

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

*На правах рукописи*



Глухова Евгения Александровна

**Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения  
атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии**

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Ревякина Вера Афанасьевна

доктор медицинских наук, профессор РАН

Тамразова Ольга Борисовна

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Атопический дерматит: определение.....	14
1.2. Эпидемиология .....	15
1.3. Этиопатогенез атопического дерматита.....	16
1.3.1. Генетические дефекты и кожный барьер.....	17
1.3.2. Иммунный ответ.....	19
1.3.3. Инфекционные агенты.....	22
1.3.4. Факторы окружающей среды.....	24
1.4. Роль пищевой аллергии в течение атопического дерматита.....	26
1.5. Диагноз атопический дерматит: критерии постановки диагноза, клинические формы тяжелого течения, лабораторные маркеры.....	28
1.6. Особенности течения тяжелых форм атопического дерматита.....	33
1.7. Лечение тяжелого атопического дерматит: современные стандарты.....	35
1.7.1. Диетотерапия .....	35
1.7.2. Наружная терапия.....	36
1.7.3. Системная терапия.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования .....	41
2.2. Общая характеристика пациентов.....	43
2.3. Клинические методы обследования больных.....	44
2.4. Анамнестические методы обследования больных.....	47
2.5. Лабораторные методы исследования.....	50
2.6. Статистические методы обработки результатов исследования.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов.....	53

3.2. Клинико-статистическая характеристика групп наблюдения пациентов по наличию факторов риска развития атопического дерматита.....	59
3.3. Клинико-статистическая характеристика групп наблюдения по наличию предикторов тяжелого течения атопического дерматита.....	62
3.3.1. Характеристика групп пациентов по наличию коморбидным атопических заболеваний.....	62
3.3.2. Характеристика групп пациентов по динамике клинической картины атопического дерматита.....	65
3.3.3. Характеристика групп пациентов по наличию гиперлинеарности ладоней и подошв.....	69
3.3.4. Характеристика групп пациентов по наличию инфекционных осложнений.....	70
3.3.5. Характеристика групп пациентов по характеру проводимой терапии.....	70
3.3.6. Характеристика групп пациентов по наличию сенсibilизации к различным группам аллергенов.....	73
3.4. Заключение.....	77
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	78
4.1. Определение ключевых предикторов и оценка их риска на развитие тяжелого течения атопического дерматита.....	78
4.2. Дерево решений для прогнозирования тяжелого течения атопического дерматита.....	79
4.3. Регрессионный анализ.....	81
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПЕРСИСТЕНЦИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА.....	83
5.1. Клинические примеры.....	85
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) – наиболее распространенное воспалительное заболевание кожи, по последним данным поражающее до 20 % детского и 2-8% взрослого населения [53]. Статистический анализ заболеваемости и распространенности различных нозологий за последние 30 лет показывает резкий всплеск аллергических заболеваний, что связывают с быстрым развитием промышленности и изменением экологии в мире. Так, по результатам широкомасштабного международного эпидемиологического исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) распространенность АтД в различных областях Российской Федерации (РФ) составляла в промежутке от 6,2% до 15,5% с тенденцией к увеличению с течением времени [8,146].

Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение, отмечается эволюция клинических проявлений и наследственный характер [163]. Поражение кожи значительно снижает качество жизни и пациента, и членов их семей, так как для высыпаний характерен неконтролируемый зуд, нарушением сна, частые рецидивы, что приводит к необходимости постоянного контроля условий и образа жизни [31]. Наличие АтД также может быть первой ступенью в развитии «атопического марша», т.е. последовательного присоединения сопутствующих аллергических заболеваний, что связывают в первую очередь с транскутанной сенсibilизацией, обусловленной несостоятельностью кожного барьера при АтД [167]. Кроме того, у пациентов возрастает риск развития неаллергических коморбидных состояний (сердечно-сосудистых, аутоимунных, нервно-психических и злокачественных заболеваний) и инфекционных осложнений (присоединение вторичной бактериальной флоры, вирусных инфекций) [138,145].

Гетерогенный характер патогенеза АтД, базирующийся на взаимодействии генетических дефектов, иммунной дисрегуляции, инфекционных агентов и

факторов внешней среды, приводит к разнообразию клинических форм и вариантов течения АтД. Каждый пациент требует индивидуального подхода в изучении анамнестических данных, истории заболевания и ее симптомов, сопутствующих состояний и отягощающих факторов, что создает определённые трудности для лечащего врача. Сложность диагностики заболевания, подбора адекватной терапии и разработки профилактических мер определяется еще и тем, что до сих пор не разработан алгоритм прогнозирования степени тяжести АтД, что формирует важнейшую проблему в области изучения АтД [123]. Так, раннее выявление детей из группы высокого риска способствовало бы подбору персонализированной фармако – и диетотерапии, профилактических программ и разработке диспансерного наблюдения за данными пациентами.

Учитывая повсеместный рост распространённости и заболеваемости АтД, дорогостоящее лечение, высокий риск развития инвалидизирующего течения и сопутствующих состояний, изучение предикторов тяжелых форм АтД является одним из наиболее актуальных вопросов в исследовании данного заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день в мире неоднократно предпринимались попытки решение проблемы прогнозирования тяжести течения АтД путем выделения различных эндотипов и фенотипов заболевания. Существует 2 основных подхода к характеристике и стратификации эндотипов АтД: первый включает эндотипирование на основе анализа молекулярного профиля; второй включает подробное эндотипирование на основе конкретных клинических, этнических или демографических признаков, разделяя пациентов с АтД на различные фенотипы. [38]. Так, изначально была предложена концепция деления на «внешний» и «внутренний» АтД, основанная на показателе уровней общего и специфических IgE. [153]. Позже, в поисках биомаркеров, отражающих степень воспаления при АтД, было проведено исследование с изучением 147 маркеров сыворотки крови у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением и у пациентов без АтД. В

результате чего всех изучаемых пациентов с заболеванием удалось разделить на 4 различных эндотипа, для каждого из которых был определен характерный набор отклонений от референсных значений конкретных биомаркеров. Однако такой подход не учитывал различий между клиническими проявлениями, наследственностью, этническим происхождением и другими анамнестическими данными [105]. Изучение биомаркеров АтД у различных этнических групп (азиатов, европейцев, афроамериканцев) также выявило различия иммунных нарушений [51,69,156]. В 2020 году было опубликовано 2 работы, проведенными учеными из Германии и Дании, по ретроспективному анализу динамики клинической картины АтД от момента рождения до 7 лет, в результате которых были выдвинуты предположения о возможных предикторах и отягощающих факторах тяжелого течения заболевания, отслеживаемых в раннем детском возрасте [55,117].

Не смотря на многочисленные работы, проведенные зарубежными коллегами по исследованию пациентов с различным формами, степенью тяжести, сопутствующими коморбидными патологиями и иммунологическим статусом, на сегодняшний день до сих пор не разработан алгоритм определения прогноза степени тяжести заболевания в будущем с целью формирования групп высокого риска.

### **Цель исследования**

Разработка прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей для обоснования и оптимизации генно-инженерной биологической терапии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить фенотипы атопического дерматита у детей и провести корреляционный анализ с другими проявлениями атопии.

2. Изучить спектр сенсibilизации к различным группам аллергенов у больных атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести.
3. Исследовать уровень хемокина, регулируемого тимусом и активацией, (CCL17/ TARC) в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом.
4. Разработать прогностические модели персистенции тяжелого течения атопического дерматита для оптимизации персонализированной терапии с учетом выявленных рисков и предикторов.
5. Оценить эффективность дупилумаба у пациентов со среднетяжелым течением и высоким риском персистенции тяжелого течения атопического дерматита по данным применения прогностических моделей

### **Научная новизна исследования**

Впервые в работе проведен анализ рисков и предикторов развития персистирующего тяжелого течения с учетом клинических особенностей и спектра сенсibilизации к различным группам аллергенов.

Установлено, что у детей с персистирующим тяжелым течением АД наблюдается поливалентная сенсibilизация к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, у детей с легким течением атопического дерматита чаще отмечается отсутствие сенсibilизации и реже моносенсibilизация к пищевым аллергенам.

