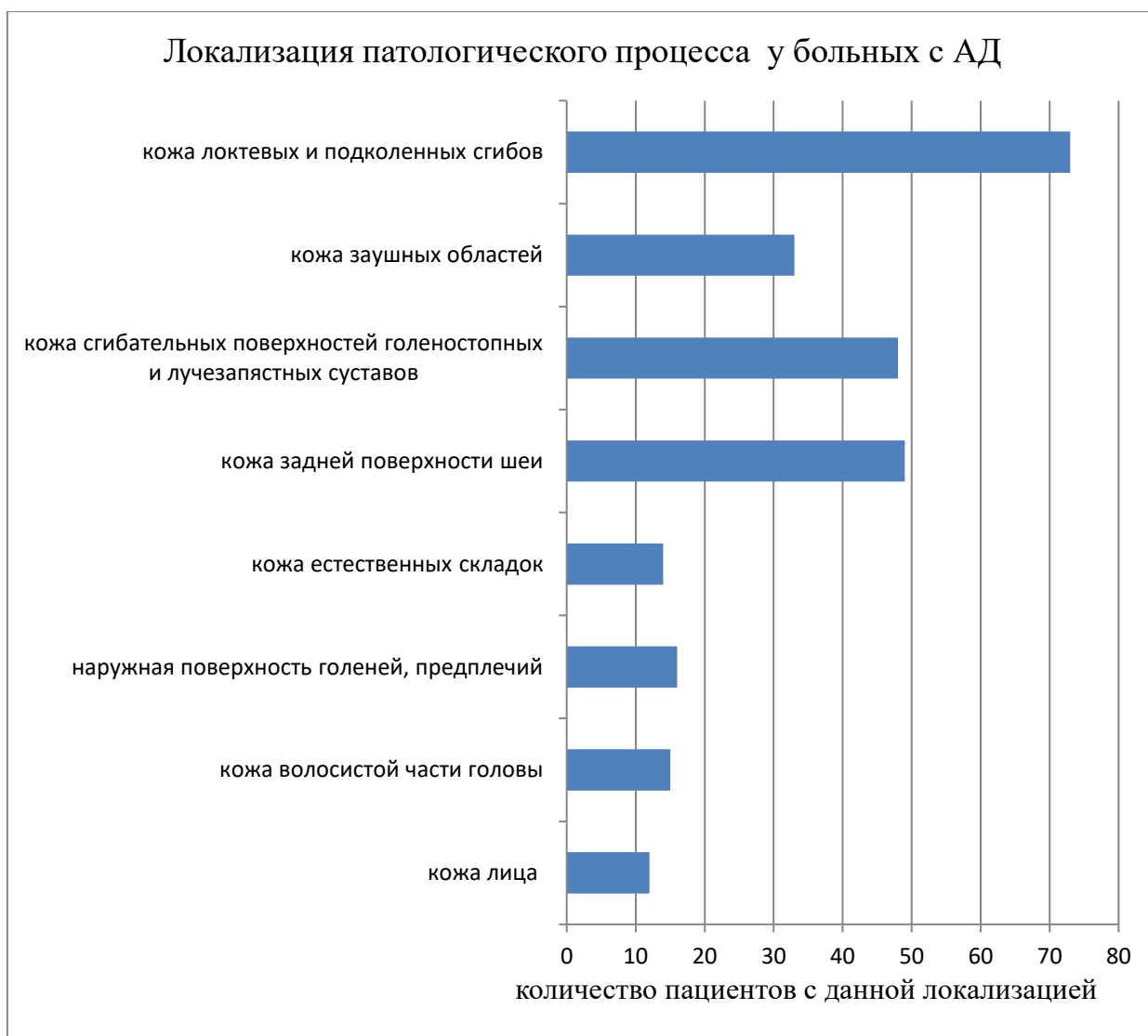


Рисунок 2 - Локализация воспалительного процесса у больных АД

При тяжелом течении патологического процесса среднее значение EASI равнялась $41,8 \pm 1,4$ баллам, выраженные обострения АД отмечались чаще 4 раз в год, ремиссия АД длились менее 2 месяцев, при очень тяжелой разновидности дерматоза (среднее значение EASI- $62,3 \pm 2,8$ балла) патологический процесс носил перманентный характер и был крайне торпиден к общепринятым видам терапии. У 18 детей и подростков на основании результатов исследования функции внешнего дыхания определялось нарушение бронхиальной проводимости. Рост количества форсированного выдоха после бронходилатации (ОФВ1) на 18,4% свидетельствовал об

отсутствии ремиссии в течении бронхиальной астмы, несмотря на постоянное лечение ИГКС.

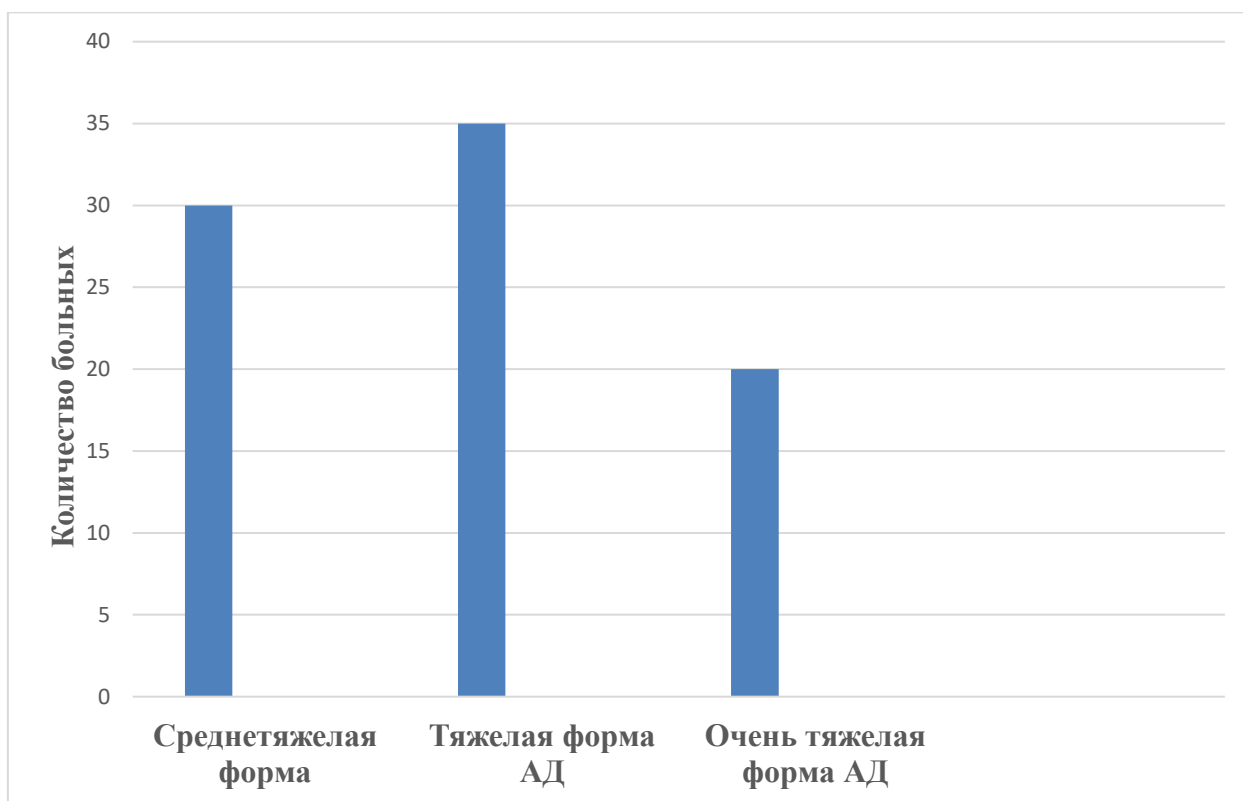


Рисунок 3 - Распределение больных АД по тяжести течения заболевания согласно индексу EASI

В исходном фоне и в процессе применения различных лечебных методик пациентам с АД назначались комплексные общелабораторные исследования (Таблица 9).

Как видно из таблицы, у детей и подростков, страдавших атопическим дерматитом, наблюдались различные изменения общелабораторных анализов. Чаще всего эозинофилия, лейкоцитоз, лимфопения, ускоренное СОЭ, нарушение биохимических анализов крови.

Таблица 9 - Сравнительная лабораторная характеристика обследованных больных с atopическим дерматитом

Исследованные лабораторные показатели	Группа больных с МЭЭ
Эозинофилия	35 (41,2%)
Лейкоцитоз	6 (7,0%)
Лимфопения	12 (14,1%)
Тромбоцитопения	2 (2,3%)
Ускорение СОЭ	25 (29,4%)
Повышение уровня глобулинов, γ -глобулиновых фракций	2 (2,3%)
Повышение уровня С-реактивного белка	5 (5,9%)
Функциональные пробы печени:	10 (11,8%)
гипербилирубинемия	1 (1,2%)
гиперхолестеринемия	1(1,2 %)
повышение триглицеридов	1 (1,2%)
повышение белково-осадочных проб (тимоловая, сулемовая проба)	2 (2,3%)
Повышение АЛТ	3 (3,5%)
Повышение АСТ	2 (2,3%)

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В последние годы при лечении детей с атопическим дерматитом используется широкий арсенал медикаментозных средств как наружной (топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, эмоленты), так и системной терапии (H-1 и H-2 блокаторы, глюкокортикоиды, иммуносупрессивные средства). В тоже время, учитывая нарастающую резистентность воспалительного процесса к рутинной терапии, частую неудовлетворенность больных АД результатами проведенного лечения, довольно остро стоит вопрос создания и внедрения более совершенных способов терапии, позволяющих реально контролировать течение АД. Перспективным в этом направлении выглядит разработка показаний и практическое применение при атопическом дерматите препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, угнетающие синтез ключевых цитокинов. Одним из таких средств таргетной терапии является дупилумаб - моноклональное антитело против рецептора альфа интерлейкина-4, показавший обнадеживающие результаты при лечении АД в многоцентровых клинических исследованиях. В данном клиническом исследовании проводится сравнительная оценка терапевтических возможностей дупилумаба при различных режимах его назначения как в виде монотерапии, так и в сочетании с циклоспорином в сравнении с циклоспорином.

Всего в исследовании приняли участие 85 детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита.

Показаниями для включения детей и подростков в клиническое исследование являлись следующие критерии:

1. Выраженная клиническая симптоматика атопического дерматита на момент первичного осмотра.
2. Резистентность к ранее проводимой терапии.

3. Отсутствие сведений о применении иммуносупрессивной терапии.
4. Возраст пациентов от 7 до 17 лет.
5. Подписанное согласие на проведение обследования и лечения.

В группы больных для проведения исследования не включались:

1. Пациенты младше 6 лет.
2. Дети и подростки, страдающие сахарным диабетом, либо с нарушенной толерантностью к глюкозе.
4. Больные с онкологическими и инфекционными заболеваниями.
5. Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

В рамках исследования в зависимости от вида проводимого лечения методом рандомизации были сформированы 2 группы больных (Таблица 10). В первую группу вошли 45 детей и подростков с АД, причем 20 из них (подгруппа 1А) получали сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином и 25 (подгруппа 1Б) – монотерапию дупилумабом. Вторая группа состояла из 40 человек, которым проводилась терапия циклоспорином.

Таблица 10 - Количество пациентов, включенных в группы в зависимости от вида проводимого лечения

Группы пациентов		Метод терапии	Количество больных	
			abs	%
Первая группа	1А	Дупилумаб + циклоспорин	20	23,5
	1Б	Дупилумаб	25	29,4
Вторая группа		циклоспорин	40	47,1

Сформированные группы пациентов были примерно сопоставимы по полу и возрасту, однородны по тяжести течения атопического дерматита и показателям индекса EASI (Таблицы 11, 12, 13). Как видно из представленных данных, больший удельный вес во всех группах приходился на пациентов

женского пола и большая часть больных, принявших участие в исследовании, были в возрасте от 14 до 17 лет (61,1%).

Таблица 11 - Гендерный и возрастной состав больных в лечебных группах

Возраст	Первая группа				Вторая группа		Всего:	
	1А		1Б		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
С 7 до 8 лет	-	1 1,2%	- %	1 1,2%	1 1,2%	1 1,2%	2 2,3%	2 2,3%
8-12 лет	1 1,2%	2 2,3%	1 1,2%	3 3,5%	4 4,7%	2 2,3%	6 7,0%	7 8,2%
12-14 лет	1 1,2%	2 2,3%	1 1,2%	4 4,7%	5 5,9%	3 3,5%	7 8,2 %	9 10,6%
14-16 лет	3 3,5%	5 5,9%	2 2,3%	4 4,7%	6 7,0%	4 4,7%	11 12,9%	13 15,3%
16-17 лет	1 1,2%	5 5,9%	3 3,5%	7 8,2%	7 8,2%	5 5,9%	11 12,9%	17 20%
Итого:	6 6,9%	15 17,6%	7 8,2%	19 22,3%	23 27%	15 17,6%	36 42,5%	49 57,5%

Как видно из данных, представленных в Таблице 12, у 30 (35,3%) пациентов диагностирована среднетяжелое течение АД, у 35 (41,2%) больных – тяжелое течение и у 20 (23,5%) детей и подростков с АД очень тяжелое течение дерматоза. У 13 (у 3 – в 1А группе, 4 – в 1Б и 6 – во второй группе) пациентов течение атопического дерматита осложнялось вторичной пиодермией, характеризующейся появлением на клинически неизменной коже и в области участков лихенификации кожи многочисленных мелкопустулезных элементов, эрозий, серозно-гнойных корочек. Среднее значение интенсивности зуда согласно шкале Pruritus VAS score, равнявшееся $7,4 \pm 0,9$ баллам, составляло в 1А группе – $7,7 \pm 1,0$ балла, в 1Б группе - $7,3 \pm 0,8$ балла, во второй группе – $7,3 \pm 0,8$ балла. У 30 детей и подростков с атопическим дерматитом выявлена сопутствующая атопическая бронхиальная

астма средней и тяжелой степени активности. Данные анамнеза и динамического наблюдения показали, что частота клинически определяемых обострений бронхиальной астмы равнялась в среднем 4,85, приходящихся на одного пациента (в 1А группе – 4,9, в 1Б группе - 4,95, во второй группе – 4,75).

Таблица 12 - Характеристика пациентов с АД, участвовавших в исследовании

Признак	Количество пациентов			
	Первая группа		Вторая группа	Всего
	Группа 1А	Группа 1Б		
Среднетяжелое течение АД	4 (4,7%)	8 (9,4%)	18 (21,2%)	30 (35,3%)
Тяжелое течение АД	8 (9,4%)	9 (10,6%)	18 (21,2%)	35 (41,2%)
Очень тяжелое течение АД	8 (9,4%)	8(9,4%)	4 (4,7%)	20 (23,5%)
Значение индекса EASI (в баллах)	33,2±1,9	30,1± 1,8	32,3±1,9	31,6±1,9
Наличие вторичной пиодермии	3 (3,5%)	4 (4,7%)	6 (7,1%)	13 (15,3%)
Среднее значение интенсивности зуда по шкале Pruritus VAS score (в баллах)	7,7±1,0	7,3±0,8	7,3±0,8	7,4±0,9
Атопическая бронхиальная астма	7(8,2%)	9(10,6%)	14 (16,5%)	30 (35,3%)

У большей части пациентов, включенных в исследование, уже на ранних этапах применения различных лечебных методик четко прослеживалась тенденция, указывающая на возникновение положительных изменений в течении патологического процесса. Наиболее быстрые позитивные сдвиги наблюдались у пациентов, которым был назначен циклоспорин. В течение первой недели лечения у них значительно уменьшилась интенсивность отёчной эритемы, прекратилось появление свежих эффоресценций, вторичное мокнутие, образование рыхлых корковых масс. У пациентов, которые получали дупилумаб или сочетанное лечение, островоспалительные

явления угасали к 8 - 10-му дню проводимой терапии. У больных атопическим дерматитом с присоединившейся вторичной пиодермией сроки обратной эволюции гнойничковых элементов вне зависимости от вида проводимого лечения были примерно одинаковыми и составляли примерно 7-9 дней. На 10 – 12-й день лечения у больных, которым проводилась монотерапия дупилумабом или сочетанное лечение, и у пациентов на 12 – 16-й день терапии циклоспорином наблюдалось уплощение папулезных элементов и бляшек, уменьшение инфильтрации в области очагов лихенификации и исчезновение усиленного кожного рисунка. В дальнейшем наблюдался окончательный регресс инфильтративных явлений, значительно уменьшались проявления хейлита, ксероза; на месте бывших высыпаний нередко возникали длительно существующие депигментированные или гиперпигментированные пятна. Такая динамика приводила у большинства пациентов к состоянию чистой или практически чистой кожи. Более объективное представление о влиянии различных методов лечения на состояние кожи у больных АД дал анализ, который основывался на значениях индекса EASI (Таблица 13, Рисунок 4). Изучение динамики изменений индекса EASI показало, что после окончания 2-й недели лечения данный показатель у больных 1А группы снизился на 22,9%, у пациентов 1Б группы - на 17,3% и у детей и подростков 2-й группы - на 38,4%. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что на ранних стадиях лечения воспалительный процесс под влиянием циклоспорина разрешался более быстрыми темпами, чем при других терапевтических методиках. Однако на более поздних этапах лечения прослеживалась иная тенденция. Так, к окончанию 12-й недели лечения наблюдалось более значительное падение индекса EASI у больных 1А и 1Б групп по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе (6,4±0,6 балла, 6,0±0,6 балла, 9,4±0,7 балла соответственно). В дальнейшем направленность изменений местного статуса сохранялась, что подтверждается значениями индекса EASI к концу 18-й недели с момента начала лечения (индекс EASI у больных 1А - 1,9±0,2 балла, у 1Б группы - 4,0±0,4 балла, у пациентов 2-ой группы - 13,1±0,9 балла).

Таблица 13 - Динамика индекса EASI у больных АД под влиянием различных лечебных методик

Показатели индекса EASI (баллы)	Количество больных		
	1А группа (n=20)	1Б группа (n=25)	2-я группа (n=40)
Исходный фон	33,2±1,9	30,1±1,8	32,3±1,9
2 недели лечения	25,6±1,3	24,9±1,2	19,9±1,1
12 недель лечения	6,4±0,6	6,0±0,6	9,4±0,7
14 недель с начала лечения	5,1±0,5	5,5±0,6	9,8±0,7
16 недель с начала лечения	4,2±0,4	4,9±0,5	10,9±0,8
18 недель с начала лечения	1,9±0,2	4,0±0,4	13,1±0,9

Известно, что одним из важнейших факторов, позволяющих оценить клиническую эффективность используемых лечебных методик, является степень их влияния на интенсивность зуда у больных зудящими дерматозами. Проведенные клинические исследования показали, что использованные в клиническом исследовании методы терапии оказали существенное воздействие на силу зуда у пациентов с АД (Таблица 14, Рисунок 5). Так, у пациентов 1А группы интенсивность кожного зуда по шкале Pruritus VAS score снизилась с 7,7±0,8 балла до 2,8±0,3 баллов, у пациентов 1Б группы – с 7,3±0,8 балла до 4,8±0,4 баллов и у больных 2-й группы – с 7,3±0,8 балла до 5,7±0,5 баллов. Таким образом, наибольшая степень угасания зуда достигнута у пациентов, находившихся на сочетанном лечении дупилумабом и циклоспорином.

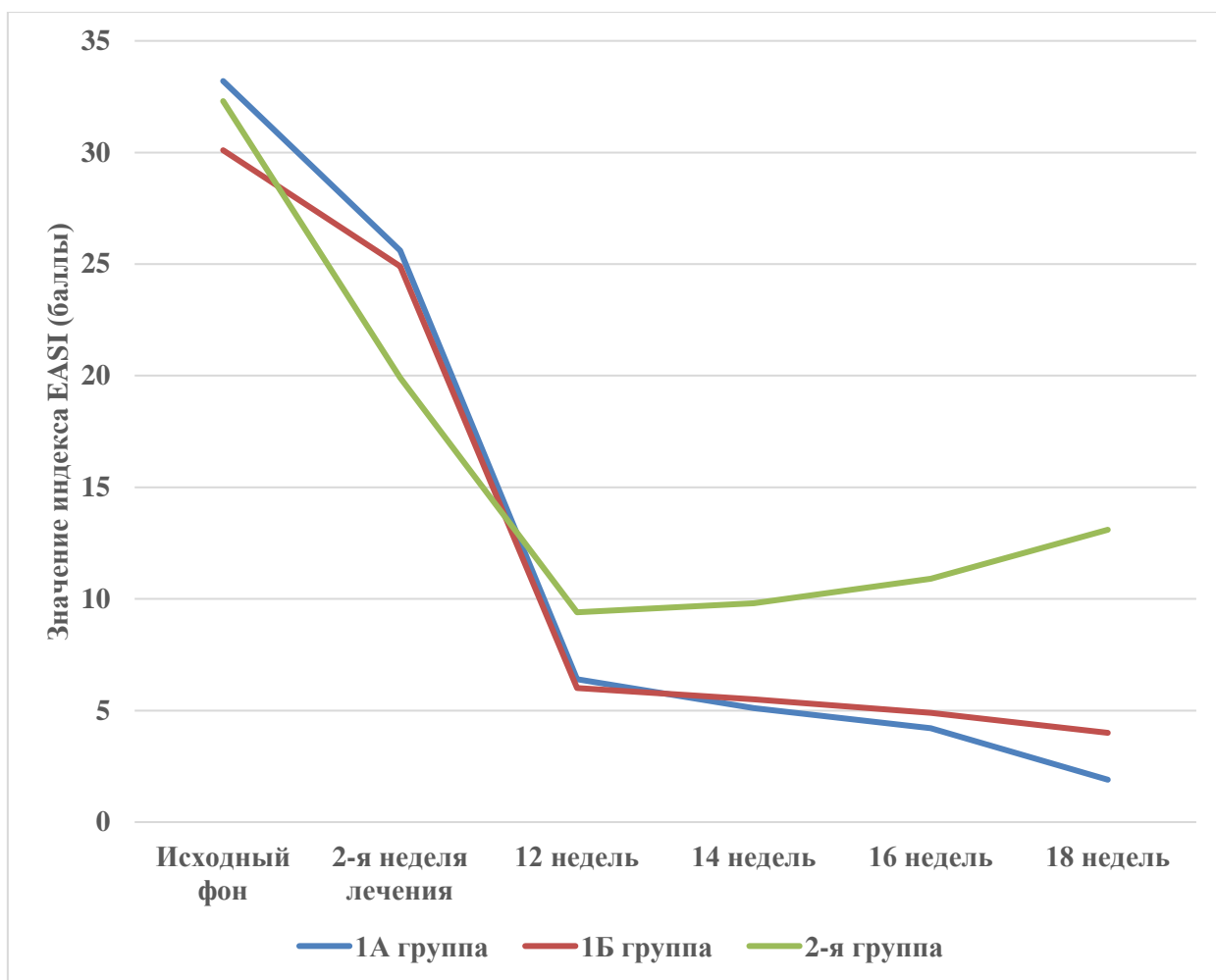


Рисунок 4 - Динамика индекса EASI у больных АД на фоне применения различных лечебных методик