Выявлены факторы риска и предикторы персистирующего тяжелого течения атопического дерматита: тяжесть течения заболевания в возрасте 3-х и 7 лет (высокий риск при течении заболевания по шкале IGA  $\geq 3,0$  (ОР 30; 95% ДИ 11,4-79,6 и ОР 10,6; 95%, ДИ 4,9-23,2, соответственно)), наличие коморбидных атопических заболеваний (ОР 5; 95%, ДИ 3,1 -8,2), поливалентной сенсibilизации (ОР 4,4; 95% ДИ 3,2-6,1), дебют заболевания в возрасте ранее 5 месяца жизни (ОР 2,4; 95% ДИ 1,9-2,9)), наличие гиперлинеарности ладоней и подошв (ОР 2,1; 95% ДИ 1,7-2,6).



Определена диагностическая значимость биомаркера воспаления CCL17/TARC при atopическом дерматите: для пациентов с тяжелым течением значение показателя составляем не менее 560 пг/мЛ, для пациентов с легким течением – не более 113 пг/мЛ.

Разработана и предложена прогностическая математическая модель персистенции тяжелого течения atopического дерматита, которая может быть основанием для выбора метода терапии и раннего назначения генно-инженерной биологической терапии.

Изучена эффективность генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб у больных со среднетяжелым течением заболевания, для которых характерны наличие факторов риска и предикторов тяжелого персистирующего atopического дерматита.

### **Личный вклад**

Автором проведен обзор, анализ и обобщение отечественных и зарубежных публикаций, посвященных теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи исследования. Материалы для исследования, а впоследствии и его результаты, представленные в диссертационной работе Глуховой Е.А., получены автором самостоятельно на следующих клинических базах: Клиники лечебного питания ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии", Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» Автором самостоятельно проведен отбор пациентов, сбор анамнестических данных, определение клинико-диагностических исследований, наблюдение больных в динамике, участие в лечении. Автор самостоятельно обработал клинические данные, провел статистический анализ результатов исследований, обобщил полученные результаты, сравнил выводы собственной работы с имеющимися данными в литературе и изложил результаты исследования в тексте диссертации.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о факторах риска, предикторах и клинико-лабораторной характеристике течения АтД в раннем периоде как проявление тяжелого течения в подростковом возрасте. Доказана эффективность и безопасность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-4/13 в лечении пациентов со среднетяжелым течением АтД и высоким риском персистенции тяжелого течения.

Практическая значимость заключается в разработке диагностического алгоритма, который поможет расширить возможности врача в ведении пациентов с АтД и наличием факторов риска и предикторов тяжелого течения. Полученные данные об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-4/13 могут также использоваться при составлении программ терапии пациентов с высоким риском тяжелого течения АтД в возрасте старше 8 лет. Получены новые данные о возможности использования биомаркера атопического воспаления в сыворотке крови, которые возможно использовать в качестве оценки степени тяжести течения АтД и эффективности проводимой терапии.

## **Методология и методы исследования**

На базах отделения аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки "ФИЦ питания и биотехнологии", Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» и Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2021 по 2023 годы

проведено исследование, состоящие из двух этапов. На первом этапе был выполнен ретроспективный анализ в виде проведения множественного оппортунистического скрининга по изучению клинико-лабораторной характеристик пациентов с тяжелым и легким течением атопического дерматита. На втором этапе - открытое проспективное неконтролируемое неинтервенционное исследование эффективности генно-инженерной биологической терапии. Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Выписка из протокола №23-23 от 01.12.2023 г.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Пациентам с атопическим дерматитом необходимо углубленное клиническое, аллергологическое, иммунологическое и инструментальное обследование для выявления факторов риска и предикторов персистенции тяжелого течения заболевания для индивидуального подбора терапии.

2. Возраст манифестации заболевания ранее 5 месяца жизни, наличие гиперлинеарности ладоней и подошв, поливалентной сенсibilизации, коморбинных атопических заболеваний и течение АД в возрасте 3-х и 7 лет по шкале IGA  $\geq 3,0$  баллов увеличивает риск персистенции тяжелого течения АД

3. Уровень хемокина, регулируемого тимусом и активацией (CCL17/TARC), в сыворотке крови коррелирует со степенью тяжести атопического дерматита.

4. Включение генно-инженерной биологического препарата дупилумаба у пациентов со среднетяжелым течением атопического дерматита и высокими рисками персистенции тяжелого течения (по результатам применения прогностических моделей) позволяет улучшить прогноз течения заболевания

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, в частности пунктам 1 и 3, и паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, в частности пунктам 3, 4 и 7. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данных специальностей.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Репрезентативная выборка пациентов, задачи, поставленные в соответствии с дизайном исследования, использование объективных инструменты оценки клинических данных и достаточных лабораторных методов, а также использование современных методов статистической обработки данных определяют достоверность результатов диссертации.

Основные результаты исследования были доложены на Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня» (Москва, 2021); XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021); Онлайн школе «Безграничные проблемы педиатрии» (2021), V-ой Научно - практической Ассамблее по эстетической медицине и трихологии (Воронеж, 2022); XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №6 от 25 декабря 2023 года).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 научных статей, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в журналах, индексируемых в Scopus (3 из них обзорные), 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России (1 обзорная).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает в себя 170 источника, из них 30 отечественных и 140 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 18 рисунками

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Атопический дерматит: определение

Атопический дерматит (АтД) – воспалительное заболевание кожи, имеющее гетерогенные патофизиологические основы, генетическую предрасположенность, характеризующиеся хроническим течением и эволюцией клинических проявлений [1]. На сегодняшний день АтД является наиболее распространенным хроническим заболеванием кожи, в основном поражающее детское население, таким образом формируя серьезную медико-социальную проблему общества [124]. Хроническое рецидивирующее течение АтД характеризуется многообразием клинических проявлений, обязательным симптомом которых является изнурительный зуд, являющийся основной причиной нарушения сна и хронического стресса при АтД, что приводит к снижению работоспособности, психическим расстройствам и неадекватной самооценке. Данные факторы негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и всех членов их семей [31,78].

Помимо пагубного влияния на физическое и психическое здоровье, отдельное внимание стоит уделить финансовым затратам как семьи, так и здравоохранения в целом. Выделяют прямые затраты, например, оплата консультаций врачей, анализов и лечения, и косвенные, связанные с больничным отпуском по причине болезни или по уходу за больным. Финансовые расходы здравоохранения исходят из оплаты профессиональных услуг, госпитализации, лабораторных исследований, лекарств, коррекции образа жизни и питания. Так, например, в США национальные затраты на лечение детей с АтД оцениваются в 364 млн. долларов в год [45].

Нередко АтД в младенчестве предшествует развитию в более позднем возрасте респираторных заболеваний, аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). Такое последовательное развитие событий получило название «атопический марш» [39]. Было выдвинуто предположение, что успешное лечение АтД может предотвратить развитие респираторных симптомов или, по крайней

мере, уменьшить их тяжесть [59].

Кроме того, пациенты со средней и тяжелой формой АтД имеют высокий риск развития неаллергических коморбидных состояний, например, сердечно-сосудистых, аутоимунных, нервно-психических и злокачественных заболеваний [135,138]. Частым осложнением АтД являются инфекционные поражения кожи: инфицирование золотистым стафилококком (*S. aureus*), грибами рода кандиды (*Candida spp.*) и малассезия (*Malassezia spp.*), простым герпесом (*Herpes simplex*) [6,129,142,145].

Таким образом, ранняя диагностика, подбор эффективных схем лечения с учетом индивидуальных особенностей течения и профилактики АтД в современном мире может помочь решить медико-социальную проблему для здравоохранения и предупредить развитие тяжелых форм АтД и сопутствующих коморбидных состояний.

## 1.2. Эпидемиология

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост распространенности аллергических заболеваний. «Пандемия» аллергии – так охарактеризована вторая половина XX века, так как в этот период наблюдался всплеск заболеваемости АР и БА среди детского населения [115]. Вторая волна «пандемии» наблюдалась уже в начале XXI века, когда на смену респираторным атопическим заболеваниям пришел подъем заболеваемости пищевой аллергией (ПА) и АтД [120]. Такая тенденция прежде всего связана со стремительными темпами индустриализации стран, а вместе с тем с усилением эмоциональных нагрузок современного человека, урбанизацией, с нарушением экологии окружающей среды [11,109,164]. Распространенность АтД значительно выше в регионах с низкой относительной влажностью, низкими температурами воздуха, низким уровнем воздействия ультрафиолетового света и повышенным использованием центрального отопления [110].

По статистическим данным, опубликованным в 2018 году Европейской академией дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV), во всем мире 20% детей страдают АтД, тогда как среди взрослого населения этот показатель составляет 2-8% [53]. Прежде всего такой разрыв по численности связывают с тем, что в большинстве случаев (примерно 80% детей) к 8 годам и раньше достигают многолетней ремиссии, остальные 20% болеют АтД и во взрослом возрасте [113]. Заболевание развивается преимущественно в раннем детстве: до 1 года жизни - у 60% пациентов; до 5 лет - у 30%; у оставшихся 10% - в возрасте от 6 до 20 лет [92].

По результатам широкомасштабного международного эпидемиологического исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) средняя распространенность заболевания АтД среди детей от 6 до 7 лет - 7,9%, в 13–14 лет - 7,3% со стабильной тенденцией к увеличению данного показателя. В странах с разным климатическими и экономическими данными значение распространенности АтД отличаются от средних: например, в Австралии у детей 6-7 лет – 17,1%, в 13-14 лет – 10,7%, в Швеции – 22,3% и 12,9%, в Италии – 10% и 7,4% соответственно [83]. По результатам последней (третьей) фазы исследования ISAAC можно прийти к выводу, что заболеваемость и распространенность АД демонстрируют стабильное плато в Европе и Северной Америке, в то время как на других континентах, таких как Азия, Южная Америка они увеличиваются. По данным исследования ISAAC распространенность в Российской Федерации (РФ) составляет от 6,2% до 15,5% – показатель увеличился в 1,9 раз за 5 лет [146].

### **1.3. Этиопатогенез atopического дерматита**

На сегодняшний день до сих пор нет единого мнения о первопричине развития atopического воспаления в коже. Обсуждается 2 теории: «изнутри – наружу» (англ. inside – outside) и «снаружи – внутрь» (англ. outside – inside). Согласно первой позиции ключевым звеном патогенеза АтД является генетически



обусловленный дефект иммунной системы, приводящий к дисбалансу иммунного ответа в сторону Т2-воспаления. Вторая концепция базируется на предположении, что первичен дефект структуры и функции кожи, которая впоследствии приводит к иммунологической перестройке [25,66,71]. Так или иначе патогенез АтД представляет собой сложную систему, основанную на совокупном взаимодействии на организм генетических факторов и экспозом-факторов (ирританты, поллютанты, метеусловия, микробиом и др.), приводящих в конечном счете к нарушению строения и функции кожного барьера и дисбалансу иммунного ответа, закладывая таким образом основу этиопатогенеза АтД (Рисунок 1.1). Та или иная комбинация и объем воздействия вышеперечисленных факторов будет приводить в каждом конкретном случае к уникальному механизму запуска атопии и в последующем к многообразию клинических вариантов течения заболевания среди пациентов.



Рисунок 1.1 – Этиопатогенез АтД

### 1.3.1. Генетические дефекты и кожный барьер

Доказано, что у детей с отягощённым наследственным анамнезом по атопическим заболеваниям (АтД, бронхиальной астме, аллергическому риниту или

пищевой аллергии) риск развития АтД в 1,5 раза выше, чем у детей без наследственного анамнеза. При этом наличие АтД у одного из родителей увеличивает риски в 3 раза, тогда как АтД у обоих родителей повышает этот показатель в 5 раз [43].

За развитие АтД отвечают множество взаимодействующих генов, которые могут быть подвержены различным изменениям под влиянием факторов окружающей среды (экспозом-факторов) или в результате неполной пенетрантности генов, геномного импринтинга [10]. На сегодняшний день выделено 31 различных хромосомный локус, состоящих из генов, определяющих предрасположенность к АтД. Наиболее важные группы генов - это гены, ответственные за синтез структурных белков эпидермиса, и гены, которые регулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ. Мутации генов в первой группе приводит к дисфункции кожного барьера [111]. Так, наиболее изученной мутацией является мутация гена филлагрина (FLG), расположенного в комплексе эпидермальной дифференцировки на хромосоме около 1q23.3. Генотип FLG может быть представлен тремя различными вариантами: нулевой мутацией, гетерозиготным вариантом и отсутствием мутаций в FLG в обеих аллелях [35]. 80% от всех мутаций у северных европейцев составляют мутации R501X и 2282del4 [100]. При наличии гомозиготных по нулевым аллелям генов FLG в коже значительно снижается синтез белка филлагрина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. В то время как при гетерозиготной мутации возможна различная степень снижения выработки данного белка, что может быть фактором развития ксероза, АтД, аллергических и простых дерматитов [27,102].

В первую очередь структурный белок FLG участвует в процессе кератинизации, в частности способствует созреванию корнеоцитов путем агрегации кератиновых волокон в процессе ороговения верхнего слоя эпидермиса. К тому же активное участие в данном процессе принимают такие белки, как лорикрин, инволюкрин и небольшие белки, богатые пролином [98]. Далее FLG в процессе деградации распадается на молекулы – глутамин, гистидин, аланин и их производных (пирролидонкарбоновая кислота (PCA) и урокановая кислота (UCA),

составляющих компоненты натурального увлажняющий фактор (NMF)) [2]. Мутация гена FLG приводит к повышенной транспидермальной потере воды (transepidermal water loss, TEWL), проницаемости эпидермиса и изменению pH кожи в сторону защелачивания, что способствует пенетрации антигенов, вторичному инфицированию и активации воспалительного ответа [47].

Стоит отметить, что в атопичной коже, как пораженной, так и интактной, значительно снижено содержание межклеточных липидов, нарушено соотношение церамидов и холестерина в пользу последних, при этом имеющиеся цепи церамидов, свободных и этерифицированных жирных кислот укорочены. Все это обуславливает дезорганизацию межклеточного пространства, что усиливает проницаемость эпидермального барьера [7,141].

Не менее важную функцию выполняет система плотных соединений. Это трансмембранные белки, в частности семейства клаудина и окклюдина, а также некоторых белков цитозольного каркаса, поддерживающие целостность кожного барьера [152]. При АД снижена экспрессия гена CLDN1, кодирующего клаудин 1 типа, что является одним из факторов усиления TEWL и сухости кожи. Нарушение целостности на уровне зернистого слоя эпидермиса способствует проникновению иммуноактивных отростков клеток Лангерганса к поверхностным слоям кожи, что способствует повышенной чувствительности к проникновению антигенов (АГ) с развитием последующего иммунного ответа [50].

### **1.3.2. Иммунный ответ**

По последним данным в основе иммунного ответа при АД лежит Th2-воспаление с участием эпителиоцитов, клеток Лангерганса, врожденных лимфоидных клеток, Т-клеток, эозинофилов, базофилов, тучных клеток и цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) – 4, 5, 13, 17, 22, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) и др.) [116].

Нарушенный кожный барьер способствует проникновению чужеродных АГ через поверхностные слои эпидермиса, распознавание и захват этих АГ

дендритными клетками и активации кератиноцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ - 1 $\beta$ , ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP, запуская тем самым дифференцировку CD4+Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа в регионарных лимфоузлах [91]. ИЛ-33 и TSLP напрямую активируют тучные клетки, TSLP стимулирует созревание антигенпрезентирующих клеток, способствует хемотаксису эозинофилов и усиливает экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [151]. ИЛ-25 индуцирует экспрессию различных хемокинов, таких как эотаксин, хемокин, регулируемого тимусом и активацией, (CCL17/ TARC) и хемокин, полученного из макрофагов (MDC) [130]. Повышенная активация Th2-лимфоцитов приводит к наращиванию синтезу цитокинов ИЛ – 4, 5, 13, 31. ИЛ-5 отвечает в основном за созревание и рекрутирование эозинофилов [104]. ИЛ-31 принято считать основным медиатором хронического зуда при АД, который не только взаимодействует с нервными окончаниями, генерируя нервный импульс, но и способствует разрастанию нейронной сети в коже [82].

На сегодняшний день существует предположение, что ключевыми цитокинами при Th2-воспаление являются ИЛ-4 и ИЛ-13. При этом основная функция ИЛ-4 – это инициация иммунного ответа, в то время как ИЛ-13 ответственен за его поддержание. Такой значительный функциональный объем молекул обусловлен экспрессией рецепторов к данным цитокинам на множестве различных эффекторных клеток: гемопоэтических (лимфоцитах, макрофагах, моноцитах) и негемопоэтических (кератиноцитах, сальных и потовых желез, волосяных фолликулах, эпителиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры, фибробластах и даже некоторых нейронах). ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в переключении продукции В-клетками иммуноглобулинов (Ig) класса М на IgE, активируют тучные клетки и базофилы, прямо и опосредовано через ИЛ-31 генерируют передачу нервного импульса, подавляют синтез структурных белков эпидермиса, антимикробных пептидов, тормозят созревание кератиноцитов и способствуют усилению синтеза коллагена в дерме, что сопровождается лихенизацией кожи [56,144].