Таблица 14 - Динамика кожного зуда у больных разных лечебных групп

Показатели индекса EASI (баллы)	Количество больных		
	1А группа (n=20)	1Б группа (n=25)	2-я группа (n=40)
Исходный фон	7,7±0,9	7,3±0,9	7,3±0,9
2 недели лечения	7,2±0,9	7,1±0,9	6,2±0,7
12 недель лечения	5,2±0,7	5,0±0,7	6,0±0,7
14 недель с начала лечения	5,0±0,6	4,9±0,6	5,9±0,7
16 недель с начала лечения	4,5±0,5	4,8±0,5	5,8±0,7
18 недель с начала лечения	2,8±0,2	4,8±0,5	5,7±0,7

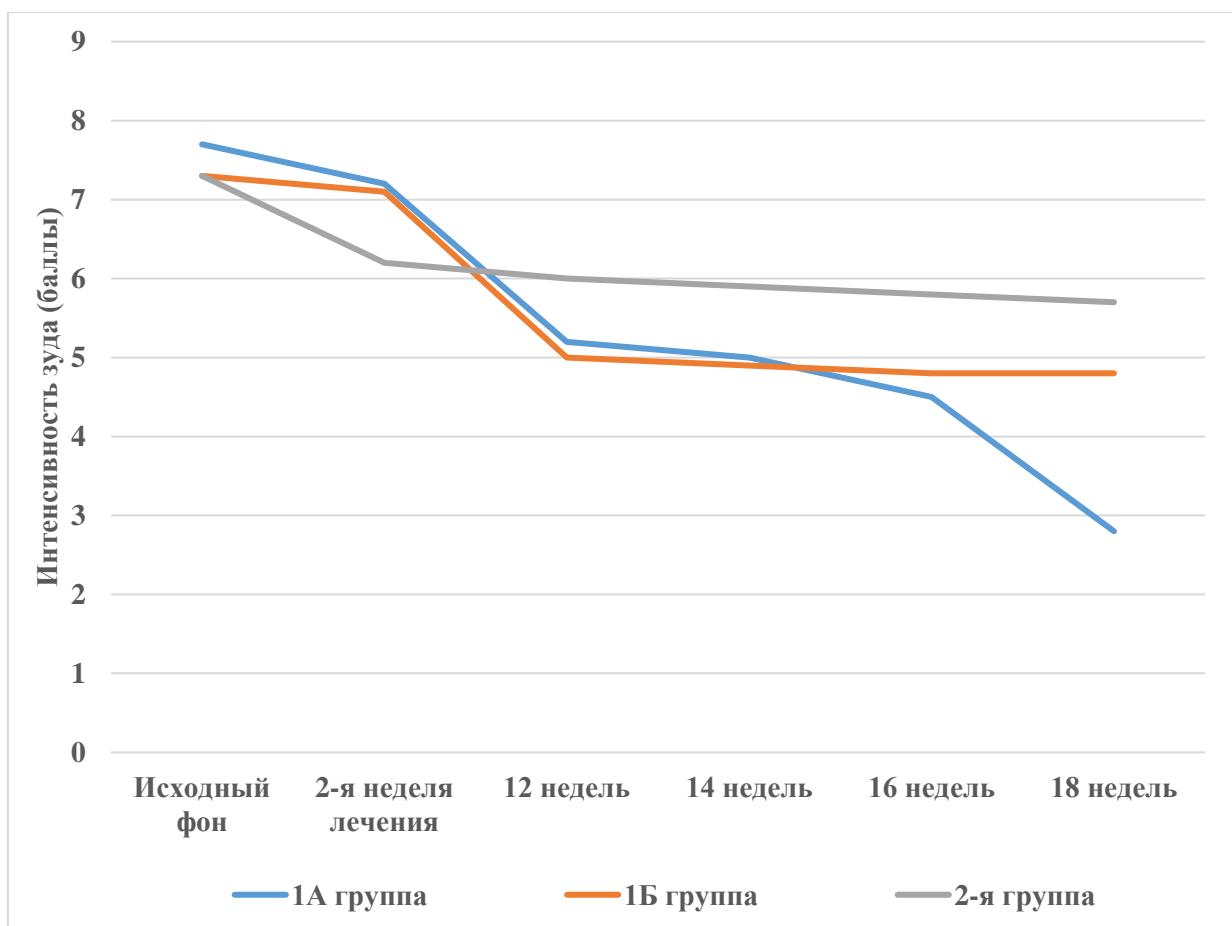


Рисунок 5 - Интенсивность кожного зуда у пациентов, на фоне применения различных лечебных методик, оцененная по шкале Pruritus VAS score

В настоящей работе благоприятным исходом проведенного лечения считалось наличие положительных изменений со стороны основных клинических характеристик, оцениваемых по индексу EASI: клиническая ремиссия (индекс EASI равен 0-1,0 баллу), значительное улучшение (индекс EASI равен 1,1-5,0 баллов), улучшение (индекс EASI равен 5,1-6,9 баллов), без эффекта (индекс EASI выше 7,0 баллов).

Клиническое выздоровление в виде полного разрешения воспалительного процесса достигнуто у 14 (70%) пациентов 1А группы, 15 (60%) больных 1Б группы и 19 (47,5%) больных второй группы (Таблица 15, Рисунок 6). Значительное улучшение в виде разрешения большинства эффоресценций наблюдалось у 4 (20%) пациентов 1А группы, 5 (20%) больных 1Б группы и 8 (20%) больных второй группы. Улучшение в состоянии местного статуса, характеризующееся регрессом определенной части

высыпаний и прекращением появления новых элементов, достигнуто у 2 (10%) пациентов 1А группы, 4 (16%) больных 1Б группы и 9 (22,5%) больных второй группы. Положительных сдвигов в течении патологического процесса не отмечено у 1 (4%) больного 1Б группы и 4 (10%) пациентов второй группы.

Таблица 15 - Результаты применения различных лечебных методов у больных АД

Эффективность проведенного лечения	Количество пациентов		
	1А группа (n=20)	1Б группа (n=25)	2-я группа (n=40)
Клиническое выздоровление	14 (70%)	15 (60%)	19 (47,5%)
Значительное улучшение	4 (20%)	5 (20%)	8 (20%)
Улучшение	2 (10%)	4 (16%)	9 (22,5%)
Без эффекта	-	1 (4%)	4 (10%)
Всего	20 (100%)	25 (100%)	40 (100%)

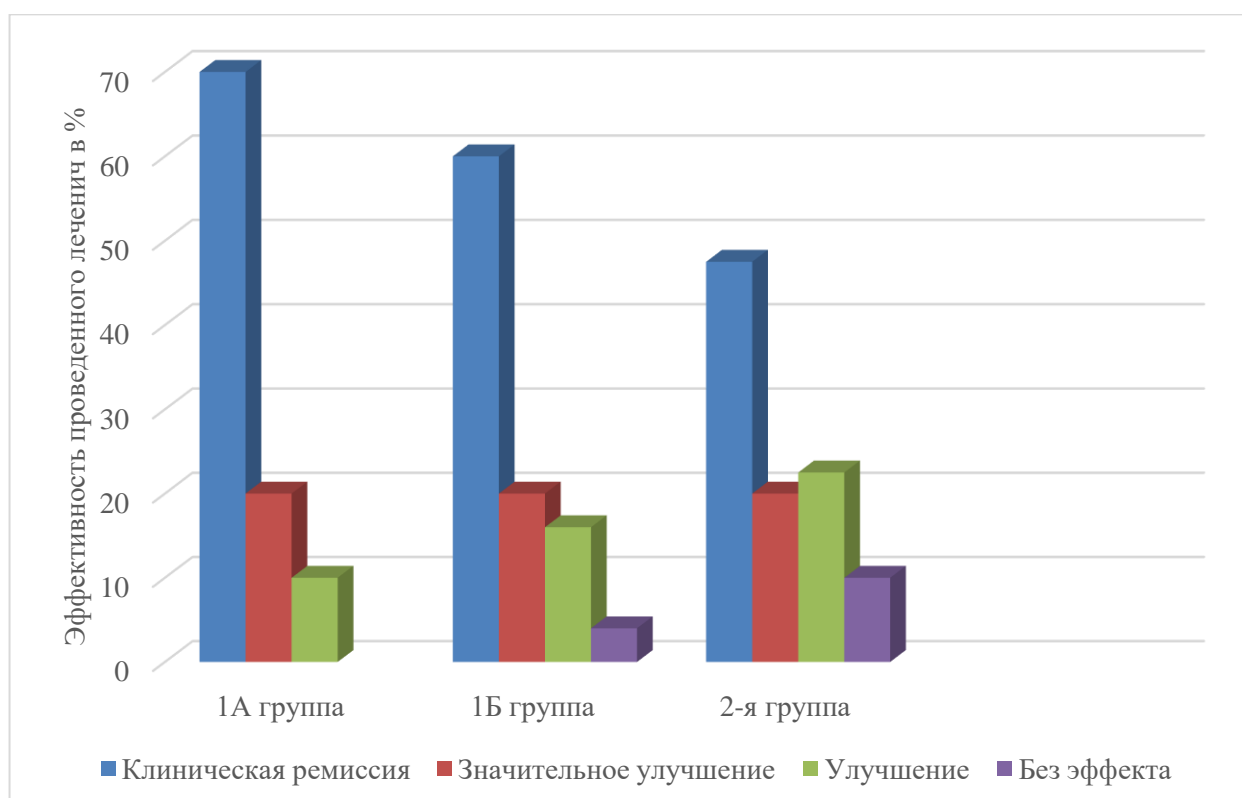


Рисунок 6 - Эффективность применения различных лечебных методик у больных АД

У детей и подростков с АД, участвовавших в клиническом проекте, при первичном обследовании часто определялась быстрая утомляемость, приводившая к резкому снижению трудоспособности, повышенная раздражительность, выраженные нарушения в коммуникативной сфере и сложности в межличностных отношениях. После проведенного лечения у детей и подростков с АД, особенно после применения сочетанного лечения, улучшилось общее состояние, купирована слабость, утомляемость, в значительной степени восстановлена трудоспособность. При обследовании у подростков с АД выявлен высокий уровень интегрального показателя ДИКЖ, обусловленный негативным влиянием тяжелого течения АД на повседневную жизнь пациентов (Рисунок 7). Так, у пациентов 1А группы индекс ДИКЖ был равен 19,3 (Q1=18,1; Q3=21,0) балла, у больных 1Б группы - 19,9 (Q1=18,6; Q3=20,5) балла, у подростков второй группы - 20,3 (Q1=18,9; Q3=21,7) балла. В результате проведенных лечебных мероприятий, позволивших в значительной степени купировать основные клинические проявления атопического дерматита, удалось снизить негативную нагрузку АД на состояние пациентов, что в свою очередь привело к выраженному уменьшению значений ДИКЖ у пациентов всех лечебных групп. Так, показатель ДИКЖ у больных 1А группы статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился на 85%, составив 2,8 (Q1=2,2; Q3=3,3) балла, у пациентов 1Б группы после проведенной терапии наблюдалось снижение значения ДИКЖ на 82,4%, которое стало равным 3,5 (Q1=2,6; Q3=3,9) балла. У подростков второй группы снижение показателя ДИКЖ носило более умеренный характер – 72,9%, равняясь 5,5 (Q1=4,9; Q3=5,9) баллам.

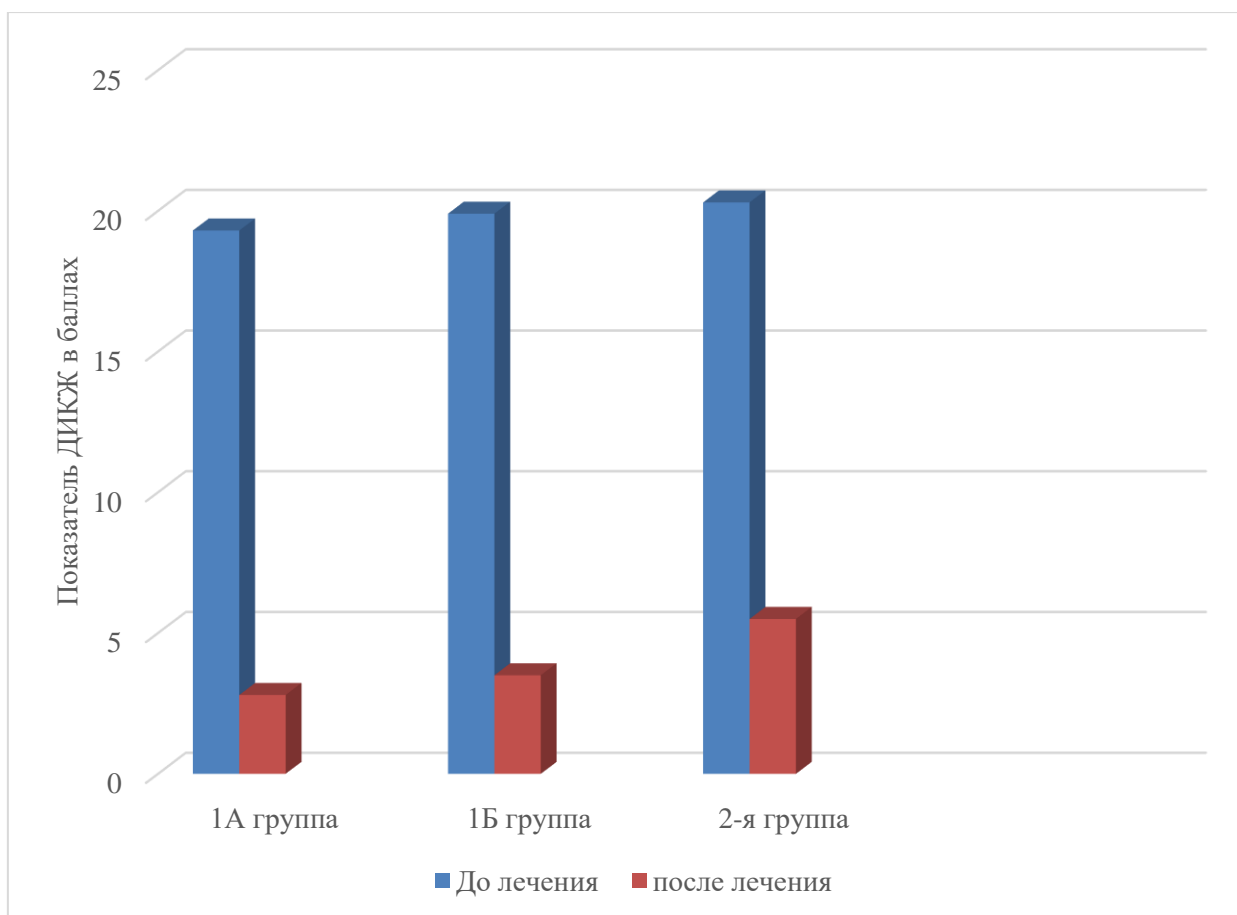


Рисунок 7 - Динамика показателей ДИКЖ в различных лечебных группах

В процессе монотерапии дупилумабом и при сочетанном применении дупилумаба и циклоспорина частота клинически очерченных обострений бронхиальной астмы в группе 1А снизилась на 89,8% и в группе 1Б на 85,9%, в то время как в группе пациентов, получавших циклоспорин, отмечалось лишь незначительное снижение частоты обострений бронхиальной астмы (на 10,3%) (Рисунок 8).

К окончанию лечения у пациентов 1-й группы значительно уменьшилась необходимость применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) (подавляющее большинство пациентов перестали использовать ИГКС). Таким образом, у больных 1-й группы проведенная терапия способствовала наступлению стабильной ремиссии бронхиальной астмы. Больные 2-й группы на протяжении всего лечения и после его окончания продолжали использовать короткодействующие β -агонисты и базовое лечение ИГКС. До начала лечения у всех пациентов, страдавших помимо АД бронхиальной астмой, при изучении

основных параметров внешнего дыхания наблюдались различной степени интенсивности нарушения бронхиальной проводимости. Выявленное при обследовании после проведенной бронходилатации (ОФВ1) увеличение объема форсированного выдоха на 17,8% показало, что использование ингаляционных глюкокортикостероидов не позволяло в полной степени контролировать течение бронхиальной астмы. После проведенной сочетанной терапии и монотерапии дупилумабом наблюдалась нормализация основных показателей бронхиальной проходимости. Так, у больных 1А группы ФЖЕЛ увеличилась на 5,2%, у пациентов 1Б группы – на 5,4%, ОФВ1 –на 13,9% и 13,7% соответственно; после ингаляции бронхолитического препарата увеличение ОФВ1 равнялось 7,9% и 7,8% соответственно, что свидетельствовало о восстановлении контроля бронхиальной астмы у пациентов 1А и 1Б групп. У больных, которым проводилось лечение циклоспорином, каких-либо положительных сдвигов показателей бронхиальной проходимости не выявлено.

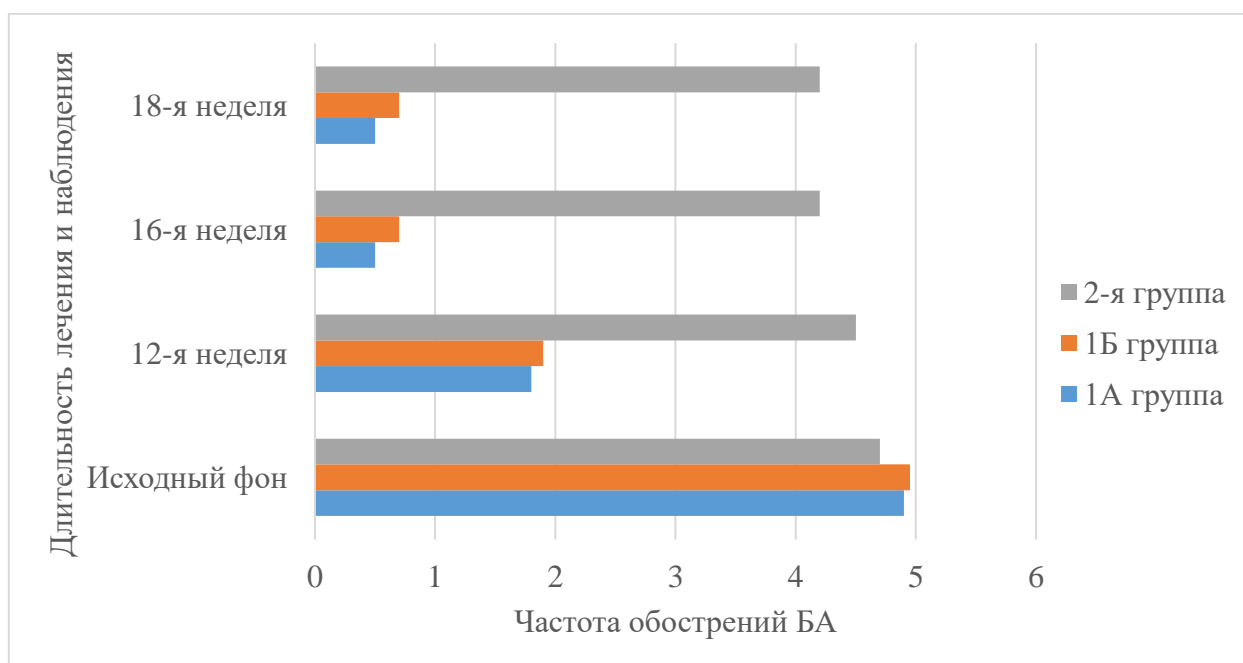


Рисунок 8 - Частота обострений бронхиальной астмы в процессе применения различных лечебных методик

За время наблюдения и лечения у больных, получавших различные лечебные методики, не возникали побочные нежелательные явления, требующие отмены препарата (Рисунок 9). Вместе с тем отмечалось появление разнообразных быстро проходящих побочных осложнений, не вызывающих прекращения проводимой терапии. Так, у одного пациента, получавшего монотерапию дупилумабом (1Б лечебная группа), в процессе лечения отмечен однократный эпизод конъюнктивита легкой степени тяжести, который разрешился в течение 5 дней. У 7 (8,2%) пациентов (у 3 больных - 1А и 4 - 1Б групп) в месте инъекции дупилумаба возникла отечная эритема, которая самостоятельно разрешалась в течение 1 часа после введения препарата, при подкожном введении препарата у 6 (7,0%) пациентов (у 3 больных - 1А и 3 - 1Б групп) возникала быстро проходящая незначительная болезненность в месте введения дупилумаба. У больных второй группы, получавших циклоспорин, в 2 (2,3%) случаях отмечалось непродолжительное по времени головокружение, у 3 (3,5%) пациентов – головная боль и 3 (3,5%) больных – периодически возникающие, короткие по времени парестезии в виде покалывания, озноба, жжения кожи.

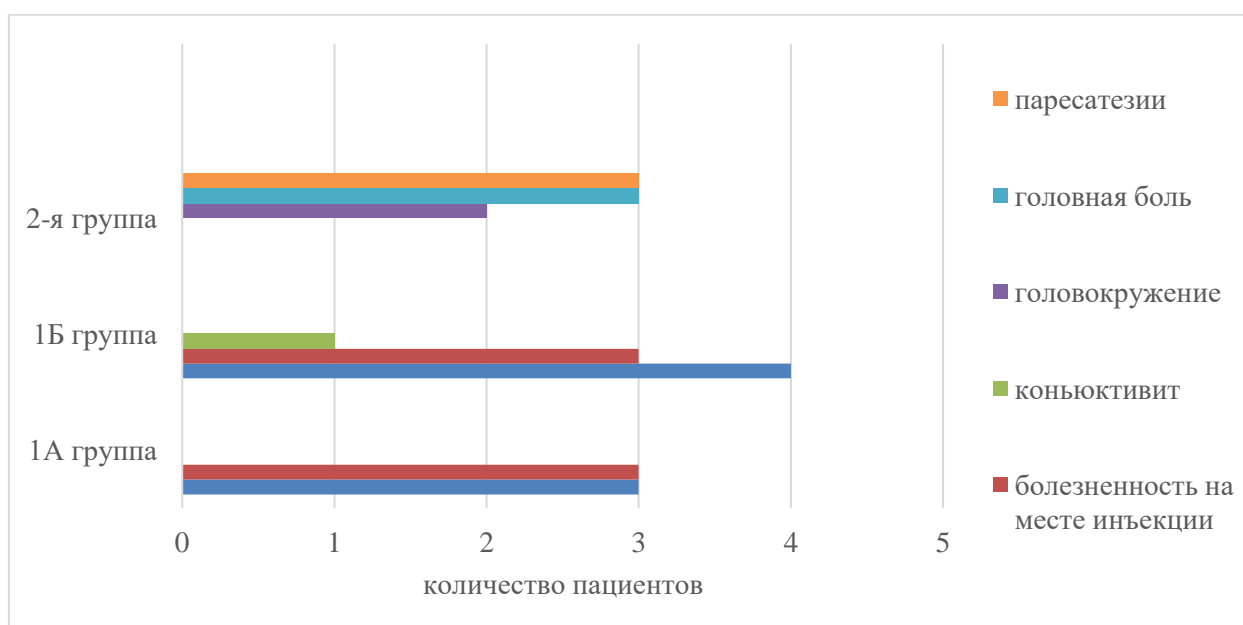


Рисунок 9 - Нежелательные побочные явления у больных АД, получавших различные лечебные методики

Динамические наблюдения за 65 больными АД, у которых в результате проведенной терапии наступило клиническое выздоровление или значительное клиническое улучшение во временном отрезке от 1 месяца до года и более, позволили определить, что наиболее стабильные результаты получены у детей и подростков, находившихся на сочетанном лечении. У 12 (66,7%) из них клиническая ремиссия прослеживалась в течение всего периода наблюдения (более года); у детей и подростков, которым проводилась монотерапия дупилумабом рецидивов атопического дерматита в течение года не отмечено в 30% случаев. Худшие результаты определялись у пациентов, которым был назначен циклоспорин, так как лишь у 3 (11,1%) пациентов стойкая клиническая ремиссия прослеживалась на протяжении года (Таблица 16).