Изучая иммунный ответ при АД особое внимание стоит уделить патогенетическим аспектам обязательного клинического проявления - зуда. В основе зуда лежит возбуждение сенсорных нервных окончаний, расположенных в эпидермисе кожи, и передача нервного импульса в спинной и далее в головной мозг. Генерация нервного импульса происходит путем связывания рецепторов на нейронах с медиаторами зуда (по-другому, пруритогенами). Такое взаимодействие приводит к автоматизации механизма зуда, поскольку возбужденные нервные окончания самостоятельно стимулируют афферентные нейроны рецепторно, а также опосредовано путем высвобождения нейропептидов, которые способствуют дегрануляции тучных клеток и синтезу пруритогенов Th2-клетками [86]. Выделяют 2 группы пруритогенов в зависимости от пути передачи нервного импульса: 1) гистаминзависимые пруритогены (гистамин, фактор активации тромбоцитов) и 2) гистамин-независимые пруритогены: протеазы, тимический стромальный лимфопоэтин TSLP, ИЛ-31, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-13, нейротрофины, нейропептиды и др. [166]. Чувство зуда вызывает неосознанное желание к механическому повреждению кожи – чесыванию, которое само по себе приводит к повреждению кожного барьера, запуску воспалительной реакции и активации чувствительных нейронов, запуская таким образом порочный круг «зуд-расчес-воспаление» [85].

В период обострения АД в коже больных преобладают главным образом Th2-клетки и соответствующие цитокины Th2-воспаления: ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31. В то же время доказана роль в развитии острой стадии Th2-клеток, синтезирующих ИЛ-22, и Т-хелперов 17 типа [139]. Процесс хронизации связывают с переключением воспаления с Th2 на Th1- ответ с последующим усилением синтеза ИЛ-2, -12, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [44]. Установлено, что хроническое воспаление в коже поддерживается следующими провоспалительными цитокинами: ИЛ-3, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-22, интерферон (ИНФ)- $\gamma$ , а также практически всеми клонами Т-хелперов [73].

Многообразие иммунных реакций и сложных взаимодействий в формировании атопического воспаления кожи дало основания для предположения

о существовании различных эндотипов заболевания, которые в конечном счете могут определять фенотип [38]. Однако, на сегодняшний день только предпринимаются попытки выделения эндотипов и фенотипов пациентов с АтД. Целью данных исследований является прогнозирование течения заболевания, подбор превентивной и эффективной терапии, а также разработка профилактических мер по снижению рисков развития частых обострений и тяжелых форм АтД.

### 1.3.3. Инфекционные агенты

Все микроорганизмы на поверхности эпидермиса составляют микробиоту кожи. Количественный и качественный состав микробиоты индивидуален и разнообразен в зависимости от возраста, пола и локализации на теле человека. Микробный мир кожи нестабилен и способен изменяться под влиянием различных факторов (воздействием ультрафиолета, температуры, влажности, содержания кожного сала, рН кожи, гигиены). При этом в норме взаимоотношение между микроорганизмами и человеком построены по принципу комменсализма. Микробиота участвует в поддержании функциональности эпидермального барьера: регулирует метаболические процессы, стабилизирует активности и взаимодействие врожденного и приобретенного звеньев иммунитета и угнетает патогенные микроорганизмы [14,147]. Под здоровым микробиомом кожи понимают разнообразие видов и высокую стабильность во времени. При АтД еще до клинических проявление отмечено качественные и количественные изменения в микробиоте: снижение количества комменсальных бактерий родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* с увеличением в сторону рода *Staphylococcus* (*S. aureus* в частности) [4].

#### Staphylococcus aureus

В 90% случаев у пациентов с АтД высевается золотистым стафилококк (*S. aureus*). Не смотря на то что процесс колонизации данных бактерией до конца не изучен, многие исследования продемонстрировали предрасположенность самой

атопичной кожи к заселению *S. aureus* за счет следующих факторов: повышение рН кожи; наличие большого количества провоспалительных цитокинов, снижающих синтез антимикробных пептидов; повышенного уровня в роговом слое лиганд для *S. aureus*, а именно белка – фибронектина [147]. Попадая в эпидермис, *S. aureus* продуцирует огромное количество протеаз, растворяя таким образом роговой слой кожи, поддерживает Th2-воспаление под действием энтеротоксинов А, В и С и усиливает экспрессию ИЛ-31, цитокина зуда. Патоген обладает уникальной способностью интегрировать короткоцепочечные неразветвленные жирные кислоты липидной мантии в свою мембрану, что приводит к повышенной толерантности врожденного иммунитета организма к антигенам. Кроме того, определена роль биопленки, синтезируемой *S. aureus*: в разы возрастает устойчивость микроорганизмов к противомикробным факторам макроорганизма. Так, воспаление АтД формирует «порочный круг»: ксероз кожи и очаги дерматита подвержены колонизации золотистого стафилококка, что в свою очередь поддерживает обострение АтД. Более высокий индекс колонизации и повышенная плотность патогена демонстрируют положительную корреляцию с тяжестью кожных поражений и тяжестью заболевания [19,62].

#### Грибы рода *Malassezia*

В норме у людей, начиная с подросткового возраста, на коже себорейных зон (на голове, шее, верхней трети грудной клетки и спины) выявляется повышенная плотность дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* [101]. Нарушенная барьерная функция атопичной кожи способствует пенетрации *Malassezia* в слои эпидермиса и распознаванию клетками Лангерганса, дендритными клетками антигена гриба. Иммунизация к патогену приводит к запуску воспалительной реакции в коже. К тому же сама *Malassezia* усиливает дефект эпидермиса за счет расщепления фосфоглицеридов мембран корнеоцитов под действием фосфолипаз. В результате у пациентов с АтД в период полового созревания и в старшем возрасте заболевание может обостриться в форме дерматита головы и шеи, так же известного, как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), ассоциированного с деятельностью *Malassezia* [26,77].

### Вирус простого герпеса (ВПГ)

Пациенты с АтД предрасположены к поражению кожи вирусными инфекциями. В первую очередь это связано с нарушенной барьерной функцией кожи, которая способствует легкой пенетрации вируса в кожу. Значительное влияние оказывает иммунная дисрегуляция с преобладанием Th2-ответа, в результате чего отмечается супрессия цитотоксических естественных киллеров (НК-клеток), отвечающих за лизис пораженных вирусами клеток, а также снижение количества плазмоцитоидных дендритных клеток, синтезирующих интерферонов I типа (ИФН-альфа и ИФН-бета), обладающих противовирусным действием.

Адгезия ВПГ на коже человека зависит от возможности связываться с рецепторным белком – нектина-1. Молекула нектина-1 является белком межклеточной адгезии и в норме не восприимчива к ВПГ, однако при разрушении межклеточных контактов, характерных для течения АтД, проявляет себя как рецептор с высоким сродством к ВПГ. При легкой и средней степени тяжести АтД инфицирование ВПГ может проявляться в виде частых эпизодов локальных типичных поражений кожи и слизистых оболочек, а при тяжелом течении АтД в виде генерализованной герпетической инфекцией, герпетической экземой (экземой Капоши) [22,74,169].

#### **1.3.4. Факторы окружающей среды**

Быстрый рост заболеваемости аллергическими заболеваниями в последние десятилетия в целом невозможно объяснить только генетическими изменениями. На первый план выходят изменяющиеся экспозом-факторы, такие как образ жизни, индустриализация, загрязнение воздуха, изменение рациона питания, ожирение, более широкое использование антибиотиков и курение. Вероятным механизмом воздействия окружающей среды на клетки организма являются эпигенетические изменения, т.е. регуляций экспрессии генов, которые не приводят к изменению последовательностей ДНК. При АтД эпигенетические изменения касаются генов,



которые влияют на регуляцию иммунного ответа, генов врожденного иммунитета и генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее распространенные механизмы при АтД – это метилирование ДНК посредством микро-РНК и ацетилирование гистонов [72,106].