Таблица 16 - Длительность клинической ремиссии у пациентов с АД

Группы	Сроки клинической ремиссии у пациентов								Кол-во пациентов	
	1-3 месяца		3-6 месяцев		6-12 месяцев		> 1 года		Абс.	%
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%		
1А группа	-	-	-	-	6	33,3	12	66,7	18	100
1Б группа	2	10	5	25	7	35	6	30	20	100
2-я группа	5	18,6	12	44,4	7	25,9	3	11,1	27	100

В качестве иллюстрации приводим следующие наблюдения:

Подросток 16 лет поступил на обследование и лечение в дерматовенерологическом отделении РДКБ г. Москвы 10.08.2021 с диагнозом атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение, атопическая бронхиальная астма, среднетяжелое течение.

Anamnesis morbi: болен с рождения, заболевание протекает тяжело. Кожный процесс носит диффузный характер с длительными обострениями

(частота обострений – 5 раз в год и более). Пациент получал системную кортикостероидную терапию, сандиммун неорал, проводился гемодиализ. Лечение приносило кратковременное и незначительное улучшение. Также отмечался выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна. Наследственность отягощена у матери: аллергический ринит, у отца: атопический дерматит. Аллергоанамнез отягощен: аллергия на кошек и собак. В связи с частым обострением и снижением качества жизни пациента, он был госпитализирован в дерматовенерологическое отделение РДКБ для назначения препарата Дупилумаб и динамического наблюдения.

Status praesens objectivus: воспалительный процесс носит распространенный характер (Рисунок 10). Локализуется на коже лица, туловище, верхних и нижних конечностях. Элементы генерализованные, представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эскориациями и трещинами. Выявляются гиперпигментированные очаги в периорбитальных областях. Дермографизм белый стойкий, индекс атопического дерматита (SCORAD) составил 45 баллов.

При обследовании выявлено: Общий клинический анализ – эозинофилы 40,7 % (диапазон 1–5 %), остальные показатели в норме. Биохимический анализ крови без отклонений. IgE общий: 1491 МЕ/мл (диапазон 0–100 МЕ/мл). Антитела к глиадину IgA, IgG -отриц. Диагностика аллергии: выявлена сенсibilизация к кошке 4,29 МЕ/мл, собаке 7,44 МЕ/мл, плесневым грибам *cladosporium herbarum* 1,09 МЕ/мл, плесневым грибам *Altemaria* 1,88 МЕ/мл. ФВД с бронхолитиком: Заключение: легкое снижение жизненной емкости легких. Скоростные показатели внешнего дыхания в пределах нормы. Проба с 2 дозами сальбутамола – отрицательно.

В отделении в амбулаторных условиях проведено лечение: Дупилумаб 300 мг, препарат вводится п/к каждые 2 недели. Всего 12 недель. Спустя 14 недель после начала лечения: циклоспорин в суточной дозе 2.5 мг/кг в 2

приема в течение 8 недель, с последующим применением топического антагониста кальциневрина.



Рисунок 10 - Фото пациента до лечения Дупилумабом

В результате проведенного лечения патологический процесс был полностью купирован (Рисунок 11). Нормализовано состояние иммунного статуса (IFN- γ : $28,4 \pm 1,6$ пг/мл - до лечения, $29,8 \pm 1,6$ пг/мл – после лечения, при референсных значениях $27,3 \pm 1,6$ пг/мл; ФНО- α : $22,3 \pm 1,4$ пг/мл - до лечения, $24,0 \pm 1,4$ пг/мл – после лечения и $23,0 \pm 1,4$ пг/мл – норма; IL-4: $27,7 \pm 3,6$ пг/мл - до лечения, $13,5 \pm 3,5$ пг/мл – после лечения (при норме - $11,5 \pm 3,9$ пг/мл). Клинически значимых обострений бронхиальной астмы не отмечалось. В течение последующего наблюдения (8 месяцев) рецидивов заболевания не наблюдается.



Рисунок 11 - Фото пациента на фоне лечения (12 недель)

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ДУПИЛУМАБА И ЦИКЛОСПОРИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В настоящей работе проведено клинико-лабораторное изучение влияния дупилумаба в виде монотерапии, дупилумаба при сочетанном применении с циклоспорином и циклоспорина на основные параметры цитокиновой системы у детей и подростков со среднетяжелыми и тяжелыми в клиническом плане формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой. Такие исследования позволяли уточнить характер патологических сдвигов гуморальной регуляции иммунного ответа, приводящих к разбалансировке клеточно-опосредованных реакций у больных АД, и в тоже время оптимизировать режим и длительность применения одного из наиболее часто назначаемых в настоящее время при лечении данного дерматоза таргетных препаратов – дупилумаба.

5.1. Состояние адаптивного иммунитета у больных АД

Исследование содержания различных интерлейкинов в сыворотке крови проведено у 75 больных атопическим дерматитом в исходном фоне, в ходе лечения и после окончания лечения. Выявлено, что концентрация ФНО- α в периферической крови была близка к норме (в группе 1Б - $22,3 \pm 1,4$ пг/мл, в группе 1А - $22,9 \pm 1,4$ пг/мл, во 2-й группе - $21,9 \pm 1,4$ пг/мл при норме - $23,0 \pm 1,4$ пг/мл) (Рисунок 12). Как известно, ФНО- α представляет собой многофункциональный интерлейкин, способный стимулировать синтез разнообразных цитокинов и хемокинов, причем направленность его биологического действия в немалой степени обусловлена уровнем данного цитокина или его рецепторов в крови; то есть он может проявлять как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Таким образом, не отличимый от референсных значений уровень ФНО- α в крови косвенно свидетельствует о его не вовлеченности в каскад иммунологических

реакций, формирующих базис для возникновения клинической симптоматики атопического дерматита.

В ходе клинико-лабораторных исследований установлено, что количественное содержание IFN- γ у больных 1Б группы составляло $28,4 \pm 1,6$ пг/мл, в группе 1А - $29,8 \pm 1,6$ пг/мл, во 2-й группе - $27,9 \pm 1,4$ пг/мл при норме - $29,8 \pm 1,6$ пг/мл, что указывало на отсутствие патологических сдвигов в продукции IFN- γ при возникновении АД и на определенных этапах его течения (в острой стадии клинических проявлений данного дерматоза).

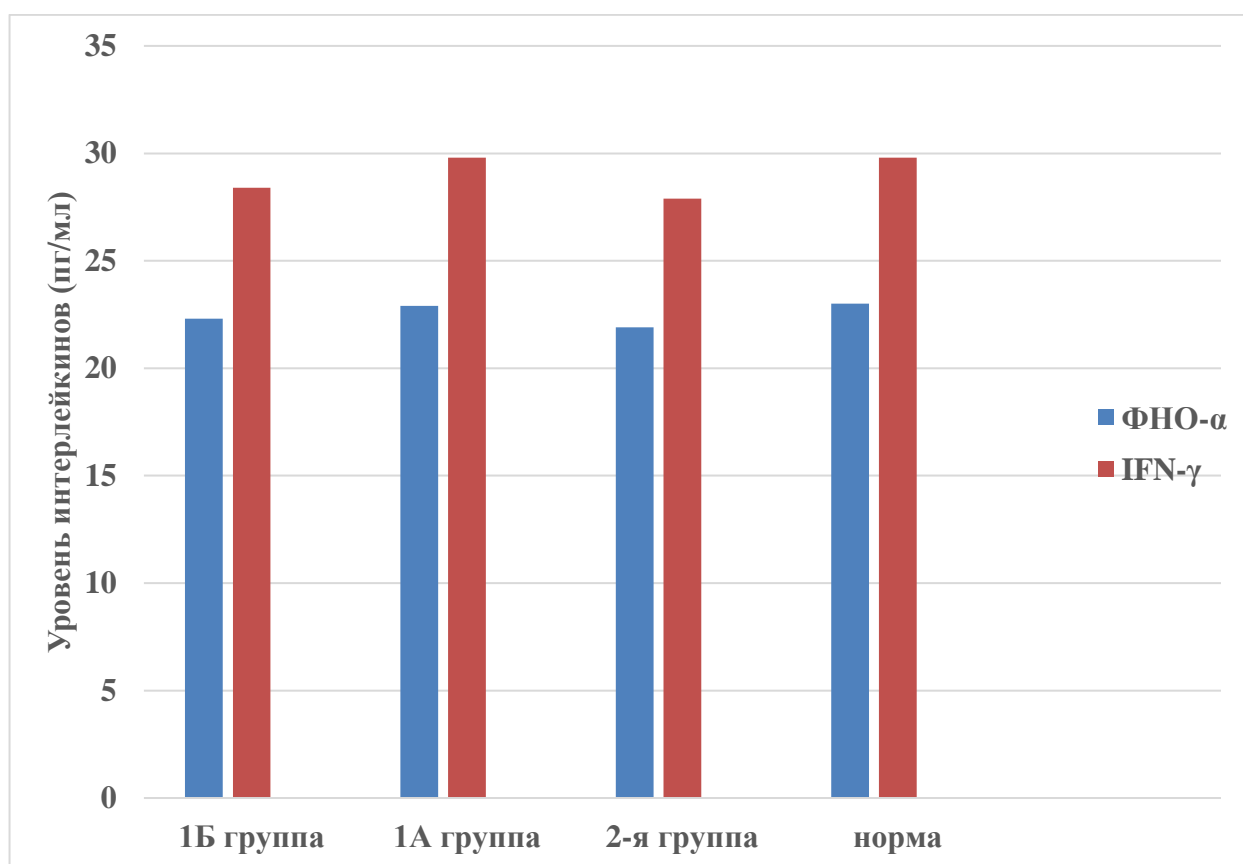


Рисунок 12 - Содержание в крови ФНО- α и IFN- γ у больных АД

При изучении в периферической крови содержания IL-12 выявлено (Рисунок 13), что у обследованных детей и подростков с АД уровень данного интерлейкина был значительно меньше референсного показателя (в 1Б группе - $25,0 \pm 2,0$ пг/мл, в 1А группе - $24,1 \pm 1,9$ пг/мл, во 2-й группе - $23,3 \pm 1,8$ пг/мл, при норме $37,4 \pm 3,5$ пг/мл). Учитывая, что IL-12 является одним из

представителей провоспалительных цитокинов и способствует усилению синтеза таких интерлейкинов, как IL-6, FNO- α , IL-15, IL-18, а также трансформации Th0 в Th1, его недостаточная продукция являлась одним из причинных факторов развития клеточного ответа у больных АД по Th2 пути. В настоящее время относительно IL-10 считается, что данный интерлейкин выполняет иммунорегуляторные действия и оптимизирует механизмы клеточного иммунитета. IL-10 при определенных обстоятельствах способен ингибировать процессы гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, а также клеточную интернализацию. Во многих случаях гиперпродукция IL-10 сопровождается угнетением апоптоза и синтеза провоспалительных интерлейкинов (IL-12, IFN- γ). Результаты проведенных исследований (Рисунок 13) позволили выявить статистически значимое по сравнению с референсными значениями повышение уровня в сосудистом русле IL-10 до $28,8 \pm 3,1$ пг/мл – у больных 1Б группы, $29,7 \pm 3,2$ пг/мл – у больных 1А группы и $30,8 \pm 3,4$ пг/мл – у больных 2-й группы, (при норме - $16,7 \pm 1,5$ пг/мл). Такое состояние системы цитокинов способствовало преобладанию Th2 направленности иммунного ответа у больных АД.

Результаты предпринятых клинико-лабораторных исследований позволили выявить патологические сдвиги в количественном содержании в крови IL-4 и IL-13 (Рисунок 14). IL-4 осуществляет множество биологических функций, важнейшей их них является регуляция деятельности гуморального и адаптивного иммунитета, угнетение образования Th1-клеток, снижение функциональной активности макрофагов, естественных клеток киллеров. IL-13, также как IL-4, синтезируются активированными Th2-клетками и обладает значительной иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью, подавляя продукцию провоспалительных интерлейкинов и хемокинов. Количественное содержание IL-4 в сыворотке крови больных АД статистически достоверно превышало референсные значения ($27,7 \pm 3,1$ пг/мл – у больных 1Б группы, $29,1 \pm 3,3$ пг/мл – у больных 1А группы и $28,6 \pm 3,5$ пг/мл – у больных 2-й группы, при норме - $11,5 \pm 1,9$ пг/мл). Уровень IL-13 в

сыворотке крови больных АД значительно превышал референсные значения ($25,8 \pm 3,6$ пг/мл – у больных 1Б группы, $27,1 \pm 3,1$ пг/мл – у больных 1А группы и $27,8 \pm 3,4$ пг/мл – у больных 2-й группы, при норме - $11,3 \pm 1,5$ пг/мл).

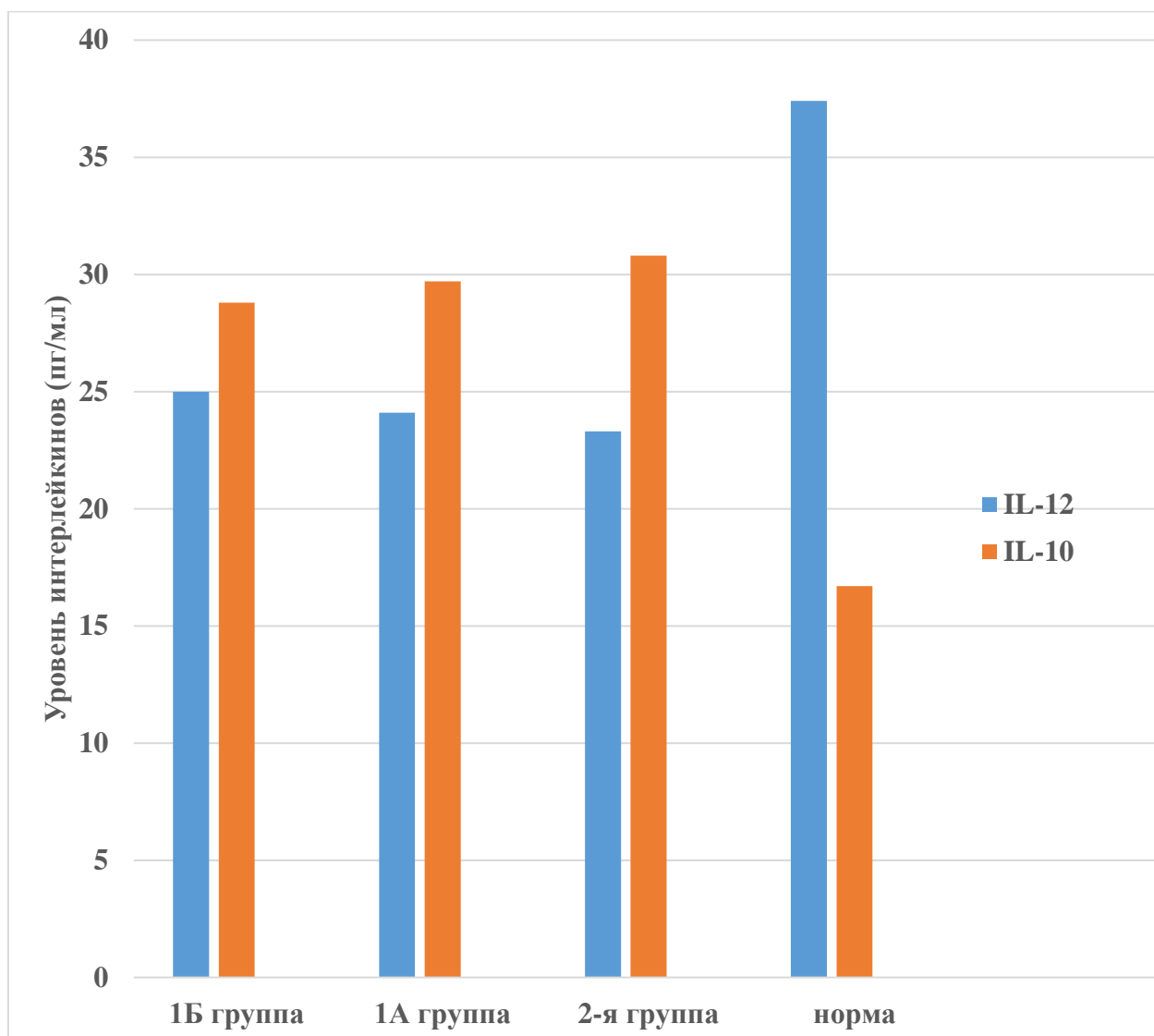


Рисунок 13 - Содержание в крови IL-10 и IL-12 у больных АД

Таким образом, повышение в крови количественного содержания IL-4 и IL-13, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях с провоспалительными интерлейкинами, тормозя их продукцию через систему STAT, способствовало направленности иммунного ответа по пути Th2.

В последние годы публикуются многочисленные работы о роли фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF) в развитии иммунозависимых заболеваний. Установлено, что основное биологическое действие MIF,

который продуцируется активированными мононуклеарными клетками, направлено на усиление процесса проникновения фагоцитов в зону воспаления с параллельным торможением миграции из воспалительного очага фагоцитирующих клеток. В связи с этим мы посчитали целесообразным рассмотреть участие MIF в иммунных реакциях, участвующих в развитии клинической картины АД.

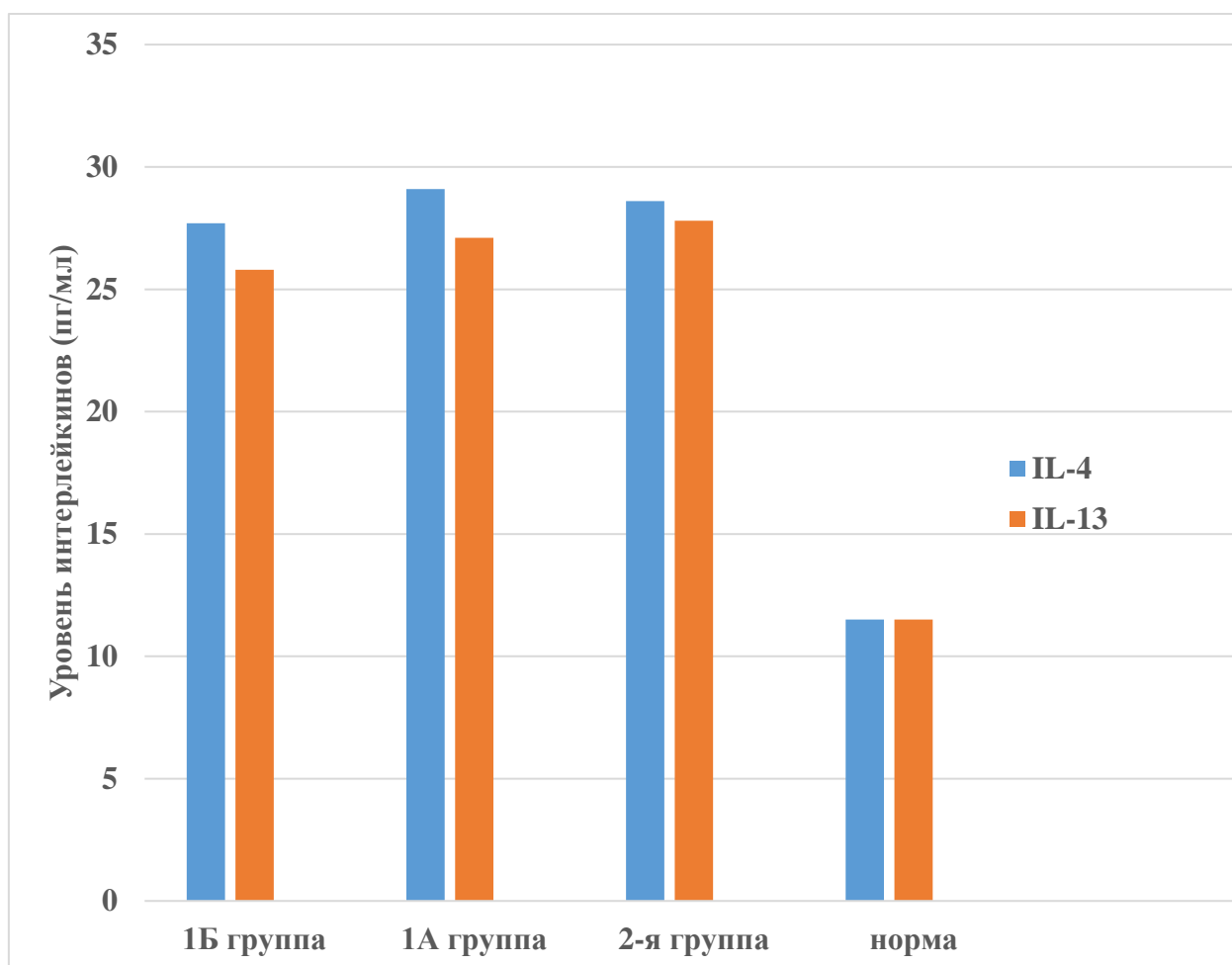


Рисунок 14 - Уровень IL-4 и IL-13 в сыворотке крови больных АД

Проведенные исследования у 65 детей и подростков со среднетяжелыми, тяжелыми и очень тяжелыми формами заболевания позволили выявить с помощью метода энзимсвязанного иммуносорбентного анализа повышение уровня MIF в сыворотке крови у больных АД по сравнению с референсными значениями (Рисунок 15). Так, в сосудистом русле уровень MIF в среднем

статистически достоверно превышал значения нормы ($34,7 \pm 4,9$ нг/мл при норме - $6,3 \pm 1,1$ нг/мл). Анализ полученных данных показал, что уровень МІФ по трем группам существенно не различался (в 1Б группе - $33,8 \pm 4,8$ нг/мл, в группе 1А - $35,2 \pm 4,9$ нг/мл, во 2-й группе - $34,1 \pm 4,9$ нг/мл). Вместе с тем выявлена четкая тенденция к повышению концентрации МІФ в сосудистом русле коррелирующая с нарастанием тяжести клинического течения АД, что косвенно указывало на большое значение МІФ в патогенезе данного дерматоза.