Помимо опосредованного действия факторов окружающей среды важно уделить внимание их непосредственному влиянию на состояние кожи. К примеру, активация перекисного окисления в эпидермисе под действием поллютантов воздуха, повышение рН кожи при использовании жесткой воды и моющих средств и т.д. [27].

Также стоит акцентировать внимание на неправильный уход за пациентами с АтД. Отказ от использования эмоленгов, их недостаточное использование или применение легких текстур средств во избежание неприятных ощущений от «жирной и липой кожи», купание в отварах трав, перегревание кожи способствуют усилению сухости кожи и может способствовать развитию обострения. Вовремя начатое адекватное лечение при наличии воспалительного процесса тормозит дальнейшее распространение очагов поражения, а также предотвращает вторичное инфицирование и снижает риски транскутанной сенсibilизации. Боязнь использования топических глюкокортикостероидов (тГКС), стероидофобия, или системной противовоспалительной терапии может привести к тяжелому персистирующему течению и развитию осложнений. Вторая крайность по использованию тГКС: длительное нанесение данных лекарственных средств, резкая отмена препарата ведет к нежелательным эффектам, таким как атрофия кожи, «синдром отмены» и др. Несоблюдение диеты с исключением истинного продукта-аллергена и продуктов с повышенной сенсibilизирующей активностью является одним из основных факторов, способствующих поддержанию иммунных реакций и резистентности к подобранной терапии. С другой стороны, необоснованная элиминация многих пищевых продуктов с неправильным рационом питания повышает риски развития дефицитных состояний, особенно белково-энергетической недостаточности [16,17,88].

#### 1.4. Роль пищевой аллергии в течение атопического дерматита

Несостоятельность кожного барьера АД, обусловленного как генетическими факторами, так и иммунными механизмами, приводит к повышенной пенетрации чужеродных агентов, не только микроорганизмов, но и аллергенов с последующим активацией иммунных реакций и формированием воспаления. Так, по мнению многих ученых, у детей, страдающих АД, закладывается транскутанная сенсibilизация, что в свою очередь приводит к реализации пищевой аллергии (ПА). Данный факт продемонстрирован в крупномасштабном исследовании, посвященном изучению аллергии на арахис (LEAP, Learning Early About Peanut Allergy): у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АД, т.е. с выраженной дисфункцией кожного барьера, в 50% случаев к 4-месяцам жизни был выявлен высокий титр специфических IgE (спец. IgE) к яичному белку, в 28% случаев - к белку коровьего молока и в 21% случаев – к арахису [80]. Стойкое и длительно сохраняющиеся повышение спец. IgE к пищевым аллергенам в раннем детском возрасте является основанием для формирования иммунной направленности к последующей поливалентной сенсibilизации к аллергенам окружающей среды. Предположительно, такой путь рассматривается как основной для развития «атопического марша», т.е. присоединение к уже существующим ПА и АД сопутствующих аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. По некоторым данным наличие высоких значений общ. и спец. IgE к белкам пищевых продуктов длительностью более 1 года значительно увеличивает риск развития аллергического ринита (АР) в 3,4 раза и бронхиальной астмы (БА) в 5,5 раза, чем у детей с нестойкой сенсibilизацией с постепенным снижением уровня спец. IgE во времени [126].

ПА подразумевает под собой повышенную чувствительность в виде чрезмерной иммунной реакции, как ответ на составляющие пищевых продуктов, в большинстве случаев белковой природы. При этом иммунные ответы могут быть IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные и смешанного типа [46]. IgE-опосредованные реакции, как правило возникают в первые 2 часа от контакта с

аллергеном и чаще всего проявляются в виде крапивницы, отека Квинке, орального аллергического синдрома, бронхоспазма и анафилаксии. Наиболее частые аллергены при этом белок коровьего молока (БКМ), куриного яйца, пшеницы, сои, арахиса, рыбы и моллюска [121]. Не-IgE-опосредованный и клеточно-опосредованный иммунный ответ, как правило, отсроченный по времени на несколько часов или даже дней, в связи с чем выявить причинно-значимый аллерген крайне сложно. Так реализуется целиакия, синдрома пищевого протеин-индуцированного энтероколита (FPIES) и др. состояний [58]. Смешанный тип сочетает в себе признаки IgE- и не-IgE-опосредованных реакций. Так может протекать АтД и эозинофильный эзофагит [170].

В норме у здоровых детей в ответ на потребление нового продукта иммунная система развивает пищевую толерантность к нему. Упрощенная схема этого сложного механизма основана на том, что впервые антиген белковой молекулы пищевого продукта попадает в организм через слизистую ЖКТ в результате его взаимодействия желудочно-кишечными дендритными клетками, толерантными ко всем белкам и располагающиеся в кишечной лимфоидной ткани, (Gut-associated lymphoid tissue, GALT). Это стимулирует активность регуляторных Treg-лимфоцитов, подавляющих реакции гиперчувствительности к антигену пищевого белка. Однако, когда пищевой антиген впервые попадает в организм путем транскутанной пенетрации происходит первичная сенсibilизация к антигену. При повторном проникновении данного белка уже через ЖКТ антигенпрезентирующие клетки кишечника стимулируют дифференцировку нативных Th0-лимфоцитов в Th2-клетки, таким образом запуская аллергический иммунный ответ [154,162]. Так, в 2008 году ученый G. Lack предложил гипотезу двойного аллергенного воздействия. Она описывает двунаправленность иммунной системы в ответ на первую встречу с антигеном с развитием либо толерантности, либо аллергической сенсibilизации в зависимости от того, в каком органе произошла первичная встреча аллергена с иммунными клетками [94]. Данная гипотеза была подтверждена британской группой исследователей во главе с D.Toit, которые в ходе изучения статистических данных частоты встречаемости аллергии на арахис

в Израиле и Великобритании выяснили, что у пациентов, которым вводили аллергенный продукт в раннем возрасте ниже риск развития сенсibilизации к нему [60]. Однако, существующее «окно возможностей» стоит рассматривать как шанс для предупреждения развития в будущем ПА не только при помощи своевременного введения продуктов прикорма, но и путем предотвращения транскутанной аллергической сенситизации, т е путем назначений эффективных методик профилактики обострений АтД и назначения адекватной терапии при наличии воспалительных процессов на коже [165].

Таким образом, стойкая сенсibilизация к белкам пищевых продуктов с одной стороны является следствием дисфункционального кожного барьера, а с другой стороны важным прогностическим фактором в отношении риска развития тяжелого непрерывно-рецидивирующего течения АтД и респираторных аллергических заболеваний.

### **1.5. Диагноз атопический дерматит: критерии постановки диагноза, клинические формы тяжелого течения, лабораторные маркеры**

Диагноз АтД до настоящего времени основывается на совокупности неспецифических и непатогномоничных симптомах в различных комбинациях. Причем базисными критериями являются анамнестические данные и клинические проявления, а результаты рутинных лабораторных анализов не могут со 100% уверенностью подтверждать наличие или отсутствия изучаемого заболевания у пациента. Прежде всего это связано с гетерогенным характером этиопатогенеза АтД и множеством клинических форм АтД [24,96].

С момента выделения изучаемого процесса в отдельное заболевание и по сей день на постоянной основе предпринимаются попытки определения универсальных диагностических критериев, однако из всех предложенных вариантов наибольшее применение нашли критерии Hanifin и Rajka (1980г), которые включают в себя 4 больших и 23 малых критерия (Таблица 1.1). Диагноз

АтД по данным критериям правомерен при наличии трех больших и трех малых признака [1,75].

Таблица 1.1 – Диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka [1,75]

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>– зуд кожи</li> <li>– типичная морфология и локализация поражения кожи</li> <li>– хроническое рецидивирующее течение</li> <li>– наличие отягощённого семейного анамнеза по атопическим заболеваниям</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ксероз</li> <li>– «складчатость» ладоней и подошв</li> <li>– повышенный уровень общ. и спец. IgE в сыворотке крови</li> <li>– манифестация заболевания в раннем детском возрасте</li> <li>– склонность к кожным инфекциям</li> <li>– поражение кожи кистей и стоп</li> <li>– экзема сосков</li> <li>– хейлит</li> <li>– склонность к рецидивирующим конъюнктивитам</li> <li>– симптом Денни-Моргана (дополнительные складки нижнего века)</li> <li>– кератоконус</li> <li>– передняя субкапсулярная катаракта</li> <li>– гиперпигментация кожи периорбитальной области</li> <li>– бледность/эритема лица</li> <li>– себорейная экзема</li> <li>– складки на передней поверхности шеи</li> <li>– обострение при гипергидрозе</li> <li>– обострение под влиянием провоцирующих факторов</li> <li>– перифолликулярная акцентуация</li> <li>– пищевая аллергия</li> <li>– сезонность обострений</li> <li>– белый дермографизм</li> </ul>

Клинические формы АтД, как правило, коррелируют с возрастом пациента и, соответственно, имеют тенденцию к последовательной эволюции клинических симптомов, что объясняется различиями в строении и функциональных

возможностях кожи на разных возрастных промежутках. Так, в период от 2 месяцев до 2 лет жизни наблюдается младенческая форма АтД, для которой характерно поражение кожи лица (преимущественно области щек), волосистой части головы, туловища, разгибательные поверхности конечностей. Патологический кожный процесс носит острый или подострый характер и представляет собой ярко-розовые эритематозные очаги с явлениями мокнутия и последующим образованием чешуйко-корок, дермографизм - красный. Часто обострения данной формы связаны с алиментарными факторами и неправильным уходом. В зависимости от превалирования клинических симптомов данный период заболевания можно характеризовать по клинико-морфологической классификации, как экссудативная или эритематозно-сквамозная форма [168].

Детская форма АтД наблюдается в возрасте от 2 лет до начала подросткового периода и, как правило, соответствует эритематозно-сквамозной форме заболевания. Наблюдается появление папулезных элементов, инфильтрированных эритем с шелушением на поверхности, сухости кожи, сопровождающиеся зудом разной интенсивности, экссудация менее выражена. В отличие от младенческой формы при детской задействованы периорбитальные зоны кожи лица, передняя поверхность шеи, область крупных складок (флексуральная локализация) конечностей, тыльные поверхности кистей и стоп и реже – туловище. Процесс характеризуется как подострый или хронический [161].

Подростковая и взрослая формы отличаются хронизацией, неоднородностью клинических проявлений в каждом конкретном случае. Помимо уже имеющихся высыпаний, характерных для детской формы, могут наблюдаться лихенифицированные очаги с акцентуацией кожного рисунка на поверхности в области локтевых сгибов, подмышечных областей, подколенных ямок или на тыльной поверхности голеностопных суставов. В данном случае речь будет идти об эритематозно-сквамозной форме с лихенификациями или о лихеноидной форме. Не исключено образования множественных пруригинозных папул (пруригинозная форма), локализованных преимущественно на коже конечностей и сопровождающихся изнурительным биопсирующим зудом. Также в данном

периоде воспалительный процесс может поражать себорейные зоны с развитием дерматита головы и шеи, также известного как “head-and-neck dermatitis” (HNAD), Дермографизм на данном этапе белый [137].

По площади поражения выделяют:

- ограниченно-локализованный, когда поражение до 10 %
- распространенный (от 10 до 50%)
- диффузный (более 50%) [1, 58].

Для оценки степени тяжести АД были разработаны и утверждены оценочные шкалы. Шкала оценки степени тяжести атопического дерматита (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD) включает в себя как объективные симптомы (интенсивность клинических симптомов, площадь поражения), так и субъективные (выраженность зуда и нарушение сна); максимальное возможное количество баллов по данной шкале - 103. Индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI) учитывает только объективные признаки, диапазон баллов в данном случае от 0 до 72. Индексы SCORAD и EASI трудоемки для клинической практики, поэтому как правило применяются только в клинических исследованиях. Более удобная в практическом плане шкала, общая оценка заболевания исследователем (Investigator’s global assessment, IGA), оценивает степень тяжести АД по 5 бальной системе, где 0- это чистая кожа, а 4 соответствует тяжелому течению. Однако, для оценки степени тяжести помимо описания активности клинических симптомов в момент наблюдения также важна информация о частоте обострений в год, длительности межрецидивного периода и наличие эффекта от проводимой терапии [37,160].

Как и при других хронических заболеваниях, в течении АД выделяют стадию обострения (выраженных клинических проявлений), стадию неполной ремиссии, когда проявления становятся менее выраженными, но сохраняется сухость, лихенификации, поствоспалительная пигментация, и стадию ремиссии (отсутствия клинических симптомов) [1].

Таким образом, во врачебном заключении в графе «Диагноз/ расширенный диагноз» врач обязан указать клиническую форму АтД, распространенность, степень тяжести и стадию процесса.

К базовым общеклиническим исследованиям при АтД относят: общий анализ крови, общий IgE и специфические IgE. Поскольку отклонения от контрольных значений могут наблюдаться при изолированных аллергических реакциях, например, при крапивнице, данные анализы не являются патогномоничными для АтД. Повышение уровня общего IgE не всегда коррелирует со степенью тяжести заболевания, хоть и часто сопровождает течение АтД. Мультифакторный характер заболевания определяет сложность выделения биомаркеров [16]. На сегодняшний день в результате клинических исследований удалось определить несколько потенциальных биомаркеров при АтД, однако ни один из этих биомаркер-кандидатов не используется в обычной клинической практике, поскольку они еще не валидизированы [42]. Так как основой воспалительного ответа при АтД являются иммунные пути Th2 и Th22, к потенциальным биомаркерам относят связанные с Th2 и Th22 цитокины и хемокины, а именно ИЛ-13, ИЛ-22, хемокин, регулируемого тимусом и активацией (TARC / CCL17), легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC / CCL18), хемокин макрофагального происхождения (MDC / CCL22), хемокин, привлекающий кожные Т-клетки (СТАСК / CCL27) и хемокин, привлекающий эозинофилы (эотаксин-3 / CCL26) [32,41]. По результатам проведенного систематического обзора и мета-анализа было установлено, что TARC / CCL17 является наиболее надежным сывороточным биомаркером в оценке тяжести АтД, как у взрослых пациентов, так и среди детей. Нормальный уровень TARC / CCL17 в сыворотке составляет менее 450 пг / мЛ у здоровых пациентов [40]. Данный хемокин вырабатывается дендритными клетками тимуса, дендритными клетками лимфатических узлов, моноцитами, CD4 + Т-клетками, кератиноцитами, фибробластами и эпителиальными клетками бронхов. Главная задача TARC / CCL17 – привлечение Th2 клеток к очагам воспаления и индукция агрегации и дегрануляции тромбоцитов. В Японии с 2008 года в качестве мониторинга ответа на лечение у больных АтД измеряют уровень TARC / CCL17 в



сыворотке крови на коммерческой основе в рамках поддержки медицинского страхования [41,125].

### **1.6. Особенности течения тяжелых форм атопического дерматита**

Тяжелое течение сопровождается поражением площади кожи более 10%, 5-ю и более длительными обострениями в год, редкими и короткими межрецидивными промежутками. Состояние обострения сопровождается изнурительным зудом, нарушением сна и эмоциональной неустойчивостью. Традиционное лечение не приводит к стойкому положительному результату. Индекс SCORAD в данном случае составляет более 50 баллов, индекс EASY – более 21 баллов, шкала IGA – 4 балла [15, 68, 136].

Наиболее часто при тяжелом течении АД встречается *лихеноидная форма*. Прежде всего это связано с высоким уровнем в тканях ключевого цитокина АД, ИЛ-13, который стимулирует выработку коллагена дермальными фибробластами. Кроме того, сам факт персистирующего хронического воспаления способствует фиброзированию очага поражения. Все эти факторы приводят к ремоделированию и лихенизации кожи, часто носящий необратимый характер. Клинически данная форма проявляется наличием лихенификаций – уплотнения кожи с акцентированным кожным рисунком на поверхности, в очагах «привычного» воспаления. Учитывая обширный характер поражения кожи при тяжелом течении, данный симптом наблюдается на коже большинства сгибательных поверхностей крупных суставов конечностей (локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных), крупных естественных складок (подмышечной, подъягодичной) и шеи [140].

Кроме того, у пациентов с тяжелым течением АД наблюдается «атопическое лицо», для которого свойственно наличие дополнительных складок на коже нижнего века (положительный симптом Денье-Моргана), истончение или обламывание волос на латеральных областях бровей в результате инфильтрации и расчесов (симптом псевдо-Хертоге), эритема или бледность лица, повышенная

складчатость губ (атопический хейлит), периорбитальная пигментация и шелушение век.