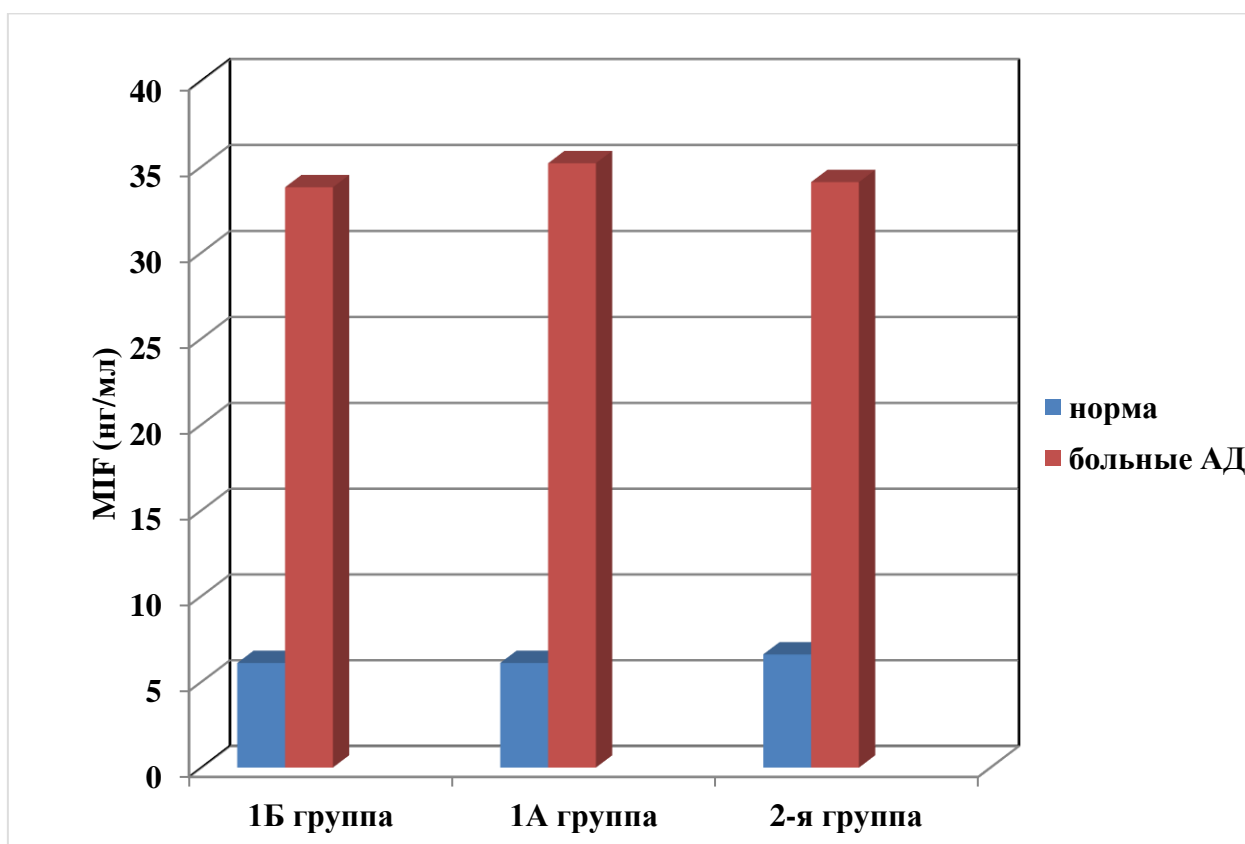


Рисунок 15 - Уровень МІФ у больных АД

В ходе проводимых исследований было установлено, что спонтанная продукция МІФ культурой моноцитов (Рисунок 16) пациентов с АД статистически достоверно превзошла аналогичные значения здоровых лиц ($11,8 \pm 0,9$ нг/мл – в 1Б группе, $12,4 \pm 0,9$ нг/мл – в 1А группе, $12,9 \pm 0,9$ нг/мл – во 2-й группе, при норме - $5,0 \pm 0,4$ нг/мл). После стимуляции мононуклеаров больных АД конковалином А синтез МІФ увеличился до $46,1 \pm 4,3$ нг/мл – в 1Б

группе, $45,2 \pm 4,2$ нг/мл – в 1А группе, $46,9 \pm 4,3$ нг/мл – во 2-й группе, что значительно выше аналогичных показателей здоровых подростков ($22,8 \pm 1,9$ нг/мл).

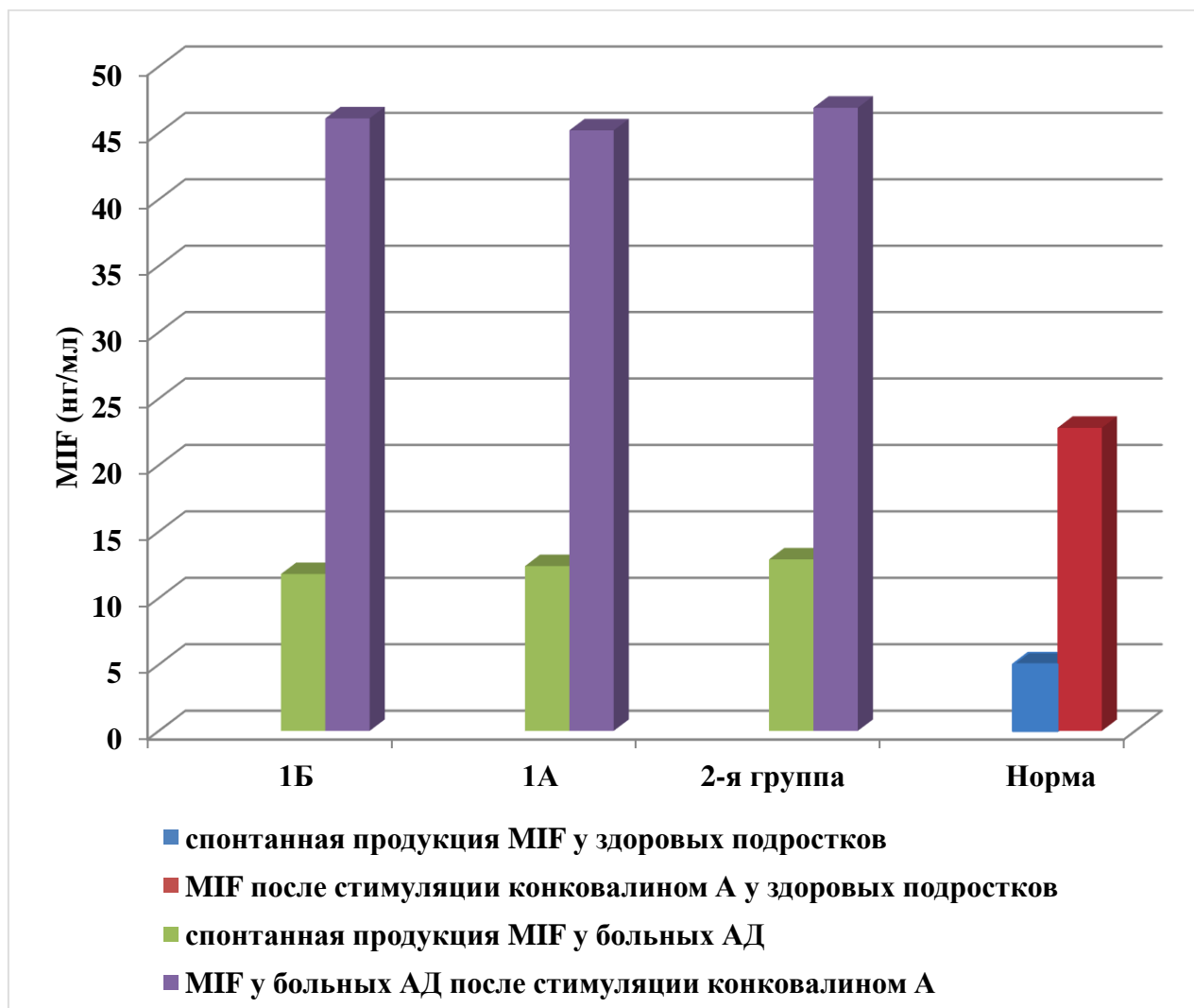


Рисунок 16 - MIF у больных АД и здоровых подростков

В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что антигены адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ICAM-3, LFA-1) являются одними из основных участников процесса, приводящего к возникновению и последующему течению аллергического воспаления, которые с помощью межклеточных взаимодействий значительно усиливают проникновение фагоцитирующих клеток в зону пораженной кожи.

Антигены адгезии находятся в организме в двух состояниях: в кровяном

русле в растворимом состоянии, а также на поверхности клеток, прикрепляясь специальными рецепторами к оболочке клеточных мембран. В настоящей работе мы изучили состояние системы молекул адгезии у детей и подростков с АД (Таблица 17, Рисунок 17).

В работе продемонстрировано, что у детей и подростков с АД уровень циркулирующих в сосудистом русле sCD50 и sCD54 значительно превышал референсные значения (в группе 1Б $315,8 \pm 28,1$ Мг/мл и $242,4 \pm 21,8$ Мг/мл соответственно, в группе 1А $312,3 \pm 28,0$ Мг/мл и $249,3 \pm 30,3$ Мг/мл, во 2-й группе $314,5 \pm 28,3$ Мг/мл и $240,4 \pm 32,4$ Мг/мл, при норме - $54,9 \pm 8,1$ Мг/мл и $38,4 \pm 5,1$ Мг/мл соответственно). В то же время наблюдалось статистически достоверное снижение относительного количества клеток CD50⁺ и CD54⁺ в периферической крови больных АД относительно референсных значений (в группе 1Б $33,5 \pm 4,1\%$ и $32,2 \pm 3,9\%$, в группе 1А - $32,8 \pm 4,0\%$ и $31,6 \pm 3,8\%$, во второй группе - $32,0 \pm 4,0\%$ и $31,1 \pm 3,8\%$, при норме - $57,4 \pm 5,4\%$ и $52,4 \pm 5,1\%$ соответственно). Вероятно, повышение уровня растворимых ICAM-3 и ICAM-1 объясняется значительным уменьшением количества данных антигенов на поверхности CD50⁺ и CD54⁺-позитивных мононуклеаров. Учитывая стимулирующее влияние антигенов адгезии на клеточную миграцию активных фагоцитов, выявленные патологические сдвиги в системе антигенов адгезии могут расцениваться как одни из побудительных факторов возникновения аллергического воспаления.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что патологические сдвиги в состоянии цитокиновой системы, продукции MIF и значительные диспропорции уровня антигенов адгезии имели патогенетическую значимость в развитии АД.

Таблица 17 - Уровень антигенов адгезии у больных АД

Кол-во обследованных		Антигены адгезии			
		sCD50Me/мл	sCD54 Me/мл	CD50 ⁺ %	CD54 ⁺ %
1А группа	20	312,3±28,0*	249,3±30,3*	32,8±4,0*	31,6±3,8*
1Б группа	25	315,8±28,1 *	242,4±21,8 *	33,5±4,1*	32,2±3,9*
2-я группа	40	314,5±28,3*	240,4±32,4*	32,0±4,0*	31,1±3,8*
Референсные показатели		54,9 ±8,1	38,4±5,1	57,4±5,4	52,4±5,1

* Примечание - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

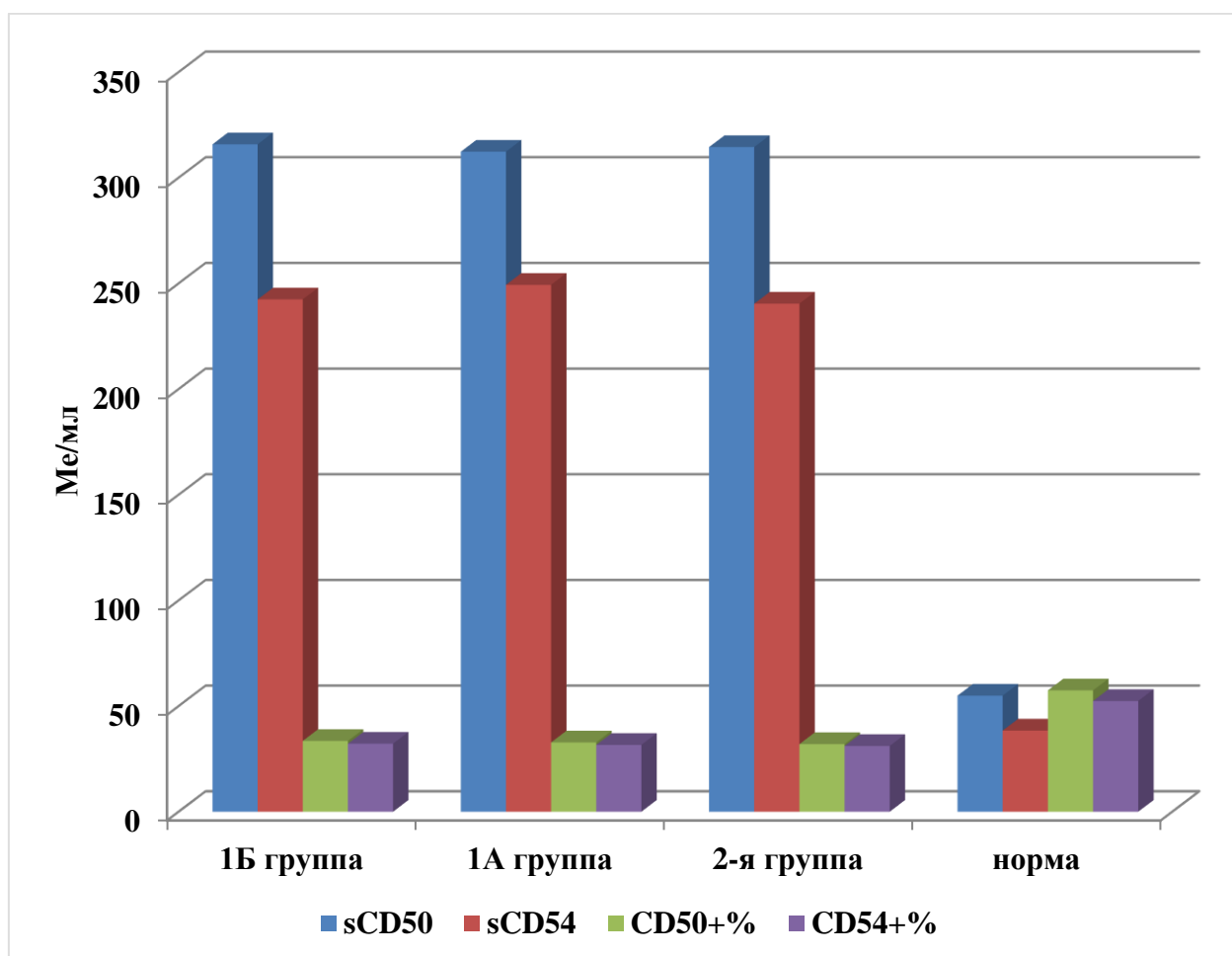


Рисунок 17 - Система молекул адгезии у больных АД

5.2. Влияние дупилумаба и циклоспорина на систему цитокинов, молекул адгезии и уровень MIF у больных атопическим дерматитом

С целью оптимизации терапии таргетными препаратами больных атопическим дерматитом были изучены основные характеристики интерлейкиноопосредованной регуляции гуморального и клеточного ответа, возникающие вследствие воздействия различных методов иммуносупрессивного воздействия (монотерапия дупилумабом, сочетанное лечение и терапия циклоспорином). Была изучена динамика изменений в сыворотке крови больных атопическим дерматитом количественного содержания некоторых цитокинов, продуцируемых как Th1, так и Th2 клетками в процессе применения различных лечебных методик.

Выявлены разнонаправленные сдвиги в состоянии адаптивного иммунитета в процессе применения различных медикаментозных средств.

Так, в группе 1Б (больные, получавшие монотерапию дупилумабом) в процессе лечения наблюдалось постепенное нарастание в сыворотке крови количественного содержания провоспалительных цитокинов, которые к 18-й неделе с момента начала лечения значительно превышали референсные значения (IFN- γ - $28,4 \pm 1,6$ пг/мл – до лечения и $34,5 \pm 1,9$ пг/мл – после лечения; ФНО- α - $22,3 \pm 1,4$ пг/мл – до лечения и $27,9 \pm 1,4$ пг/мл – после лечения, при референсных показателях: $29,8 \pm 1,6$ пг/мл и $23,0 \pm 1,4$ пг/мл соответственно) (Рисунок 18, Таблица 18). Уровень противовоспалительных интерлейкинов статистически достоверно уменьшившись, достиг референсных значений (IL-4 - $27,7 \pm 3,1$ пг/мл – до лечения и $12,9 \pm 2,1$ пг/мл – после лечения; IL-13 - $25,8 \pm 3,6$ пг/мл – до лечения и $12,9 \pm 2,3$ пг/мл – после лечения, при норме $11,5 \pm 1,9$ пг/мл и $11,3 \pm 1,5$ пг/мл соответственно) (Рисунок 19). Динамика изменений концентрации IL-12 и IL-10 носила разнонаправленный характер: уровень IL-12 повысился с $25,0 \pm 2,0$ пг/мл – до лечения и $39,1 \pm 3,5$ пг/мл – после лечения; концентрация IL-10 упала с $28,8 \pm 3,0$ пг/мл – до лечения до $14,2 \pm 1,5$

пг/мл – после лечения, при норме - $37,4 \pm 3,5$ пг/мл и $16,7 \pm 1,5$ пг/мл соответственно (Рисунок 20).

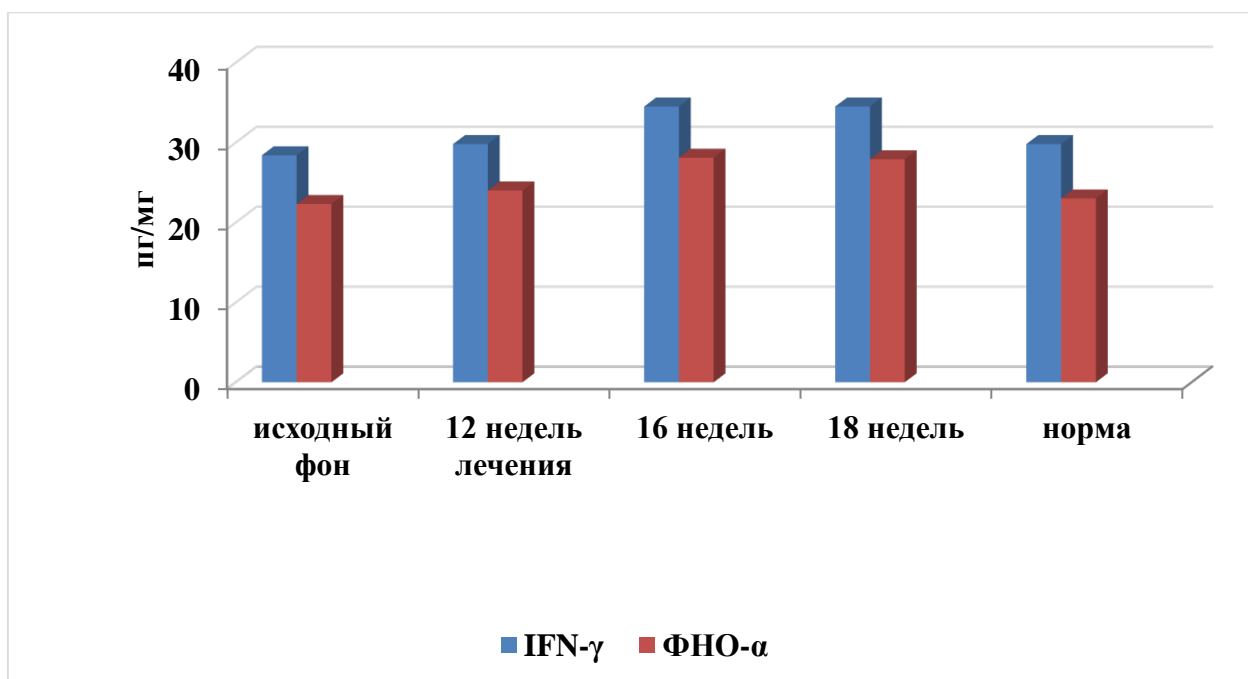


Рисунок 18 - Динамика уровня IFN- γ и ФНО- α у больных под влиянием дупилумаба

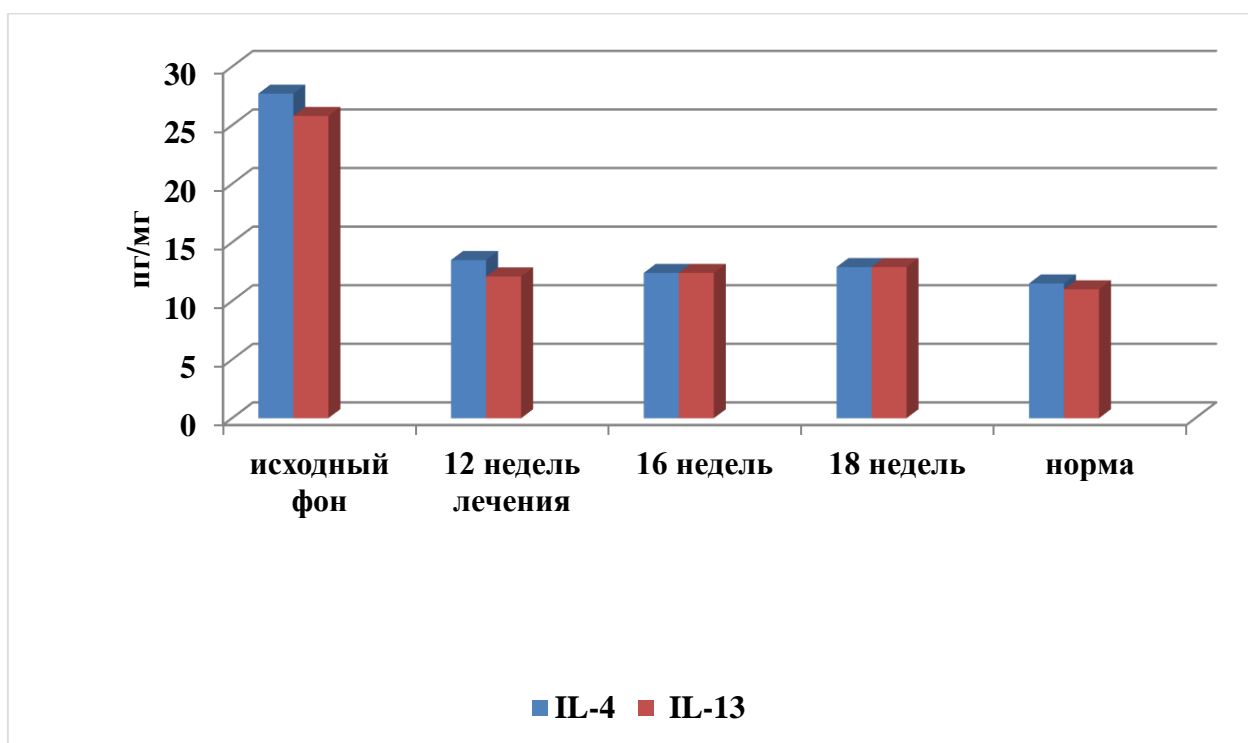


Рисунок 19 - Динамика уровня IL-4 и IL-13 у больных под влиянием дупилумаба

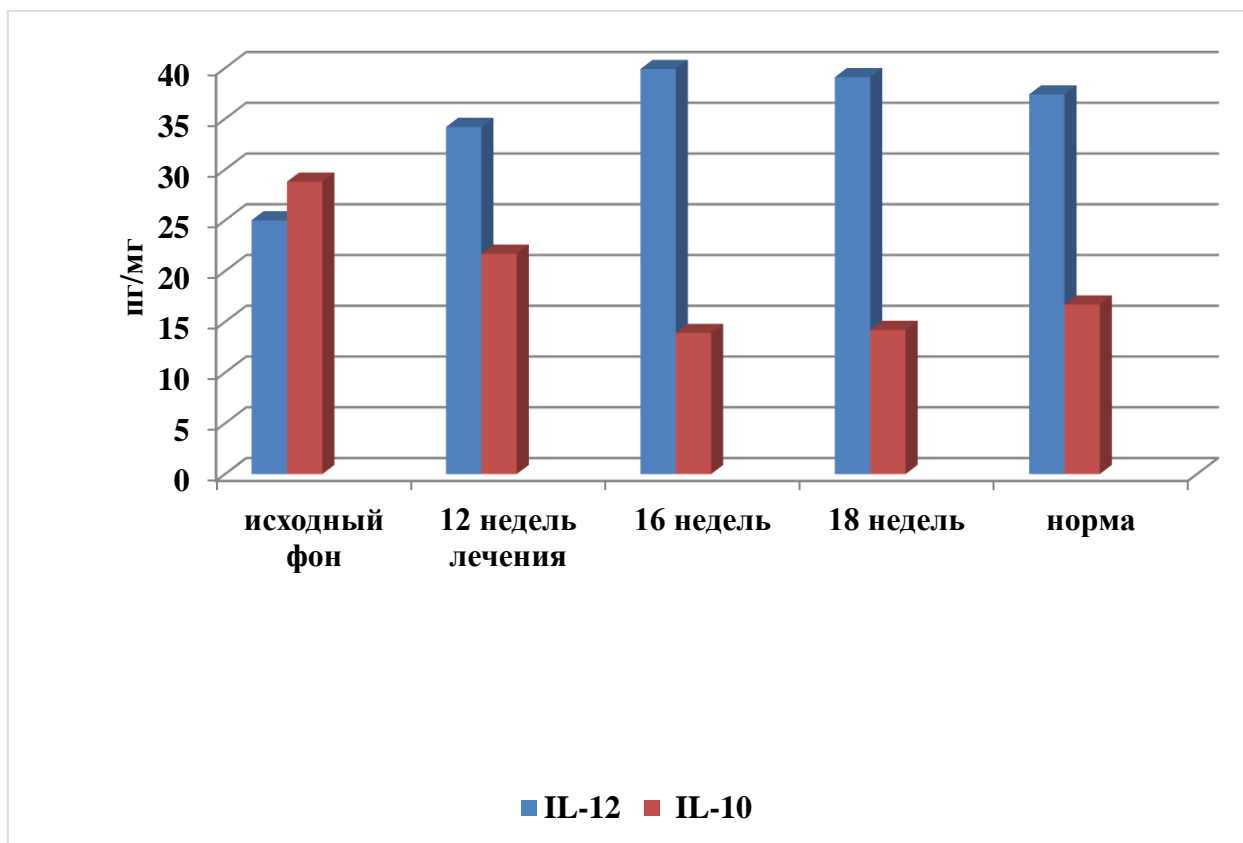


Рисунок 20 - Динамика уровня IL-12 и IL-10 у больных под влиянием дупилумаба

В отличие от больных, получавших монотерапию дупилумабом, изменения концентрации в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у пациентов, находившихся на сочетанном лечении, носили несколько иной характер и заключались в нормализации количественного содержания в крови помимо IL-4, IL-13, IL-12, IL-10 также IFN- γ ($29,8 \pm 1,6$ пг/мл – до лечения и $31,0 \pm 1,9$ пг/мл – после лечения, при норме - $29,8 \pm 1,6$ пг/мл) и ФНО- α ($22,9 \pm 1,4$ пг/мл – до лечения и $22,0 \pm 1,4$ пг/мл – после лечения, при норме - $23,0 \pm 1,4$ пг/мл) (Таблица 19, Рисунок 21 - 23).

Таблица 18 - Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе монотерапии дупилумабом

Больные 1Б группы (монотерапия дупилумабом) (n=25)					
Цитокины (пг/мл)	До лечения	12-я неделя лечения	16-я неделя лечения	18-я неделя	Референсные значения
IFN- γ	28,4 \pm 1,6	29,8 \pm 1,6	34,5 \pm 1,9*	34,5 \pm 1,9*	29,8 \pm 1,6
ФНО- α	22,3 \pm 1,4	24,0 \pm 1,4	28,1 \pm 1,4*	27,9 \pm 1,4*	23,0 \pm 1,4
IL-4	27,7 \pm 3,1*	13,5 \pm 3,5	12,4 \pm 3,4	12,9 \pm 2,1	11,5 \pm 1,9
IL-13	25,8 \pm 3,6*	12,1 \pm 3,4	12,4 \pm 3,4	12,9 \pm 2,3	11,0 \pm 1,5
IL-12	25,0 \pm 2,0*	34,2 \pm 3,5	39,9 \pm 3,5	39,1 \pm 3,5	37,4 \pm 3,5
IL-10	28,8 \pm 3,1*	21,7 \pm 2,7	13,9 \pm 1,5	14,2 \pm 1,5	16,7 \pm 1,5

Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между группой больных и группой здоровых детей

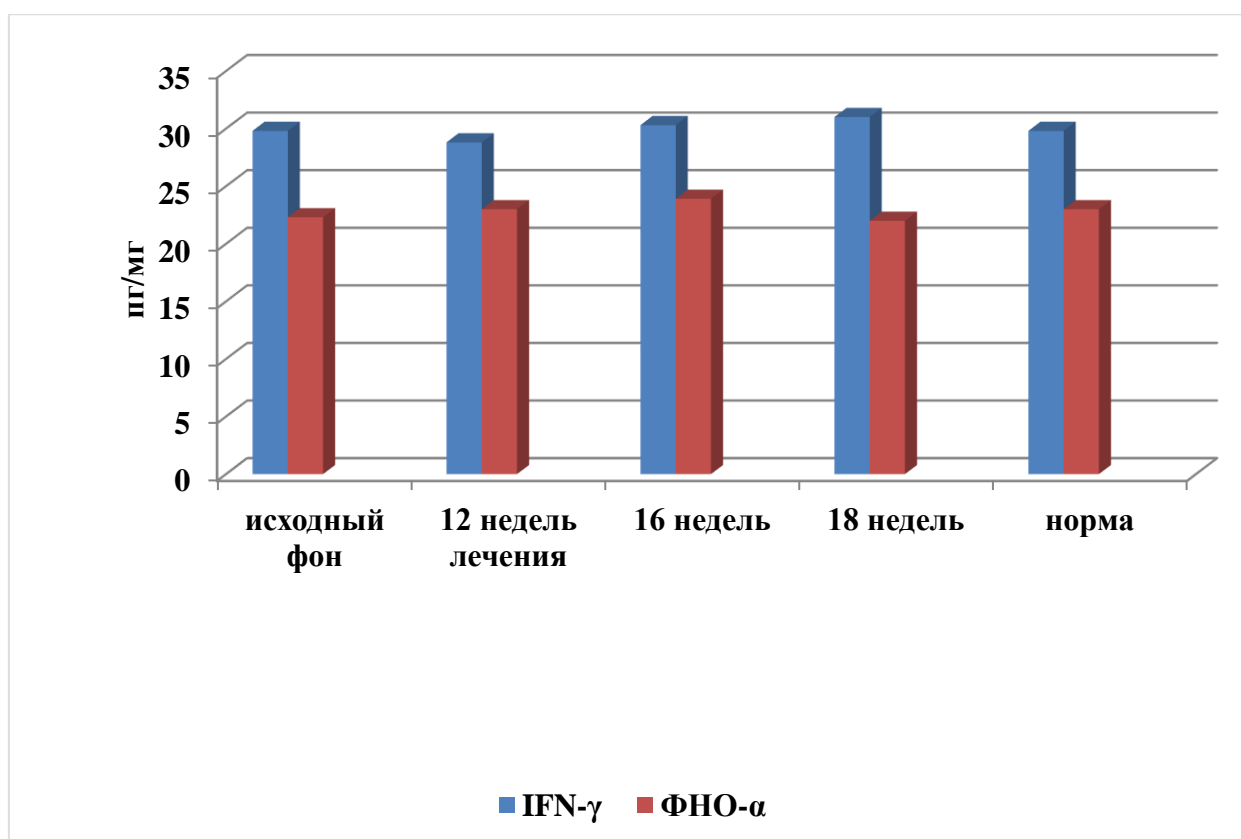


Рисунок 21 - Динамика уровня IFN- γ и ФНО- α у больных группы 1А под влиянием сочетанного лечения

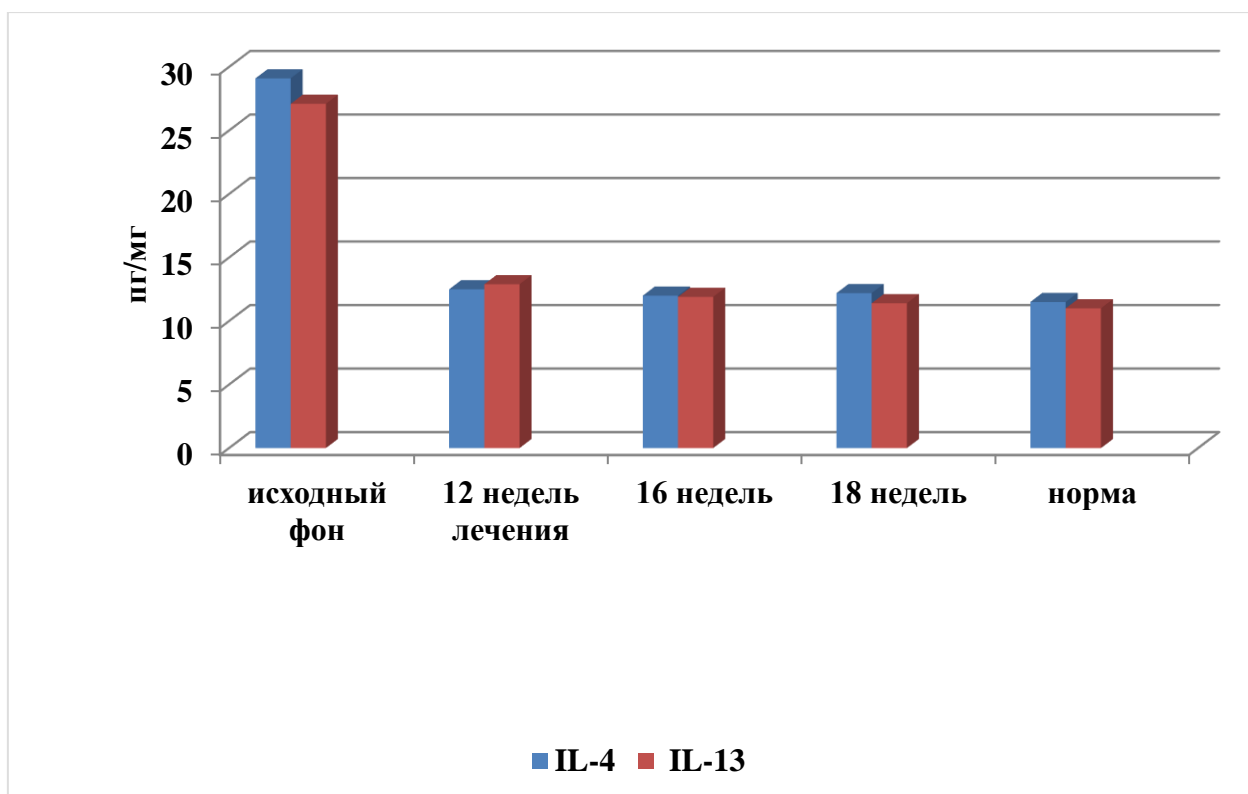


Рисунок 22 - Динамика уровня IL-4 и IL-13 у больных АД под влиянием сочетанного лечения

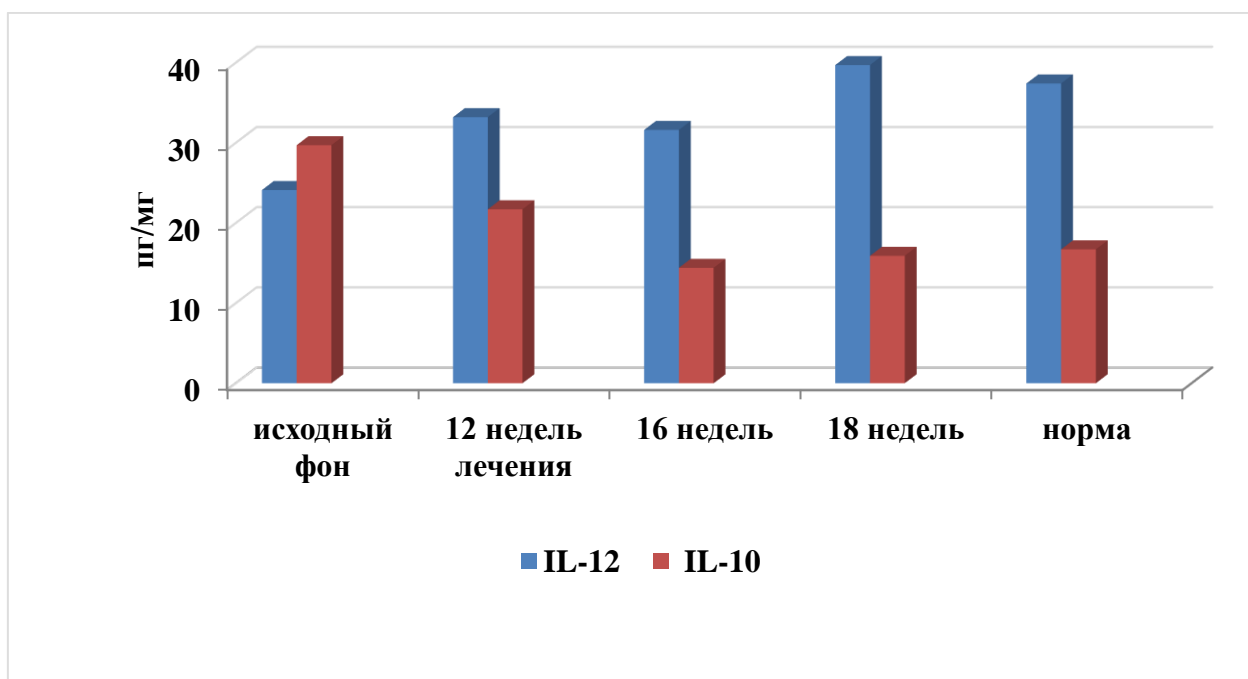


Рисунок 23 - Динамика уровня IL-12 и IL-10 у больных АД под влиянием сочетанного лечения

Таблица 19 - Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе применения сочетанного лечения

Больные 1А группы (дупилумаб + циклоспорин) (n=20)					
Цитокины (пг/мл)	До лечения	12-я неделя лечения	16-я неделя лечения	18-я неделя	Референсные значения
IFN- γ	29,8 \pm 1,6	28,8 \pm 1,6	30,3 \pm 1,9	31,0 \pm 1,9	29,8 \pm 1,6
ФНО- α	22,9 \pm 1,4	23,0 \pm 1,4	23,9 \pm 1,4	22,0 \pm 1,4	23,0 \pm 1,4
IL-4	29,1 \pm 3,3*	12,5 \pm 3,5	12,0 \pm 3,4	12,2 \pm 3,4	11,5 \pm 1,9
IL-13	27,1 \pm 3,1*	12,9 \pm 3,4	11,9 \pm 3,6	11,4 \pm 1,8	11,0 \pm 1,5
IL-12	24,1 \pm 1,9*	33,2 \pm 3,1	31,6 \pm 3,1	39,7 \pm 3,6	37,4 \pm 3,5
IL-10	29,7 \pm 3,2*	21,7 \pm 2,7	14,4 \pm 1,5	15,9 \pm 1,4	16,7 \pm 1,5

Примечание. *p <0,05- достоверность различий между группой больных и группой здоровых детей

У детей и подростков с АД, которым проводилось терапия циклоспорином, наблюдалось изменение концентрации интерлейкинов, в результате которого их уровень стал ниже референсных показателей (IL-4 - 30,3 \pm 3,3 пг/мл– до лечения, 10,1 \pm 3,4 пг/мл – после лечения, при норме - 11,5 \pm 1,9 пг/мл ; IL-10 - 29,0 \pm 3,2 - пг/мл – до лечения, 13,9 \pm 1,3 пг/мл – после лечения, при норме - 16,7 \pm 1,5 пг/мл) (Таблица 20, Рисунки 24-26).

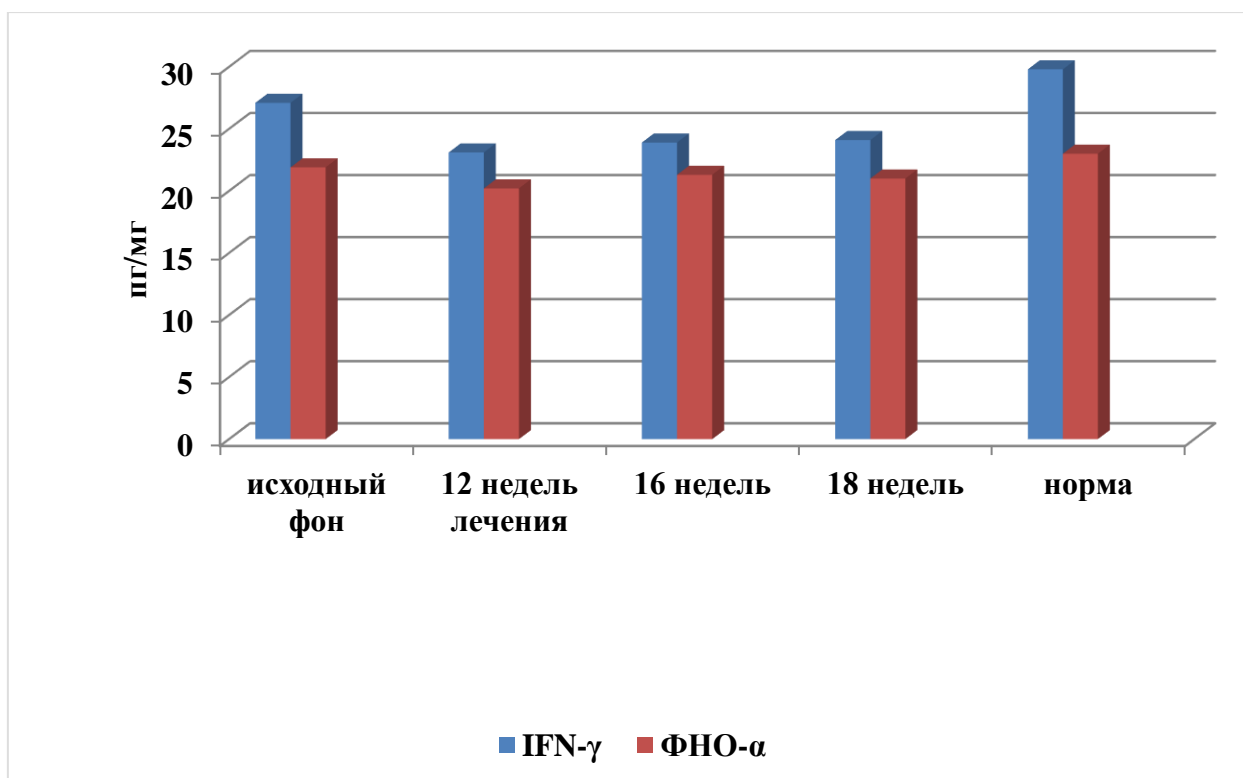


Рисунок 24 - Динамика уровня IFN- γ и ФНО- α у больных АД под влиянием циклоспорина

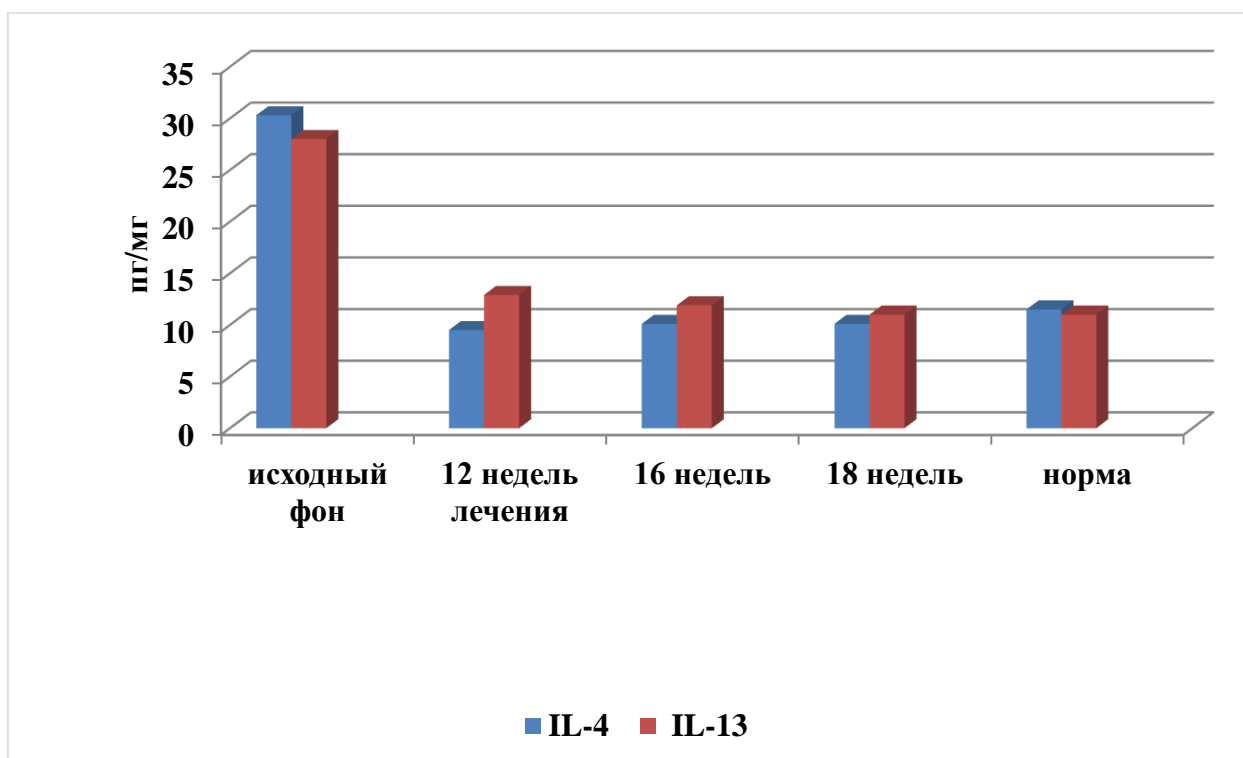


Рисунок 25 - Динамика уровня IL-4 и IL-13 у больных АД под влиянием циклоспорина

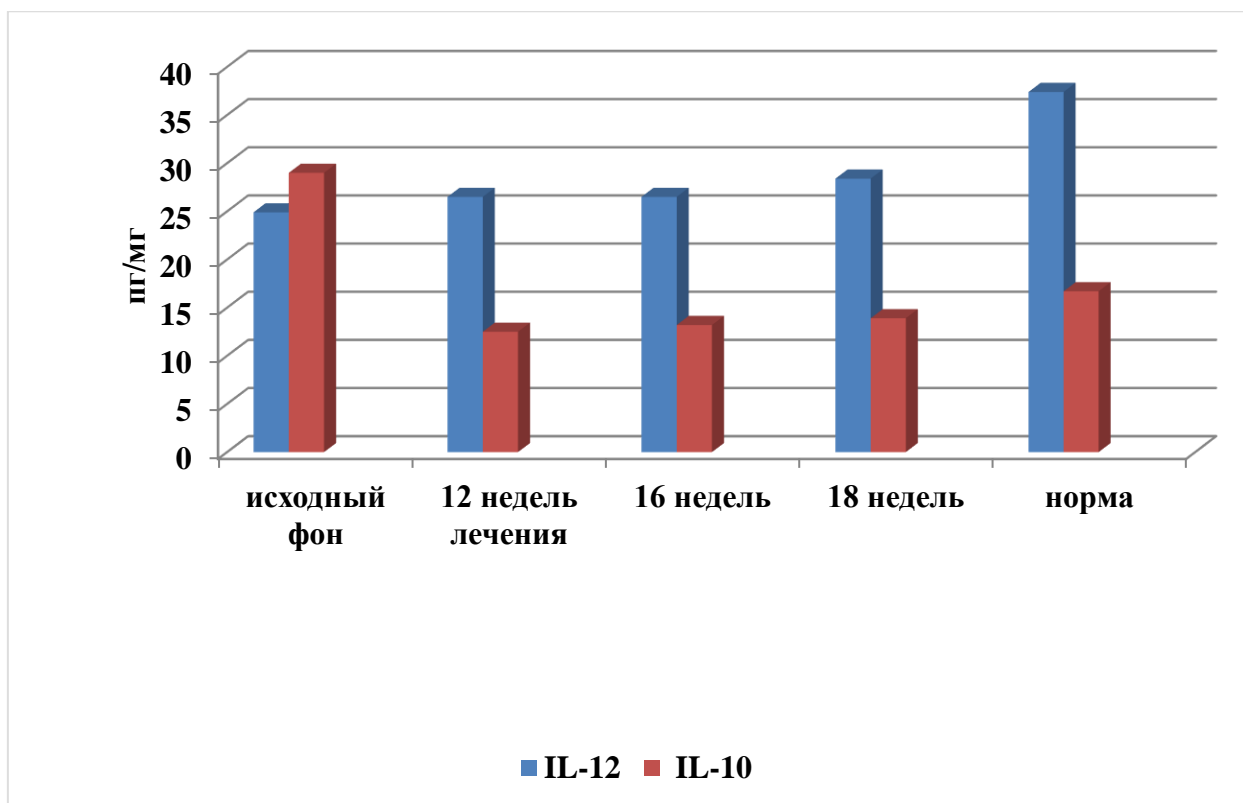


Рисунок 26 - Динамика уровня IL-12 и IL-10 у больных АД под влиянием циклоспорина

Таблица 20 - Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе применения циклоспорина

Больные 2-й группы (циклоспорин) (n=30)					
Цитокины (пг/мл)	До лечения	12-я неделя лечения	16-я неделя наблюдения	18-я неделя наблюдения	Референсные значения
IFN- γ	27,1 \pm 1,6	23,1 \pm 1,5	23,9 \pm 1,6	24,1 \pm 1,6	29,8 \pm 1,6
ФНО- α	21,9 \pm 1,4	20,2 \pm 1,2	21,3 \pm 1,4	21,0 \pm 1,4	23,0 \pm 1,4
IL-4	30,3 \pm 3,3*	9,5 \pm 1,2	10,1 \pm 1,8	10,1 \pm 3,4	11,5 \pm 1,9
IL-13	28,0 \pm 3,1*	12,9 \pm 3,4	11,9 \pm 3,6	11,0 \pm 3,4	11,0 \pm 1,5
IL-12	24,9 \pm 1,9*	26,5 \pm 3,1	26,5 \pm 3,1	28,4 \pm 3,1*	37,4 \pm 3,5
IL-10	29,0 \pm 3,2*	12,5 \pm 1,3	13,2 \pm 1,3	13,9 \pm 1,3*	16,7 \pm 1,5

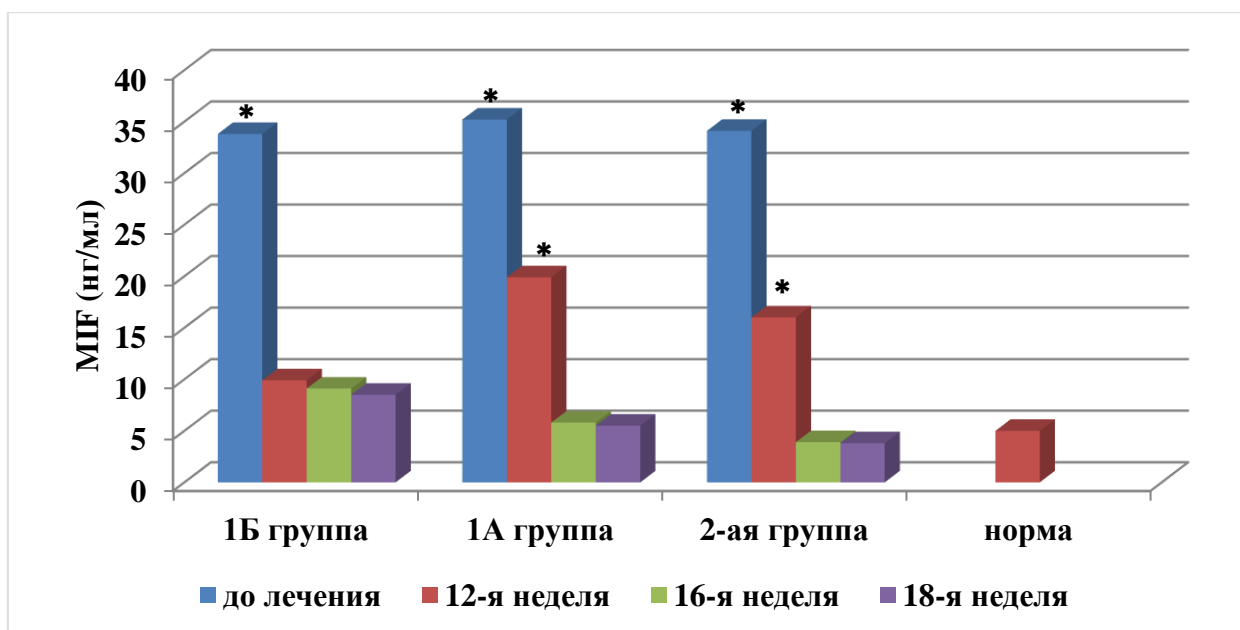
Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между группой больных и группой здоровых детей

Применение различных лечебных методик у больных АД способствовало значительному снижению уровня MIF в сыворотке крови

(Таблица 21, Рисунок 27). Так, количественное содержание MIF в крови у больных 1Б группы уменьшилось с $33,8 \pm 4,8$ нг/мл до $8,5 \pm 0,4$ нг/мл, у больных 1А группы - с $35,2 \pm 4,9$ нг/мл до $5,5 \pm 0,4$ нг/мл, у больных 2-й группы - с $34,1 \pm 4,9$ нг/мл до $3,8 \pm 0,3$ нг/мл при норме - $5,0 \pm 0,4$ нг/мл. Проведенная терапия привела к значительному снижению уровня спонтанного высвобождения MIF культурой моноцитов больных 1Б группы с $11,8 \pm 0,9$ нг/мл до $8,1 \pm 0,7$ нг/мл, у больных 1А группы - с $14,4 \pm 0,9$ нг/мл до $5,6 \pm 0,4$ нг/мл, и у больных 2-й группы - с $12,9 \pm 0,9$ нг/мл до $3,9 \pm 0,3$ нг/мл при референсных значениях - $5,0 \pm 0,4$ нг/мл (Таблица 22). Параллельно отмечалось значительное снижение продукции MIF моноцитами при стимуляции их конковалином А у больных 1Б группы с $46,1 \pm 4,3$ нг/мл, до $27,9 \pm 1,9$ нг/мл, у больных 1А группы - с $45,2 \pm 4,2$ нг/мл, до $20,7 \pm 1,7$ нг/мл и у больных 2-й группы - с $46,9 \pm 4,3$ нг/мл, до $10,1 \pm 0,9$ нг/мл группы при норме равной $22,8 \pm 1,9$ нг/мл.

Таблица 21 - Динамика изменений MIF в процессе применения различных лечебных методик у больных АД

Группы пациентов	цитокин	Временной интервал с начала лечения				Норма
		До лечения	12-я неделя	16-я неделя	18-я неделя	
1Б группа (n=20)	MIF нг/мл	$33,8 \pm 4,8$	$9,9 \pm 0,7$	$9,1 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$
1А группа (n=25)	MIF нг/мл	$35,2 \pm 4,9$	$19,9 \pm 1,8$	$5,8 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$
2-я группа (n=20)	MIF нг/мл	$34,1 \pm 4,9$	$16 \pm 1,5$	$3,9 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,4$



Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями у больных и референсными значениями

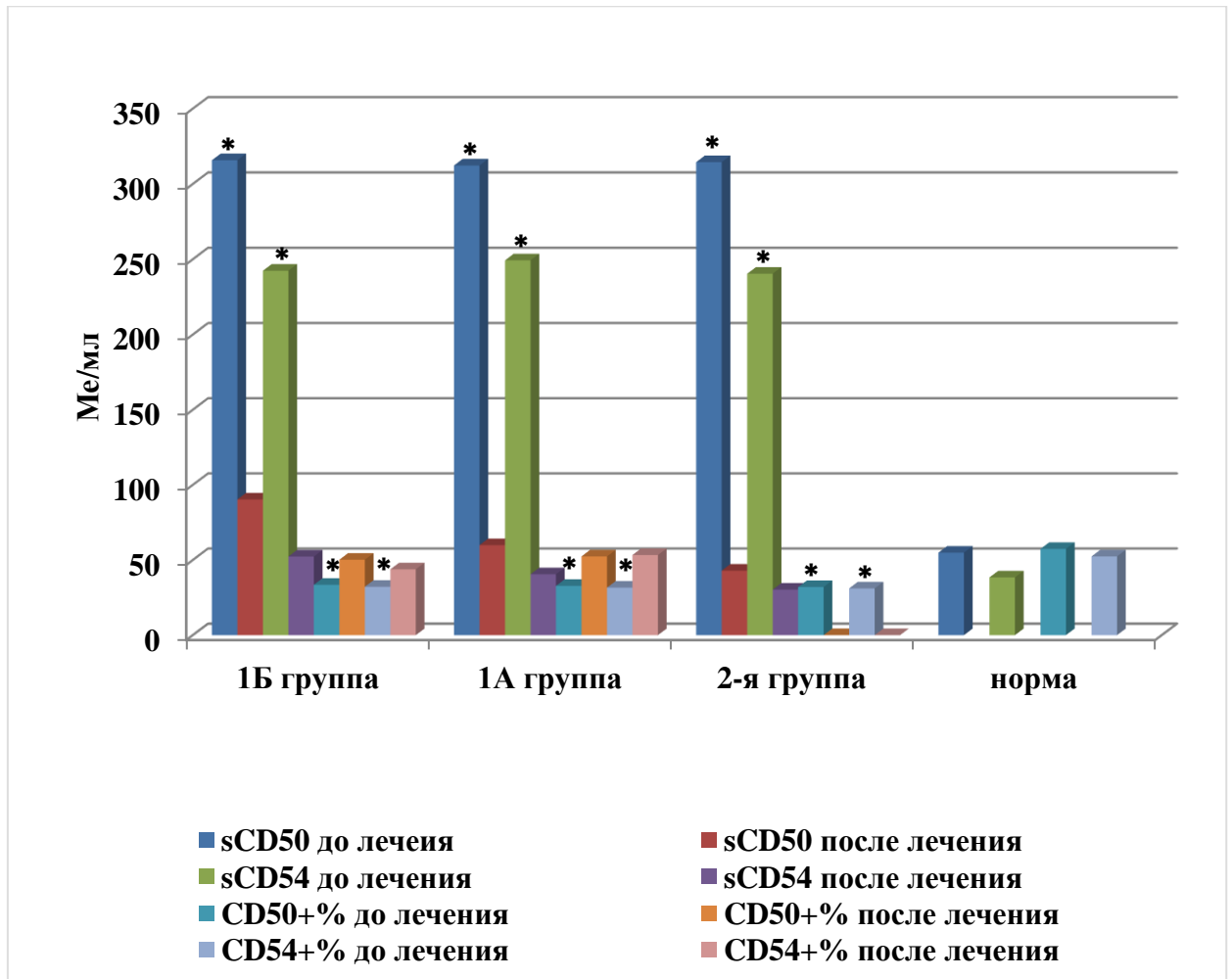
Рисунок 27 - Динамика изменений MIF в крови на фоне применения различных лечебных методик у больных АД

Исследование молекул адгезии у пациентов показало, что наиболее выраженное положительное влияние на её состояние оказало сочетанное лечение, включавшее дупилумаб и циклоспорин (Рисунок 28). Так, под его воздействием содержание сывороточных антигенов sCD50 и sCD54 статистически достоверно уменьшившись с $312,3 \pm 28$ ме/мл и $249,3 \pm 28,1$ ме/мл до $59,9 \pm 8,4$ ме/мл и $40,5 \pm 5,6$ ме/мл соответственно, достигло аналогичных значений у здоровых подростков ($54,9 \pm 8,1$ ме/мл и $38,4 \pm 5,1$ ме/мл). У больных, получавших сочетанное лечение, параллельно был отмечен значительной прирост относительного содержания в сосудистом русле мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ с $32,8 \pm 4,0\%$ и $31,6\%$ до $52,4 \pm 5,9\%$ и $53,3 \pm 5,2\%$ соответственно, при норме $57,4 \pm 5,4\%$ и $52,4 \pm 5,1\%$. Таким образом, резкое снижение уровня циркулирующих в крови sCD50 и sCD54 и одновременной рост относительного количества CD50⁺ и CD54⁺ способствовали нормализации системы молекул адгезии, что в свою очередь предотвращало поступление фагоцитирующих клеток в зону воспаления в эпидермально-

дермальном пространстве. У больных, получавших монотерапию дупилумабом, прослеживались такие же тенденции. Однако сдвиги показателей системы молекул адгезии были не столь значительны. Так, уровень содержания в крови сывороточных антигенов sCD50 и sCD54, как и относительное содержание мононуклеаров CD50⁺ и CD54⁺, после проведенной терапии существенно отличались от аналогичных значений здоровых доноров. Особенностью влияния монотерапии циклоспорином на антигены молекул адгезии являлось то, что после проведенного лечения все показатели данной системы были значительно меньше аналогичных значений здоровых подростков.

Таблица 22 – Продукция MIF у больных АД в процессе применения различных лечебных методик

MIF (нг/мл)		Здоровые подростки		
Спонтанная продукция MIF у здоровых подростков		5±0,4		
MIF после стимуляции конковалином А у здоровых подростков		22,8±1,9		
MIF (нг/мл)		1Б группа больных	1А группа больных	2-я группа больных
Спонтанная продукция MIF у больных АД	До лечения	11,8±0,9	14,4±0,9	12,9±0,9
	После лечения	8,1±0,7	5,6±0,4	3,9±0,3
MIF после стимуляции конковалином А у больных АД	До лечения	46,1±4,3	45,2±4,2	46,9±4,3
	После лечения	27,9±1,9	20,7±1,7	10,1±0,9



Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями у больных и референсными значениями

Рисунок 28 - Динамика показателей системы молекул адгезии в процессе применения различных лечебных методик

Результаты обследования больных АД, включенных в различные группы в зависимости от вида проводимой терапии, показали, что до начала лечения у них наблюдалось значительное повышение числа эозинофилов ($p < 0,005$) в крови и общего IgE в сыворотке крови (Таблица 23).

Таблица 23 - Содержание эозинофилов и общего IgE в крови больных АД в процессе применения различных методик

показатель		1Б группа	1А группа	2-я группа	Референсные значения
EOS, x10 ⁹ /л	До лечения	0,96±0,22	0,92±0,21	0,98±0,24	0,65±0,18
	После лечения	0,5±0,1	0,78±0,15	0,81±0,20	
Общий IgE (МЕ/мл)	До лечения	995±89,9	984±82,6	979±81,5	32±8,1
	После лечения	29±7,5	38±9,2	232±21,2	

Под влиянием различных лечебных методик произошло падение количества эозинофилов и количественного содержания общего IgE в сыворотке крови. Однако наиболее выраженным снижением этих показателей было у больных АД, получавших монотерапию дупилумабом, менее демонстративным – у пациентов, находившихся на сочетанном лечении, и наименее значительным у пациентов в процессе лечения циклоспорином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время дерматозам с аллергическим генезом, среди которых наиболее часто встречающимся является атопический дерматит принадлежат лидирующие позиции среди всех заболеваний кожи. Проблема атопического дерматита, характеризующегося широкой распространенностью и во многих случаях тяжелым перманентным течением, в настоящее время приобретает чрезвычайно важную медико-социальную значимость. К сегодняшнему дню достигнуты значительные успехи в изучении многих сторон патогенеза АД, однако нередко у больных АД не удается в полной мере контролировать течение воспалительного процесса и предотвращать развитие тяжелых форм дерматоза, приводящих к значительному ухудшению качества жизни, а в целом ряде случаев и инвалидизации больных. Наличие у больных атопическим дерматитом выраженных иммунных нарушений и эффективное применение различных средств и методов иммуносупрессивной терапии демонстрируют большие возможности дальнейших исследований, что поможет разработать новые более действенные программы лечения этого широко распространённого дерматоза.

На основании вышеизложенного были определены цель и задачи настоящего исследования. Под нашим наблюдением получали лечение 85 детей и подростков с атопическим дерматитом. В исследовании приняли участие 36 мальчиков и 49 девочек (Д:М=1,36). Возраст детей с атопическим дерматитом варьировал от 7 до 17 лет. Длительность течения атопического дерматита у детей и подростков колебалась в довольно широких временных пределах (от 6 месяцев до 17 лет).

При изучении анамнеза у 64 (75,3%) больных выявлено способствующее развитию атопического дерматита воздействие различных триггерных факторов. К наиболее часто встречающимся факторам относились психоэмоциональный стресс, сопутствующие бактериальные, вирусные и грибковые заболевания кожи, обострения фокальной инфекции (тонзиллит,

гайморит, фронтит). Отягощенный семейный анамнез, заключающийся в наличие атопического дерматита у одного из родителей или у обоих, определен у 39 (45,9%) наблюдавшихся нами детей и подростков. У 25 (29,4%) пациентов, отмечена сенсibilизация к бытовым и пылевым факторам, а также пищевым и эпидермальным аллергенам. У 19 (22,3%) определена поливалентная аллергия (сенсibilизация к разнообразным аллергенам). На момент первичного осмотра все дети жаловались на сильный зуд, среднее значение которого согласно шкале Pruritus VAS score равнялась $7,4 \pm 0,9$. У 38 детей (44,7%) наблюдалось нарушение сна и последующее психическое истощение. Согласно индексу EASI, у 30 (35,3%) пациентов АД протекал как среднетяжелый, у 35 (41,1%) больных – в виде тяжелой разновидности заболевания и у 20 (23,6%) – в виде очень тяжелой формы дерматоза. У 18 детей и подростков на основании результатов исследования функции внешнего дыхания определялось нарушение бронхиальной проводимости. Рост количества форсированного выдоха после бронходилатации (ОФВ1) на 18,4% свидетельствовал об отсутствии ремиссии в течении бронхиальной астмы, несмотря на постоянное применение ИГКС. Частота клинически определяемых обострений бронхиальной астмы равнялась в среднем 4,85, приходящихся на одного пациента.

В рамках исследования в зависимости от вида проводимого лечения методом рандомизации были сформированы 2 группы больных. В первую группу вошли 45 детей и подростков с АД, причем 20 из них (подгруппа 1А) получали сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином и 25 (подгруппа 1Б) – монотерапию дупилумабом. Вторая группа состояла из 40 человек, которым проводилась терапия циклоспорином.

Изучение динамики изменений индекса EASI показало, что после окончания 2-й недели лечения данный показатель у больных 1А группы снизился на 22,9%, у пациентов 1Б группы - на 17,3% и детей и подростков 2-й группы - на 38,4%. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что на ранних стадиях лечения воспалительный процесс под влиянием циклоспорина

разрешался более быстрыми темпами, чем при других терапевтических методиках. Однако на более поздних этапах лечения прослеживалась иная тенденция. Так, к окончанию 12-й недели лечения наблюдалось более значительное падение индекса EASI у больных 1А и 1Б групп по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе (6,4±0,6 балла, 6,0±0,6 балла, 9,4±0,7 балла соответственно). В дальнейшем направленность изменений местного статуса сохранялась, что подтверждается значениями индекса EASI к концу 18-й недели с момента начала лечения (индекс EASI у больных 1А - 1,9±0,2 балла, у 1Б группы - 4,0±0,4 балла, у пациентов 2-й группы - 13,1±0,9 балла). У пациентов 1А группы интенсивность кожного зуда по шкале Pruritus VAS score снизилась с 7,7±0,8 балла до 2,8±0,3 балла, у пациентов 1Б группы – с 7,3±0,8 балла до 4,8±0,4 балла и у больных 2-й группы – с 7,3±0,8 балла до 5,7±0,5 балла. Таким образом, наибольшая степень угасания зуда достигнута у пациентов 1А группы.

Клиническое выздоровление, характеризовавшееся тотальным разрешением аллергического процесса, достигнуто у 14 (70%) пациентов 1А группы, 15 (60%) больных 1Б группы и 19 (47,5%) больных второй группы. Значительное улучшение с регрессом большей части эффоресценций наблюдалось у 4 (20%) пациентов 1А группы, 5 (20%) больных 1Б группы и 8 (20%) больных второй группы. Улучшение в состоянии местного статуса, характеризующееся регрессом определенной части высыпаний и прекращением появления новых элементов, достигнуто у 2 (10%) пациентов 1А группы, 4 (16%) больных 1Б группы и 9 (22,5%) больных второй группы. Положительных сдвигов в течении патологического процесса не отмечено у 1 (4%) больного 1Б группы и 4 (10%) пациентов второй группы.

При обследовании у подростков с АД выявлен высокий уровень интегрального показателя ДИКЖ, обусловленный негативным влиянием тяжелого течения АД на повседневную жизнь пациентов. В результате проведенных лечебных мероприятий, позволивших в значительной степени купировать основные клинические проявления атопического дерматита,

удалось снизить негативную нагрузку АД на состояние пациентов, что в свою очередь привело к выраженному уменьшению значений ДИКЖ у пациентов всех лечебных групп. Так, показатель ДИКЖ у больных 1А группы статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился на 85%, составив 2,8 (Q1=2,2; Q3=3,3) балла, у пациентов 1Б группы после проведенной терапии наблюдалось снижение значения ДИКЖ на 82,4%, которое стало равным 3,5 (Q1=2,6; Q3=3,9) балла. У подростков второй группы снижение показателя ДИКЖ носило более умеренный характер – 72,9%, равняясь 5,5 (Q1=4,9; Q3=5,9) баллам.

В процессе монотерапии дупилумабом и при сочетанном применении дупилумаба и циклоспорина частота клинически очерченных обострений бронхиальной астмы в группе 1А снизилась на 89,8% и в группе 1Б на 85,9%, в то время как в группе пациентов, получавших циклоспорин, отмечалось лишь незначительное снижение частоты обострений бронхиальной астмы (на 10,3%). После проведенной сочетанной терапии и монотерапии дупилумабом наблюдалась нормализация основных показателей бронхиальной проходимости. Так, у больных 1А группы ФЖЕЛ увеличилась на 5,2%, у пациентов 1Б группы – на 5,4%, ОФВ1 – на 13,9% и 13,7% соответственно; после ингаляции бронхолитического препарата увеличение ОФВ1 равнялось 7,9% и 7,8% соответственно, что свидетельствовало о восстановлении контроля бронхиальной астмы у пациентов 1А и 1Б групп. У больных, которым проводилось лечение циклоспорином, каких-либо положительных сдвигов показателей бронхиальной проходимости не выявлено.

За время наблюдения и лечения у больных, получавших различные лечебные методики, не возникали побочные нежелательные явления, требующие отмены препарата. Вместе с тем отмечалось появление разнообразных быстро проходящих побочных осложнений, не вызывающих прекращения проводимой терапии.

Динамические наблюдения за 65 больными АД, у которых в результате проведенной терапии наступило клиническое выздоровление или

значительное клиническое улучшение во временном отрезке от 1 месяца до года и более, позволили определить, что наиболее стабильные результаты получены у детей и подростков, находившихся на сочетанном лечении. У 12 (66,7%) из них клиническая ремиссия прослеживалась в течение всего периода наблюдения (более года). У детей и подростков, которым проводилась монотерапия дупилумабом, рецидивов атопического дерматита в течение года не отмечено в 30% случаев. Худшие результаты определялись у пациентов, которым был назначен циклоспорин, так как лишь у 3 (11,1%) пациентов стойкая клиническая ремиссия сохранялась в течение года.

Уровень ФНО- α в периферической крови был близок к референсным значениям (в группе 1Б - $22,3 \pm 1,4$ пг/мл, в группе 1А - $22,9 \pm 1,4$ пг/мл, во 2-й группе - $21,9 \pm 1,4$ пг/мл при норме - $23,0 \pm 1,4$ пг/мл). В ходе клинико-лабораторных исследований установлено, что количественное содержание IFN- γ у больных было близко к референсным значениям. У обследованных детей и подростков с АД уровень IL-12 был значительно меньше референсных значений. Вместе с тем выявлено статистически значимое относительно референсных значений повышение уровня в сосудистом русле IL-10 до $28,8 \pm 3,1$ пг/мл – у больных 1Б группы, $29,7 \pm 3,2$ пг/мл – у больных 1А группы и $30,8 \pm 3,4$ пг/мл – у больных 2-й группы (при норме - $16,7 \pm 1,5$ пг/мл). Такое состояние системы цитокинов способствовало преобладанию Th2 направленности иммунного ответа у больных АД. Количественное содержание IL-4 в сыворотке крови больных АД статистически достоверно превышало референсные значения. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении IL-13, уровень которого в сосудистом русле больных АД значительно превышал аналогичные показатели здоровых подростков. Таким образом, повышение в крови количественного содержания IL-4 и IL-13, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях с провоспалительными интерлейкинами, тормозя их продукция через систему STAT, способствовало направленности иммунного ответа по пути Th2. В сосудистом русле уровень MIF в среднем статистически достоверно превышал

значения нормы ($34,7 \pm 4,9$ нг/мл при норме - $6,3 \pm 1,1$ нг/мл). Спонтанная продукция MIF культурой моноцитов значительно превзошла аналогичные значения нормы. После стимуляции мононуклеаров конковалином А производство MIF выросло до $46,1 \pm 4,3$ нг/мл – в 1Б группе, $45,2 \pm 4,2$ нг/мл – в 1А группе, $46,9 \pm 4,3$ нг/мл – во 2-й группе, что значительно выше аналогичных показателей здоровых подростков ($22,8 \pm 1,9$ нг/мл). В работе продемонстрировано, что у детей и подростков с АД уровень циркулирующих в сосудистом русле sCD50 и sCD54 значительно превышал референсные значения. В то же время наблюдалось статистически достоверное снижение относительного количества клеток CD50⁺ и CD54⁺ в периферической крови больных АД относительно референсных значений. Учитывая стимулирующее влияние антигенов адгезии на клеточную миграцию активных фагоцитов, выявленные патологические сдвиги в системе антигенов адгезии могут расцениваться как одни из факторов в сложной цепи иммуноморфологических реакций, приводящих к возникновению клинических проявлений атопического дерматита. Значительный рост уровня циркулирующих в сосудистом русле sCD50 и sCD54 может расцениваться как один из объективных маркеров, отражающих интенсивность аллергического воспаления.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что патологические сдвиги в состоянии цитокиновой системы, продукции MIF и значительные диспропорции уровня антигенов адгезии имели патогенетическую значимость в развитии АД. Анализ выполненных исследований позволил выявить разнонаправленные сдвиги в состоянии адаптивного иммунитета в процессе применения различных медикаментозных средств. Так, в группе 1Б (больные, получавшие монотерапию дупилумабом) в процессе лечения наблюдалось постепенное нарастание в сыворотке крови количественного содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α и IFN- γ), которые к 18-й неделе с момента начала лечения значительно превышали референсные значения.

Уровень противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-13) статистически достоверно уменьшившись достиг референсных значений. Динамика изменений концентрации IL-12 и IL-10 носила разнонаправленный характер: уровень IL-12 повысился с $25,0 \pm 2,0$ пг/мл – в исходном фоне до $39,1 \pm 3,5$ пг/мл – после лечения; концентрация IL-10 упала с $28,8 \pm 3,0$ пг/мл – в исходном фоне до $14,2 \pm 1,5$ пг/мл – на момент окончания лечения, при норме - $37,4 \pm 3,5$ пг/мл и $16,7 \pm 1,5$ пг/мл соответственно.

В отличие от больных, получавших монотерапию дупилумабом, изменения концентрации в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у пациентов, находившихся на сочетанном лечении, носили несколько иной характер и заключались в нормализации количественного содержания в крови помимо IL-4, IL-13, IL-12, IL-10 также IFN- γ ($29,8 \pm 1,6$ пг/мл – до лечения и $31,0 \pm 1,9$ пг/мл – после лечения, при норме - $29,8 \pm 1,6$ пг/мл) и ФНО- α ($22,3 \pm 1,4$ пг/мл – до лечения и $22,0 \pm 1,4$ пг/мл – после лечения, при норме - $23,0 \pm 1,4$ пг/мл). В ходе работы было установлено, что у детей и подростков, которым проводилось терапия циклоспорином, наблюдалось медленное снижение в сыворотке крови концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов, концентрация которых достигла референсных показателей, а в ряде случаев была статистически достоверно ниже (IL-12 - $24,9$ пг/мл – до лечения, $28,4 \pm 3,1$ пг/мл – после лечения, при норме - $37,4 \pm 3,5$ пг/мл; IL-10 - $29,0 \pm 3,2$ пг/мл – до лечения, $13,9 \pm 1,3$ пг/мл – после лечения, при норме - $16,7 \pm 1,5$ пг/мл). Применение различных лечебных методик у больных АД способствовало значительному снижению уровня MIF в сыворотке крови. Так, количественное содержание MIF в крови у больных 1Б группы уменьшилось с $33,8 \pm 4,8$ нг/мл до $8,5 \pm 0,4$ нг/мл, у больных 1А группы - с $35,2 \pm 4,9$ нг/мл до $5,5 \pm 0,4$ нг/мл, у больных 2-й группы - с $34,1 \pm 4,9$ нг/мл до $3,8 \pm 0,5$ нг/мл при норме - $5,0 \pm 0,4$ нг/мл. Проведенная терапия привела к значительному снижению уровня спонтанного высвобождения MIF культурой моноцитов больных АД. Параллельно у больных АД отмечалось значительное снижение

продукции MIF моноцитами при стимуляции их конковалином А. Изучение системы молекул адгезии в процессе применения различных лечебных методик у больных АД показало, что наиболее выраженное положительное влияние на её состояние оказало сочетанное лечение, включавшее дупилумаб и циклоспорин. Так, под его воздействием содержание сывороточных антигенов sCD50 и sCD54 достигло аналогичных значений у здоровых подростков. Параллельно был отмечен значительный прирост относительного содержания в сосудистом русле моноклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺. Таким образом, резкое снижение концентрации циркулирующих в сосудистом русле sCD50 и sCD54 в сыворотке крови и одновременный рост относительного количества CD50⁺ и CD54⁺ способствовали нормализации системы молекул адгезии, что, в свою очередь, предотвращало поступление фагоцитирующих клеток в зону воспаления в эпидермально-дермальном пространстве. У больных, получавших монотерапию дупилумабом, прослеживались такие же тенденции. Однако сдвиги показателей системы молекул адгезии были не столь значительны. Особенностью влияния монотерапии циклоспорином на антигены молекул адгезии являлось то, что после проведенного лечения все показатели данной системы были значительно меньше аналогичных значений здоровых подростков. Под влиянием различных лечебных методик произошло падение значительно повышенного числа эозинофилов и количественного содержания общего IgE в сыворотке крови. Однако наиболее выраженным снижением этих показателей было у больных АД, получавших монотерапию дупилумабом, менее демонстративным – у пациентов, находившихся на сочетанном лечении, и наименее значительным у пациентов в процессе лечения циклоспорином.

Таким образом, проведенные клинико-иммунологические исследования показали, что наиболее оптимальной длительностью лечения дупилумабом больных со среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой формами атопического дерматита, позволяющей достигнуть хорошего результата, являются 12-14 недель; при продолжении монотерапии дупилумабом реально возникающая

поляризация иммунного клеточного ответа по Th1пути, сопровождающаяся значительным повышением продукции провоспалительных интерлейкинов (IFN- γ и ФНО- α), может вызвать активацию патологического процесса. Полученные научные данные, а также результаты клинических наблюдений, позволили разработать новую схему лечения АД, сочетающую применение дупилумаба с сокращенной до 12 недель длительностью лечения с последующим назначением 4-недельного курса циклоспорина в низких дозах, что позволило получить более стойкую клинико-иммунологическую ремиссию, избежав побочных действий и осложнений.

На основании результатов проведенных клиническо-лабораторных исследований был разработан новый алгоритм выбора терапии атопического дерматита (Рисунок 29).



Рисунок 29 - Новый алгоритм выбора терапии атопического дерматита

ВЫВОДЫ

1. Применение дупилумаба у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, способствовало нормализации процессов интерлейкинзависимой клеточной кооперации, оптимизируя соотношение провоспалительных (ФНО- α , IFN- γ), противовоспалительных (IL-4, IL-13) и регуляторных (IL-12, IL-10) цитокинов на фоне снижения продукции MIF и уровня растворимых ICAM-3 и ICAM-1. Сочетанное применение дупилумаба и циклоспорина позволило избежать поляризации иммунного клеточного ответа по Th1 пути.

2. Терапия дупилумабом направлена на нормализацию числа эозинофилов и количественного содержания общего IgE в сыворотке крови детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой. При применении дупилумаба наблюдалось наиболее выраженное снижение этих показателей, менее демонстративное – при сочетанном лечении дупилумабом и циклоспорином и наиболее слабое – при монотерапии циклоспорином.

3. Патогенетически обоснованный сочетанный метод терапии АД, включающий дупилумаб и циклоспорин, отличается высокой клинической эффективностью, позволяя без возникновения побочных действий и осложнений быстро купировать клинические проявления АД и в 67% случаев предотвратить развитие рецидивов заболевания. Терапевтические возможности монотерапии дупилумабом позволяют его применение с хорошим профилем эффективности и безопасности при среднетяжелых формах атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

4. Разработанный алгоритм выбора терапии у детей и подростков с атопическим дерматитом, подразумевающий назначение дупилумаба у больных со среднетяжелым течением дерматоза, сопутствующей бронхиальной астмой и сочетанной терапии (дупилумаб+ циклоспорин) у больных с тяжелой и очень тяжелой разновидностью АД, сопутствующей

бронхиальной астмой, позволяет достигнуть стойкой клинико-иммунологической ремиссии данного дерматоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую клиническую эффективность разработанных лечебных методик, целесообразно включить монотерапию дупилумабом в схемы лечения детей и подростков со среднетяжелым течением АД и сопутствующей бронхиальной астмой, а сочетанное лечение (дупилумаб+циклоспорин) назначать больным с тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, осложненного бронхиальной астмой.

2. Противопоказанием для назначения дупилумаба являются индивидуальная непереносимость препарата, тяжелая патология печени и почек и сопутствующие острые инфекционные заболевания

3. В процессе сочетанной терапии, включающей дупилумаб и циклоспорин, рекомендуется мониторинг в сыворотке крови уровня MIF, ICAM-3 и ICAM-1, провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	–	Атопический дерматит
БА	-	Бронхиальная астма
IL	–	Интерлейкины
IL-4	–	Интерлейкин -4
IL-10	–	Интерлейкин -10
IL-12	–	Интерлейкин -12
IL-13	–	Интерлейкин -13
IFN- γ	–	Интерферон- гамма
FNO- α	–	Фактор некроза опухоли альфа
MIF	–	Фактор ингибирования миграции макрофагов
Th1	–	T-хелперы 1 порядка
Th2	–	T-хелперы 2 порядка
ЭБ	–	Эпидермальный барьер

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, А.А. Циклоспорин в терапии атопического дерматита / А.А. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - Т. 9. - № 5. - С. 117-120.
2. Артишевский, С.Н. Основные аспекты диагностики и лечения атопического дерматита / С.Н. Артишевский // Рецепт. - 2020. - Т. 23. - № 1. - С. 86-96.
3. Атопический дерматит. Федеральные клинические рекомендации. Москва. – 2023.
4. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96. - № 2. - С. 128-135.
5. Балаболкин, И.И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2017. - № 2(49). - С. 12-22.
6. Батиров, А.Р. Опыт применения сиропа эдем в лечении атопического дерматита у детей / А.Р. Батиров, С.Н. Зайнабитдинова, Д.М. Юнусов // Re-health Journal. - 2020. - № 2-3 (6). - С. 89-92.
7. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова, Л.А. Опрятин, Р.В. Елишев, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян, Р.А. Иванов, Д.В. Фёдоров, Д.С. Куколева // Вопросы современной педиатрии. - 2020. - Т. 19. - № 6. - С. 432-443.
8. Варламов, Е.Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. - № 63 (1). - С. 29-33.

9. Ганиев, А.Г. Связь пищевой аллергии и атопического дерматита у детей / А.Г. Ганиев, Д.Н. Холматов, З.У. Мирзаева // Re-health Journal. - 2020. - № 2-3 (6). - С. 93-97.
10. Давиденко, М.С. Объективные критерии снижения приверженности к лечению у больных атопическим дерматитом / М.С. Давиденко, Т.В. Соколова // Проблемы медицинской микологии. - 2020. - Т. 22. - № 3. - С. 69.
11. Дупилумаб в практике врача: клинический случай пациента с тяжелой формой атопического дерматита / Е.В. Свечникова, З.Б. Маршани, Д.В. Ушакова, О.Ш. Ойноткинова // Клиническая дерматология и венерология. - 2019. - Т. 18. - № 6. - С. 768-775.
12. Зайнуллина, О.Н. Проактивная терапия атопического дерматита у детей с применением эмоленгов / О.Н. Зайнуллина, З. Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. - Т. 19- С. 87-91.
13. Клинико-иммунологические результаты применения дупилумаба у детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев // Аллергология и иммунология. - 2022. - Т. 23. - № 4. - С. 23-27.
14. Комплексное лечение атопического дерматита у детей раннего возраста / Н.М. Шавази, М.Ф. Ибрагимова, М.В. Лим, Б.И. Закирова, К.Т. Азимова // Наука через призму времени. - 2020. - № 12 (45). - С. 92-94.
15. Кудрявцева, А.В. Циклоспорин А при атопическом дерматите у детей: мифы и реальность терапии тяжелых форм заболевания / А.В. Кудрявцева // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. - №4. С. 85–90.
16. Кухтинова, Н.В. Эффективность монтелукаста натрия в терапии различных фенотипов бронхиальной астмы у детей / Н.В. Кухтинова, Е.Г. Кондюрина // Пульмонология. – 2011. - № 1. -С.74-80.
17. Малюжинская, Н.В. Современный патоморфоз атопического дерматита / Н.В. Малюжинская, И.В. Петрова, О.В. Большакова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2019. - №1 (61). - С. 50-53.

18. Мамедова, С.М. Клинико-иммунологическая характеристика наблюдаемых детей с тяжелым течением распространенного атопического дерматита / С.М. Мамедова // Медицинское образование сегодня. - 2019. - № 1 (5). - С. 6-19.

19. Ненартович, И.А. Терапия атопического дерматита у детей: реалии и перспективы / И.А. Ненартович, А.С. Почкайло // Рецепт. - 2018. - Т. 21. - № 1. - С. 108-118.

20. Ненашева, Н.М. T2 астма и T2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии / Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. - 2020. - Т. 17. - № 3. - С. 34-49.

21. Обоснование эффективности сочетанной терапии дупилумабом и циклоспорином детей с тяжелыми течением дермато-респираторного синдрома / Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2023- Т.26.- № 3.- С. 349-356.

22. Олисова, О.Ю. Новые возможности в лечении атопического дерматита / О.Ю. Олисова // Журнал кожных и венерических болезней. - 2015. - 18(6). - С. 38-41.

23. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры / Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова, М.К. Гаджиева, Л.С. Луценко // Практическая пульмонология. - 2019. - № 3. - С. 84-93.

24. Особенности патогенеза, лечения и профилактики атопического дерматита у военнослужащих / А.В. Патрушев, А.В. Самцов, В.Ю. Никитин, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, О.П. Гумилевская, И.А. Сухина // Военно-медицинский журнал. - 2020. - Т. 341. - № 3. - С. 40-44.

25. Оценка степени тяжести атопического дерматита — стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI / Л.К. Знаменская, А.Э. Карамова, В.В. Чикин, К.М. Аулова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2022. - Т 98. - № 3. - С. 53-60.

26. Первые клинические результаты применения дупилумаба у детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, А.С. Боткина, Э.А. Баткаев // Вестник последипломного медицинского образования. - 2021. - № 4. - С. 7-12.

27. Перламутров, Ю.Н. Место современных антигистаминных препаратов в терапии атопического дерматита / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 9. - № 2. - С. 187-191.

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

29. Перспективы генно-инженерной терапии сезонного аллергического ринита тяжелого течения / О.П. Уханова, А.А. Джабарова, И.В. Сивун, Е.И. Бурындина // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11 (2). – Р. 36–40.

30. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита / И.В. Петрова, Н.Н. Омаров, М.С. Саргсян и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2018. - Т. 16. - № 1. - С. 60-63.

31. Прилуцкий, А.С. Оценка уровней интерлейкина-4 и связь с индексом SCORAD в динамике лечения атопического дерматита / А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко, Д.В. Даниленко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. - 2019. - № 1 (23). - С. 6-11.

32. Прилуцкий, А.С. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита / А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2019. - № 1 (56). - С. 19-27.

33. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности / Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова, М.М. Баранова // Медицинский совет. - 2021. - № 2. - С. 76-84.

34. Психосоматические аспекты атопического дерматита / Н. Потекаев, И. Данилин, И. Корсунская, А. Косталевская, З. Невозинская, М. Артемьева // Врач. - 2018. - № 2. - С. 17-20.

35. Рисс, М.Е. Преимущества и перспективы лечения атопического дерматита генно-инженерными препаратами / М.Е. Рисс, Е.С. Науменко, А.П. Райкова // Forcipe. - 2020. - Т. 3. - Приложение - С. 232-233.

36. Роль микозов кожи и слизистых оболочек в хронизации атопического дерматита у подростков (15-17 лет) / Т.В. Соколова, М.С. Давиденко, Е.Н. Саверская, Н.В. Ельцова // Успехи медицинской микологии. - 2018. - Т. 18. - С. 355-359.

37. Русанова, Т.С. Результаты исследования оппозиционных цитокинов в сыворотке крови больных атопическим дерматитом / Т.С. Русанова, Ю.А. Акульшина // Innova. - 2018. - № 1 (10). - С. 27-32.

38. Смолкин, Ю.С. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб / Ю.С. Смолкин, С.С. Масальский, О.Ю. Смолкина // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2020. - № 2 (61). - С. 27-40.

39. Современный взгляд на лечение атопического дерматита с позиции дерматолога и гастроэнтеролога / Е.В. Матушевская, И.А. Комиссаренко, Е.В. Владимирова, Ю.В. Конев, С.В. Левченко // Клиническая дерматология и венерология. - 2021. - Т. 20. - № 1. - С. 104-108.

40. Сулейманова, Р.Р. Современные методы лечения атопического дерматита / Р.Р. Сулейманова, М.А. Иванов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. - Т.9 - № 11- С.517

41. Сыздыкова, А.А. Случай атопического дерматита с тяжелым резистентным к лечению течением у взрослого пациента с атопическим маршем / А.А. Сыздыкова, Б.М. Давлетова, Г.М. Тусупбекова // Российский аллергологический журнал. - 2020. - Т. 17. - № 2. - С. 69-73.

42. Титова, Н.Д. Лечение атопического дерматита у детей: акцент на профилактику и восстановление эпидермального барьера / Н.Д. Титова // Рецепт. - 2020. - Т. 23. - № 1. - С. 121-130.

43. Федотов, В. П. Атопический дерматит у детей. Часть первая (Клиническая лекция) / В. П. Федотов, Ю. А. Попович // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. -2016. - № 1 (4). – С. 156-169.

44. An evaluation of baricitinib as a therapeutic option for adult patients with moderate to severe atopic dermatitis / J.T. Mendes, E.A. Balogh, L.C. Strowd, S.R. Feldman // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2020. – N. 21(9). – P. 1027-1033.

45. Angelova-Fischer, I. Successful treatment of severe atopic dermatitis with cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast / I. Angelova-Fischer, N. Tsankov // Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica. – 2005. - 14(3) – P. 115-9.

46. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section I: Pathophysiology of atopic dermatitis and implications for systemic therapy / M.G. Kirchhof, I. Landells, C.W. Lynde, M.J. Gooderham, C.H. Hong // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2018. – N.22(1_suppl) – P. 6S-9S.

47. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section II: Tools for assessing the severity of atopic dermatitis / M.J. Gooderham, R. Bissonnette, P. Grewal, P. Lansang, K.A. Papp, C.H. Hong // Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. – 2018. – N. 22(1_suppl) – P. 10S-16S.

48. Associations of the novel chemokine-based diagnostic biomarker panel with different phenotypes of atopic dermatitis in children / V. Dytiatkovskiy, O. Abatur, N. Naumenko, N. Pinayeva, O. Alifirenko, S. Taran, I. Filatova // Pediatrics. Eastern Europe. - 2021. - V. 9. – N. 1. P. 21-31.

49. Atopic dermatitis / A.R. Waldman, J. Ahluwalia, J. Udkoff, J.F. Borok, L.F. Eichenfield // Pediatrics in Review. – 2018. – N.39(4). - 180-193.

50. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities / C.G. Mortz, K.E. Andersen, C. Dellgren, T. Barington, C. Bindslev-Jensen // *Allergy*. – 2015. – N.70(7). – P. 836-45.
51. Atopic dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019 / D. Simon, A. Wollenberg, H. Renz, H.U. Simon // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2019. – N. 178(3). – P. 207-218.
52. Atopic dermatitis: pathogenesis / E. Guttman-Yassky, A. Waldman, J. Ahluwalia, P.Y. Ong, L.F.Eichenfield // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2017. – N. 36(3) – P. 100-103.
53. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target / E. D'Auria, G. Banderali, S. Barberi, L. Gualandri, B. Pietra, E. Riva, A. Cerri // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2016. – N. 34(2) – P. 98-108.
54. Atopic dermatitis - risk factors and treatment / M. Zaleska, E. Trojacka, S. Savitskyi, A. Terlikowska-Brzósko, R. Galus // *Polski Merkuriusz Lekarski*. - 2017. – N. 43(254). – P. 87-94.
55. Avena-Woods, C. Overview of atopic dermatitis / C. Avena-Woods // *The American Journal of Managed Care*. – 2017. – 23(8 Suppl). - S115-S123.
56. Baricitinib improves symptoms in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: patient-reported outcomes from two randomized monotherapy phase III trials / K. Reich, A.M. DeLozier, F.P. Nunes, J.P. Thyssen, L.F. Eichenfield, A. Wollenberg, J.A. Ross Terres, S.D. Watts, Y.F. Chen, E.L. Simpson, J.I. Silverberg // *The Journal of Dermatological Treatment*. - 2020 – P. 1-10.
57. Baricitinib: therapeutic potential for moderate to severe atopic dermatitis / L. Calabrese, D. Malvaso, A. Chiricozzi, S. Tambone, D.F. D'Urso, C. Guerriero, K. Peris // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2020. - N. 29(10) – P. 1089-1098.
58. Beaumont, D. R. Factors determining the effectiveness of oral ciclosporin in the treatment of severe childhood atopic dermatitis / D. R. Beaumont, P. D.

Arkwright // *The Journal of Dermatological Treatment*. – 2012. – N. 23(5) – P. 318-22.

59. Bieber, T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber // *Allergy*. – 2020. – N. 75(1) - P. 54-62.

60. Boothe, D. W. Atopic dermatitis: Pathophysiology / D. W. Boothe, J.A. Tarbox, M.B. Tarbox // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – N. 1027 – P. 21-37.

61. Burden of atopic dermatitis in Asia / T.F. Tsai, M. Rajagopalan, C.Y. Chu, L. Encarnacion, R.A. Gerber, P. Santos-Estrella, L.J.Q. Llamado, A.M. Tallman // *The Journal of Dermatology*. – 2019. – N.46(10). – P. 825-834.

62. Burden of atopic dermatitis in Swedish adults: A population-based study / G. Theodosiou, S. Montgomery, A. Metsini, F.J. Dalgard, Å. Svensson, L.B. Kobyletzki // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2019 – N. 99(11). – P. 964-970.

63. Cabanillas, B. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine / B. Cabanillas, A.C. Brehler, N. Novak // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – N. 17(4) – P. 309-315.

64. Cartledge, N. Atopic dermatitis and food allergy: a paediatric approach / N. Cartledge, S. Chan // *Current Pediatric Reviews*. – 2018. – N. 14(3) – P. 171-179.

65. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis / A. Di Nardo, P. Wertz, A. Giannetti, S. Seidenari // *Acta Dermato-Venereologica*. – 1998. – N. 78(1). P. 27-30.

66. Çetinkaya, G. P. Childhood atopic dermatitis: current developments, treatment approaches, and future expectations / G. P. Çetinkaya, Ü.M. Şahiner // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2019 – N. 49(4). – P. 963-984.

67. Changing perspectives in atopic dermatitis / E. Serra-Baldrich, J.O. de Frutos, I. Jáuregui, J.C. Armario-Hita, J.F. Silvestre, L. Herraez, A. Martín-Santiago, A. Valero, J. Sastre // *Allergologia et Immunopathologia (Madr)*. – 2018. - 46(4). – P. 397-412.

68. Chiesa Fuxench, Z.C. Atopic dermatitis: Disease background and risk factors / Z.C. Chiesa Fuxench // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – N. 1027 – P. 11-19.
69. Concha del Rio, L.E. A leukotriene antagonist (montelukast) in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients / L.E. Concha del Rio, C.M. Arroyave // *Revista Alergia México*. – 2003. – V. 50. - N 5. – P. 187–191.
70. Contact dermatitis in atopic dermatitis children - past, present, and future / J. Borok, C. Matiz, A. Goldenberg, S.E. Jacob // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2019. – N. 56(1) – P. 86-98.
71. Cotter, D.G. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors / D.G. Cotter, D. Schairer, L. Eichenfield // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – N. 78(3 Suppl 1) - S53-S62.
72. Cox, L. J Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Is there room for debate? / LCox, M.A. Calderon // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2016. – N. 4(3) – P. 435-44.
73. Cutaneous *Malassezia*: Commensal, pathogen, or protector? / S.H. Vijaya Chandra, R. Srinivas, T.L. Dawson Jr, J.E. Common // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. - 2021 – N. 10. – 614446.
74. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis / M.E. Gonzalez, J.V. Schaffer, S.J. Orlow, Z. Gao, H. Li, A.V. Alekseyenko, M.J. Blaser // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Sep. - N. 75(3). – P. 481-493.
75. Czarnowicki, T. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – N. 139(6) – P.1723-1734.
76. Dinulos, J.G. New science and treatment paradigms for atopic dermatitis / J.G. Dinulos, A. Trickett, C. Crudele // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. - N. 30(1) – P. 161-168.

77. Drucker, A.M. Is baricitinib up next for atopic dermatitis? / A.M. Drucker // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – N. 183(2). – P. 199-200.

78. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis / A. Blauvelt, E.L. Simpson, S.K. Tying, L.A. Purcell, B. Shumel, C.D. Petro, B. Akinlade, A. Gadkari, L. Eckert, N.M.H. Graham, G. Pirozzi, R. Evans // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – N. 80(1) - P. 158-167.

79. Dupilumab for atopic dermatitis: The silver bullet we have been searching for? / A. Tameez Ud Din, I. Malik, D. Arshad, A. Tameez Ud Din // *Cureus*. - 2020 – N. 12(4). – P. e7565.

80. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in an Austrian cohort-real-life data shows rosacea-like folliculitis / T. Quint, P.M. Brunner, C. Sinz, I. Steiner, R. Ristl, K. Vigl, S. Kimeswenger, K. Neubauer, D. Pirkhammer, M. Zikeli, W. Hoetzenecker, N. Reider, C. Bangert // *Journal of Clinical Medicine*. - 2020 – N. 9(4). – 1241.

81. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2 / M.J Cork, L. Eckert, E.L. Simpson, A. Armstrong, S. Barbarot, L. Puig, G. Girolomoni, M. de Bruin-Weller, A. Wollenberg, Y. Kataoka, A. Remitz, S. Beissert, V. Mastey, M. Ardeleanu, Z. Chen, A. Gadkari, J. Chao // *The Journal of Dermatological Treatment*. – 2020. - N. 31(6) – P. 606-614.

82. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis / L.A. Beck, D. Thaçi, M. Deleuran, A. Blauvelt, R. Bissonnette, M. de Bruin-Weller, M. Hide, L. Sher, I. Hussain, Z. Chen, F.A. Khokhar, B. Beazley, M. Ruddy, N. Patel, N.M.H. Graham, M. Ardeleanu, B. Shumel // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2020. – N. 21(4) – P. 567-577.

83. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / F.P Wang, X.J. Tang, C.Q. Wei, L.R. Xu, H.

Mao, F.M. Luo // *Journal of Dermatological Science*. – 2018. – N.90(2). – P. 190-198.

84. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) / M. de Bruin-Weller, D. Thaçi, C.H. Smith, K. Reich, M.J. Cork, A. Radin, Q. Zhang, B. Akinlade, A. Gadkari, L. Eckert, T. Hultsch, Z. Chen, G. Pirozzi, N.M.H. Graham, B. Shumel // *British Journal of Dermatology*. – 2018. – N. 178(5) – P. 1083-1101.

85. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis / M.J. Gooderham, H.C. Hong, P. Eshtiaghi, K.A. Papp // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – N. 78(3 Suppl 1) – P. S28-S36.

86. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2) / D. Thaçi, E. L Simpson, M. Deleuran, Y. Kataoka, Z. Chen, A. Gadkari, L. Eckert, B. Akinlade, N.M.H. Graham, G. Pirozzi, M. Ardeleanu // *Journal of Dermatological Science*. – 2019. – N. 94(2). – P. 266-275.

87. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review / E. Roekevisch, P.I. Spuls, D. Kuester, J. Limpens, J. Schmitt // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* – 2014. – N. 133(2) – P. 429-38.

88. Efficacy of dupilumab in different racial subgroups of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in three randomized, placebo-controlled phase 3 trials / A.F. Alexis, M. Rendon, J.I. Silverberg, D.M. Pariser, B. Lockshin, C.E. Griffiths, J. Weisman, A. Wollenberg, Z. Chen, J.D. Davis, M. Li, L. Eckert, A. Gadkari, B. Shumel, A.B. Rossi, N.M. Graham, M. Ardeleanu // *Journal of Drugs in Dermatology*. - 2019. - № 18(8) – P. 804-813.

89. Ehlayel, M.S. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society / M.S. Ehlayel, A. Bener, A. Sabbah //

European Annals of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – V.39. - N 7. – P. 232–236.

90. Emerging role of janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis / R. Singh, C.E. Heron, R.I. Ghamrawi, L.C. Strowd, S.R. Feldman // ImmunoTargets and Therapy. - 2020 – N. 9. – P. 255-272.

91. Factors influencing atopic dermatitis incidence in offspring / S. Ye, X. Mo, J. Liu, F. Yan, D. Chen // Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. - 2019 – N.18(4). – P. 347-357.

92. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin - a human experimental study / E. Rietz Liljedahl, G. Johanson, H. Korres de Paula, M. Faniband, E. Assarsson, M. Littorin, M. Engfeldt, C. Lidén, A. Julander, K. Wahlberg, C. Lindh, K. Broberg // Environmental Health Perspectives. – 2021. – N.129(1). - 17002.

93. Fujii, M. Current understanding of pathophysiological mechanisms of atopic dermatitis: Interactions among skin barrier dysfunction, immune abnormalities and pruritus / M. Fujii // Biological and Pharmaceutical Bulletin.- 2020. - 43(1) – P. 12-19.

94. Furue, M.J. Regulation of skin barrier function via competition between AHR axis versus IL-13/IL-4–JAK–STAT6/STAT3 axis: Pathogenic and therapeutic implications in atopic dermatitis / M.J. Furue // Journal of Clinical Medicine. - 2020 – N. 9(11) – P. 3741.

95. Gavrilova, T. Immune dysregulation in the pathogenesis of atopic dermatitis / T. Gavrilova // Dermatitis – 2018. – N. 29(2). - P. 57-62.

96. Gerner, T. Atopic dermatitis / T. Gerner, L. Skov, J.P. Thyssen // Ugeskr Laeger – 2018 – N.180(4) – V. 04170331.

97. Heratizadeh, A. Atopic dermatitis: new evidence on the role of allergic inflammation. / A. Heratizadeh // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2016.– N. 16(5) – P. 458-64.

98. Honda, T. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis / T. Honda, K. Kabashima // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – N. 145(4) – P.1136-1137.
99. Huang, E. Severe atopic dermatitis in children / E. Huang, P.Y. Ong // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2018 – N.18(6). - 35.
100. Igawa, K. Future trends in the treatment of atopic dermatitis / K. Igawa // *Immunological Medicine*. – 2019. – N 42(1). – P.10-15.
101. IL-33-induced atopic dermatitis-like inflammation in mice is mediated by Group 2 innate lymphoid cells in concert with basophils / Y. Imai, K. Yasuda, M. Nagai, M. Kusakabe, M. Kubo, K. Nakanishi, K. Yamanishi // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2019. – N. 139(10). – P. 2185-2194.
102. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review / D. Güngör, P. Nadaud, C.C. LaPergola, C. Dreibelbis, Y. P. Wong, N. Terry, S. A. Abrams, L. Beker, T. Jacobovits, K. M. Järvinen, L. A. Nommsen-Rivers, K.O. O'Brien, E. Oken, R. Pérez-Escamilla, E.E. Ziegler, J.M. Spahn // *The American Journal of Clinical Nutrition*. - 2019 – N.109(Suppl_7) – P. 772S-799S.
103. Izadi, N. Clinical approach to the patient with refractory atopic dermatitis / N. Izadi, D.Y.M. Leung // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. - 2018. – 120(1) – P. 23-33.
104. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017 / I. Katayama, M. Aihara, Y. Ohya, H. Saeki, N. Shimojo, S. Shoji, M. Taniguchi, H. Yamada // *Allergology International: official journal of the Japanese Society of Allergology*. - 2017. – N.66(2) – P. 230-247.
105. Kaaz, K. Influence of itch and pain on sleep quality in atopic dermatitis and psoriasis / K. Kaaz, J.C. Szepietowski, Ł. Matusiak. // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2019. – N.99(2). – P. 175-180.
106. Kabashima, K. Interleukin-31 as a clinical target for pruritus treatment / K. Kabashima, H. Irie // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. – 2021. - N.8. -638325.

107. Kent, K.A. Skin deep: Simplifying practice guidelines for children with atopic dermatitis / K.A. Kent, C.A. Clark // *Journal of Pediatric Health Care*. - 2018. - N. 32(5). P. 507-514.
108. Kumar, V. Going, Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases / V. Kumar // *EXCLI Journal*. – 2021 - N.20. - P. 52-79.
109. Leung, D.Y.M. Cutaneous allergy: control that itch-scratch cycle! / D.Y.M Leung // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2019.– N.123(2). - 115.
110. Maarouf, M. Bathing additives for atopic dermatitis - A systematic review / M. Maarouf, A.J. Hendricks, V.Y. Shi // *Dermatitis*. – 2019.– N. 30(3). – P. 191-197.
111. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis / C. Goujon, F. Bérard, K. Dahel, I. Guillot, A. Hennino, A. Nosbaum, N. Saad, J.F. Nicolas // *European Journal of Dermatology*. – 2006 – N. 16 (2) – P. 155-8.
112. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents / M. Deo, A. Yung, S. Hill, M. Rademaker // *International Journal of Dermatology*. – 2014. – N.53(8) – P. 1037-41.
113. Mian, M. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report / M. Mian, R. Dunlap, E. Simpson // *JAAD Case Reports*. - 2020 – N. 6(10). – P. 1051-1052.
114. Munera-Campos, M. Innovation in atopic dermatitis: From pathogenesis to treatment / M. Munera-Campos, J.M. Carrascosa // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. – 2020. – N.111(3). – P. 205-221.
115. Nakamura, K. Pathogenesis and treatment of allergic skin disease - Atopic dermatitis / K. Nakamura // *Alerugi*. – 2015. – N.64(5). – P. 703-6.
116. Nakayama, T. Introduction to "allergic inflammation" / T. Nakayama // *Immunological Reviews*. – 2017. – N.278(1) – P. 5-7.
117. New and emerging systemic treatments for atopic dermatitis / M. Newsom, A.M. Bashyam, E.A. Balogh, S.R. Feldman, L.C. Strowd // *Drugs*. – 2020. – N. 80(11). – P. 1041-1052.

118. Nguyen, H.L. New and emerging therapies for pediatric atopic dermatitis / H.L. Nguyen, K.R. Anderson, M.M. Tollefson // *Paediatric Drugs*. - 2019. – N. 21(4). – P. 239-260.
119. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – N. 66 - Suppl 1. – P. 8-16.
120. Nygaard, U. Emerging Treatment options in atopic dermatitis: Systemic therapies / U. Nygaard, C. Vestergaard, M. Deleuran // *Dermatology*. – 2017. – N. 233(5). – P. 344-357.
121. Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. Part I: Associated ocular diseases / K.M. Beck, G.D. Seitzman, E.J. Yang, I.M. Sanchez, W. Liao // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2019. – N. 20(6) – P. 797-805.
122. Ong, P.Y. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis / P.Y. Ong // *Pediatric Research*. – 2014. – N.75(1-2) – P. 171-5.
123. Oxidative stress and atopic dermatitis / L. Bertino, F. Guarneri, S.P. Cannavò, M. Casciaro, G. Pioggia, S. Gangemi // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – N. 9(3). - P. 196.
124. Pastar, Z. Etiopathogenesis of atopic dermatitis - an overview / Z. Pastar, J. Lipozencić, S. Ljubojević // *Acta Dermatovenerologica Croatica*. – 2005. – N. 13(1). – P. 54-62.
125. Pei, A. Y. Montelukast in treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pilot study / A.Y. Pei, H.H. Chan, T.F. Leung // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2001. – N.12(3). – P. 154-8.
126. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood / E. Seo, J. Yoon, S. Jung, J. Lee, B.H. Lee, J. Yu // *The Journal of Dermatology*. – 2019. – N. 46(2). – P. 117-123.
127. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials / T. Bieber, J.P. Thyssen, K. Reich, E.L. Simpson, N. Katoh, A. Torrelo, M. De Bruin-Weller, D. Thaci, R. Bissonnette, M. Gooderham, J. Weisman, F. Nunes, D. Brinker, M. Issa, K. Holzwarth, M. Gamalo,

E. Riedl, J.J. Janes // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2021. – N. 35(2) – P. 476-485.

128. Prenatal antibiotics and atopic dermatitis among 18-month-old children in the Danish National Birth Cohort / S. Timm, V. Schlünssen, J. Olsen, C.H. Ramlau-Hansen // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2017. - N. 47(7). – P. 929-936.

129. Profile of Baricitinib and its potential in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A short review on the emerging clinical evidence / M. Napolitano, G. Fabbrocini, E. Cinelli, L. Stingeni, C. Patruno // *Journal of Asthma and Allergy*. - 2020 – N.13. – P. 89-94.

130. Reguiaï, Z. Atopic dermatitis of the adult: clinical presentation, complications and comorbidities / Z. Reguiaï // *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. – 2017. – N.144 - Suppl 5. – P. VS15-VS22.

131. Robison, R.G. Controversies in allergy: Food testing and dietary avoidance in atopic dermatitis / R.G. Robison, A.M. Singh // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2019. – N. 7(1). – P. 35-39.

132. Role of antimicrobial peptides in skin barrier repair in individuals with atopic dermatitis / H.L.T. Nguyen, J.V. Trujillo-Paez, Y. Umehara, H. Yue, G. Peng, C. Kiatsurayanon, P. Chieosilapatham, P. Song, K. Okumura, H. Ogawa, S. Ikeda, F. Niyonsaba // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2020 – N. 21(20). – 7607.

133. Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: A Systematic review / E.B.M. Petersen, L. Skov, J.P. Thyssen, P. Jensen // *Acta Dermato-Venereologica*. - 2019 J – N. 99(1). – P. 5-11.

134. Saini, S. New insights and treatments in atopic dermatitis / S. Saini, M. Pansare // *Pediatric Clinics of North America*. – 2019. – N.66(5). – P. 1021-1033.

135. Sarkar, R. Childhood atopic dermatitis - An Indian perspective / R. Sarkar, I. Narang // *Pediatric Dermatology*. – 2018. – N. 35(5). – P. e330-e331.

136. Schoessler, S. Atopic dermatitis: Management in the school setting / S. Schoessler // *NASN School Nurse*. – 2019. – N. 34(6) – P. 324-328.

137. Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata / A.M Montilla, F. Gómez-García, P.J. Gómez-Arias, J. Gay-Mimbrera, J. Hernández-Parada, B. Isla-Tejera, J. Ruano // *Dermatology and Therapy (Heidelb)*. – 2019. – N.9(4). – P. 655-683.
138. Shaker, M. The ins and outs of an 'outside-in' view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention / M. Shaker, R.G.P. Murray, J.A. Mann // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. – N.30(4). – P. 576-581.
139. Sidbury, R. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care / R. Sidbury, S. Kodama // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – N. 36(5). – P. 648-652.
140. Silverberg, N.B. Atopic dermatitis: Part I / N.B. Silverberg, J.I. Silverberg // *Clinics in Dermatology*. – 2017. – N. 35(4). – P. 341-343
141. Silverberg, N.B. We're all itchy, now what? / N.B. Silverberg, J.I. Silverberg // *Clinics in Dermatology*. – 2018. – N. 36(5). – P. 583-584.
142. Silvestre Salvador, J.F. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge / J.F. Silvestre Salvador, D. Romero-Pérez, B. Encabo-Durán // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2017. – N. 27(2). – P. 78-88.
143. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial / J.O. Gong, L. Lin, T. Lin et al. // *British Journal of Dermatology* – 2006. – N. 155. – P. 680-687.
144. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy / R. Lever, K. Hadley, D. Downey, R. Mackie // *British Journal of Dermatology*. – 1988. – N.119 – P. 189-198.
145. Stefanovic, N. The exposome in atopic dermatitis / N. Stefanovic, C. Flohr, A.D. Irvine // *Allergy*. – 2020. – N. 75(1). – P. 63-74.
146. Strathie Page, S. Atopic dermatitis in children / S. Strathie Page, S. Weston, R. Loh // *Australian Family Physician*. - 2016. – N.45(5). – P. 293-6.

147. Sullivan, M. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis / M. Sullivan, N.B. Silverberg // *Clinics in Dermatology*. – 2017. – N. 35(4). – P. 349-353.
148. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis / H. Murota, K. Yamaga, E. Ono, I. Katayama // *Allergology International*. – 2018. – N. 67(4) – P. 455-459.
149. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / D. Siegels, A. Heratizadeh, S. Abraham, J. Binnmyr, K. Brockow, A.D. Irvine, S. Halcken, C.G. Mortz, C. Flohr, P. Schmid-Grendelmeier, L.A. Van der Poel, A. Muraro, S. Weidinger, T. Werfel, J. Schmitt // *Allergy*. – 2021. – Apr. - 76(4). – P. 1053-1076.
150. The efficacy and safety of Abrocitinib as a treatment option for atopic dermatitis: A short report of the clinical data / M. Napolitano, G. Fabbrocini, A. Ruggiero, V. Marino, M. Nocerino, C. Patrino // *Drug Design, Development and Therapy*. - 2021 – N. 15 – P. 1135-1147.
151. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood / S. Illi, E. von Mutius, S. Lau et al. // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – N. 108(5). – P. 709-714.
152. The role of the innate immune system in atopic dermatitis / T. Volz, S. Kaesler, Y. Skabytska, T. Biedermann // *Der Hautarzt: Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete*. – 2015. – N. 66(2). – P. 90-5.
153. Torrelo, A.J. Atopic dermatitis in different skin types. What is to know? / A.J. Torrelo // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – N.28. - Suppl 3.- 2-4.
154. Trends in atopic dermatitis - From standard pharmacotherapy to novel drug delivery systems / E.B. Souto, J. Dias-Ferreira, J. Oliveira, E. Sanchez-Lopez, A. Lopez-Machado, M. Espina, M.L. Garcia, S.B. Souto, C. Martins-Gomes, A.M. Silva // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2019 – N.20(22) – 5659.
155. Tsakok, T. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal / T Tsakok, C. Flohr // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – N. 170(3). – P. 496-8

156. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet*.- 2016 – N. 387(10023). – P. 1109-1122.
157. Wollenberg, A. Atopic dermatitis and skin allergies - update and outlook / A. Wollenberg, K. Feichtner // *Allergy*. – 2013. – N.68(12). – P.1509-19.
158. Yamazaki, Y. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis / Y. Yamazaki, Y. Nakamura, G. Núñez // *Allergology International*. – 2017. – N.66(4). – P. 539-544.