Достаточно редко у детей встречается *пруригинозная форма* АтД, которая поражает в основном разгибательные поверхности конечностей, нижнюю часть живота и поясницу и практически никогда не затрагивает лицо. Морфологическими элементами при данной форме являются шаровидные плотные папулы, сопровождающиеся изнуряющим зудом и экскориациями, в результате которых на поверхности образуются геморрагические корочки. При разрешении процесса на местах бывших папул часто наблюдаются атрофические рубчики с венчиком гиперпигментации. Гипертрофия дермальных нервов и разрастание внутриэпидермальных нервных волокон объясняют главный клинический симптом при данном состоянии – биопсирующий зуд, т.е. расчесывание вплоть до повреждения нервных окончаний, приносящее облегчение. При данной форме особенно страдает качество жизни пациент из-за нарушения сна. Кроме того, помимо ярко-выраженной клинической картины сложность данного состояния заключается еще и в резистентности к традиционной базовой противовоспалительной терапии [23,122,159].

К особой форме АтД, часто наблюдаемая при тяжелом течении, относится дерматит головы и шеи, так же известный, как “*head-and-neck dermatitis*” (*HNAD*). В подростковый период, когда под действием половых гормонов активизируются сальные железы, происходит колонизация себорейных зон дрожжеподобными грибами рода *Malassezia* spp., представителя нормального микробиома кожи. Однако в условиях дисфункционального кожного барьера происходит сенсibilизация к данным микроорганизмам с развитием воспалительной реакции. Патологический кожный процесс локализуется на коже верхней части тела (от головы до верхней трети груди и спины) и представляет собой эритематозно-сквамозными сливные очаги, сопровождающиеся выраженным зудом. Нередко присутствуют лихенификации на коже шеи и некоторые из симптомов «лица атопика». Для *HNAD* присущи частые эпизоды обострения и резистентность к проводимой терапии тГКС [26,77,107].

Самая тяжелая клиническая форма АтД, *эритродермия Хила*, сопровождается диффузным поражением кожных покровов в виде ярко-розовой эритемы, инфильтрации, сопровождающихся мелко-пластинчатым шелушением и изнурительным зудом. Кроме того, воспалительный процесс приобретает системный характер с присоединением синдрома общей интоксикации (недомоганием, слабостью, гипертермией и т.д.), лимфаденопатией, лейкоцитозом в крови. Состояние требует неотложной медицинской помощи [20,95].

### **1.7. Лечение тяжелого атопического дерматит: современные стандарты**

В назначении терапии при АтД, в особенности при тяжелом течение, важен персонализированный подход, основанный на подборе наиболее эффективной противовоспалительной терапии, базового ухода и устранении факторов обострения, индивидуальных для каждого конкретного пациента [150, 157].

#### **1.7.1. Диетотерапия**

Назначение диеты при АтД до сих пор является одним из наиболее спорных вопросов в процессе лечения АтД и ПА. Необоснованное исключение из питания аллергенных белков без клинических симптомов и подтвержденной сенсibilизации может привести к задержке роста, нарушению фосфорно-кальциевого обмена, дефициту микро- и макроэлементов в организме [149]. Персонализированный подход к диетотерапии значительно повышает эффективность терапии, способствует более быстрому достижению ремиссии и увеличению продолжительности межрецидивного периода [89,128].

Диета при АтД носит элиминационный характер с исключением причинно-значимых пищевых аллергенов, выявленных на основании клинико-лабораторных данных, гистамин-содержащих продуктов и гистаминлибераторов, а также продуктов, содержащих в своем составе искусственные пищевые добавки. Следует учитывать тот факт, что исключать необходимо не только конкретный продукт-

аллерген, но и другие продукты, в состав которых он входит. Устранение продукта из рациона должно сопровождаться замещением другим, содержащее то же количество белка и количество килокалорий. С целью снижения аллергенной активности пищевые продукты следует подвергать тщательной кулинарной обработке, при приготовлении блюд исключить применение острых приправ, наваристых бульонов, моно- и дисахаридов, последовательно включать в рацион питания блюда от монокомпонентных до многокомпонентных. Элиминационная диета должна учитывать возрастные потребности ребенка в энергии и микронутриентах [29].

Таким образом, комплексная терапия АД с применением персонализированного подхода к составлению рациона питания способствует нормальному физическому и психическому развитию ребенка, повышает эффективность лечения АД и качество жизни пациента

### **1.7.2. Наружная терапия**

Как уже было отмечено ранее, АД является заболеванием кожи, поэтому не зависимо от степени тяжести, клинической формы заболевания, наружные средства присутствуют в схемах лечения абсолютно всех пациентов.

С целью восстановления кожного барьера пациентом следуют использовать *увлажняющие препараты (эмоленты)* несколько раз в день на постоянной основе. На сегодняшний день существуют огромное количество эмолентов, различных по составу, которые следует подбирать каждому пациенту в зависимости от выраженности сухости кожи, локализации применения, времени года, наличия воспаления и повреждений кожи (трещин, эксфолиаций). Например, такие компоненты, как вазелин, силикон, парафин создают окклюзию на поверхности кожи, препятствуя повышенной трансэпидермальной потере воды. Физиологические липиды (керамиды, жирные кислоты (в том числе и ненасыщенные жирные кислоты), холестерин способствуют глубокому проникновению в поверхностные слои кожи и восстановлению барьеров

эпидермальных структур. Глицерин, гиалуроновая кислота, мочеви́на, аминокислоты за счет гигроскопических свойств способны удерживать влагу. Декспантенол и аллантаин стимулирует регенерации кожи. Медь, цинк, марганец обладают слабыми антисептическими и заживляющими свойствами. Танин обладает вяжущим и противозудным эффектом [30,65]. Национальные рекомендации 14 стран (США, Великобритании, Европы, Японии, Кореи и др.), в том числе РФ, по лечению пациентов с АтД представляют эмоленты, как основу терапии, которую пациенты должны использовать, как в период ремиссии, так и в период обострения [97].

«Первой линией» лечения острой стадии АтД являются *тГКС*, эффективность которых доказана в многочисленных исследованиях. Они обладают противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным, иммуносупрессивным и антипролиферативным эффектами. Препараты действуют путем связывания с внутриклеточными цитозольными рецепторами, которые при активации проникают в ядро клетки-мишени. Таким образом, понижается чувствительность нервных окончаний, тормозится миграция эозинофилов, пролиферация Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных цитокинов, коллагена и эластина. Длительное бесконтрольное применение тГКС может быть причиной развития местных побочных реакций: атрофии кожи, телеангиэктазии, гипертрихоз, присоединение вторичной инфекции. Выбор тГКС, длительности и кратности применения зависит от клинической картины воспаления, локализации воспаления и возраста пациента [133,155].

Следующими противовоспалительными препаратами, разрешенным к использованию в РФ, являются *топические ингибиторы кальциневрина* (такролимус и пимекролимус). Действие данной группы препаратов основывается на подавлении фосфатазной активности кальциневрина, что является причиной торможению транскрипции генов в Т-клетках, необходимых для синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и др). ТИКи рекомендованы к применению и с целью купирования острого и подострого воспаления, и в качестве противорецидивной терапии (проактивной терапии).

Препараты данной группы обладают хорошим профилем безопасности. Указанные в инструкции такие побочные эффекты, как риск развития рака кожи, меланомы, лимфомы были опровергнуты, о чем доложено в 2021 году в метаанализе, посвященному изучению результатов 11 исследований с участием 408366 пациентов [34].

### 1.7.3. Системная терапия

К сожалению, даже строгое соблюдение рекомендаций по наружной терапии, коррекции образа жизни и питания не эффективно без системной терапии при тяжелом течении АтД. Для лечения таких пациентов длительное время в арсенале специалистов были только препараты неспецифической иммуносупрессивной терапии (системные ГКС (сГКС) и циклоспорин А). На сегодняшний день согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АтД от 2021 года сГКС ввиду значительного числа побочных эффектов применимы только для снятия обострения в инъекционной форме коротким курсом, далее требуется пересмотр терапии. Циклоспорин А на территории РФ разрешен лицам старше 18 лет, что существенно ограничивает область применения данного препарата [1,12].

На современной этапе, в лечении тяжелого течения АтД на первый план выходят препараты таргетной терапии, т.е. направленные на блокировку ключевых звеньев иммунных реакций развития заболевания, не подавляя при этом активность всей иммунной системы. В 2017 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (SOLO 1, SOLO 2 и CHRONOS) с участием 2119 пациентов одобрил применение препарата *дупилумаб* для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД [93]. Позже по результатам исследований эффективности и безопасности данного лекарственного средства у детей дупилумаб был одобрен с 6 лет [63,64]. На данный момент опубликованы результаты второй и третьей фазы исследования эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб у

детей с тяжелой формой АтД в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, законченные в июле 2021 года. Препарат показал высокий профиль безопасности и хорошую эффективность в данной возрастной группе [57].

Дупилумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело, IgG4. Действие молекулы заключается в связывании с общей для ИЛ-4 и ИЛ-13 субъединицей рецептора, а именно альфа-цепью рецептора ИЛ-4. Так блокируется цитокин-индуцируемая передача сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13 гемопоэтическим (Т-лимфоцитам, макрофагам, моноцитам) и негемопоэтическим клеткам (кератиноцитам, эпителиоцитам волосяных фолликул, сальных и потовых желез, фибробластам и некоторым нейронам), что разрывает каскад иммунных реакций в патогенезе АтД [76]. Дупилумаб обладает хорошим профилем безопасности и не требует постоянного контроля показателей крови. Доза препарата подбирается по массе пациента [3,10].

Далее в РФ в 2021 году был зарегистрирован препарат, *упадацитиниб*, из группы ингибиторов янус-киназ (JAK). Одобрен для пациентов старше 12 лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД в дозе 15 или 30 мг в сутки [132]. Упадацитиниб – селективный ингибитор JAK1. В норме при взаимодействии Т-лимфоцита и ключевого цитокина АтД, ИЛ-4, происходит активация JAK1 и JAK3, что сопровождается дальнейшим фосфорилированием STAT6 и его продвижением внутрь ядра для стимулирования транскрипции генов. Под действием упадацитиниба тормозится гиперсекреция различных цитокинов, ангиогенных факторов, хемокинов для эозинофилов и общего IgE, который связывается с рецепторами тучных клеток и усугубляет воспалительный процесс [143]. Препарат также обладает хорошим профилем безопасности: согласно проведенным клиническим исследованиям наиболее частым лекарственным нежелательным явлением были акне (у 10,0-14,0% больных), реже назофарингит (5,0-8,0%), инфекции верхних дыхательных путей (7,0-12,0%), были зарегистрированы немногочисленные случаи обострения простого герпеса, незначительное повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови (3,0-6,0%), головные боли (4,0-7,0%) [18,28,131].

На сегодняшний день продолжают исследования по применению различных генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с тяжелым АтД. Наибольшее внимание уделено блокаторам ИЛ-13 (Тралокинумаб, Лебрикизумаб), ИЛ-31 (Немолизумаб), селективным блокаторам рецепторов семейства JAK (Барицитиниб, Аброцитиниб) [67,108].

Таким образом, наиболее актуальным вопросом в отношении изучения АтД для научного сообщества является поиск профилактических мер и перспективных направлений в лечении, предупреждающих развития тяжелого течения АтД, его осложнений и сопутствующих аллергических заболеваний. Однако, помимо данных вопросов, существуют и более «тонкие» вопросы, с решением которых приходится встречаться каждому практикующему врачу в своей клинической работе: выделение пациентов в группу риска по развитию тяжелого течения заболевания, возраст начала системной терапии, длительность ее проведения, разработка календаря диспансерного наблюдения. Решение данных проблем значительно улучшит эффективность проводимой терапии и приверженности пациентов к ее соблюдению.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

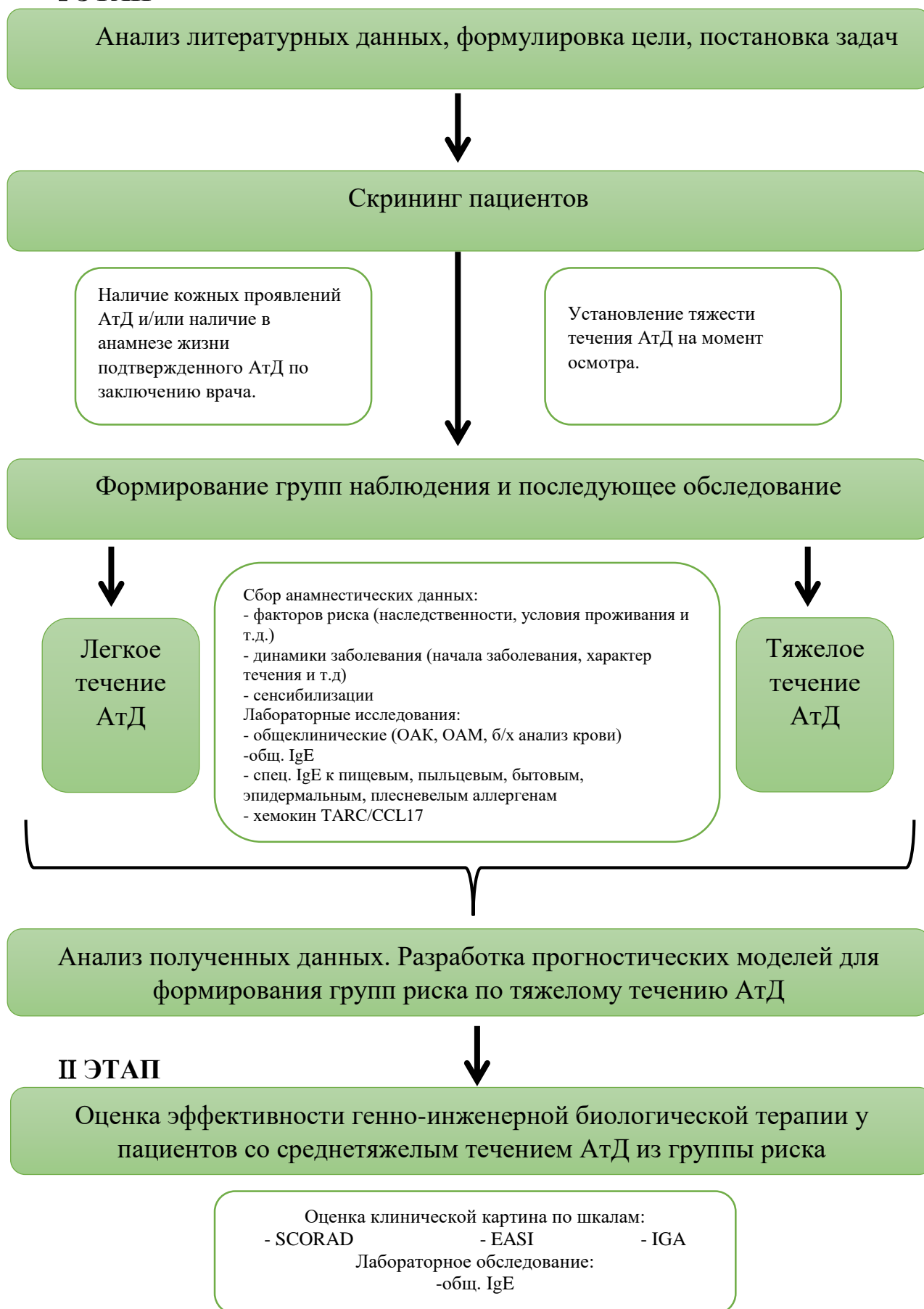
Работа выполнена на клинических базах отделения аллергологии и диетотерапии (заведующая отделением - д.м.н., профессор Ревякина В.А.) Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки "ФИЦ питания и биотехнологии" (главный врач д.м.н., профессор Зайнудинов З. М.), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач д.м.н., профессор Османов И.М.) и Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (главный врач к.м.н., Грибова Э.П.) в период с 2021 по 2023 годы.

### 2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования был определен целью и задачами и состоял из этапов и стадий, представленных на Рисунке 2.1.

1 этап заключался в формировании групп наблюдения пациентов старше 8 лет с АтД. Отбор пациентов в группы наблюдения осуществлялся по тяжести течения АтД с последующим ретроспективным анализом данных анамнеза жизни и заболевания у детей из групп наблюдения. Было принято решение выделять 2 группы наблюдения: 1) пациенты с легким течением АтД и 2) пациенты с тяжелым течением АтД. Исключены из 1 этапа исследования пациенты, страдающие средней степенью тяжести и среднетяжелым течением, так как при рассмотрении крайних вариантов течения заболевания возможно выделить наиболее показательные предикторы тяжелых форм течения АтД и определить их прогностическую ценность.

## I ЭТАП



Рисунке 2.1 –Дизайн исследования

2 этап исследования заключался в анализе эффективности биологической терапии среди пациентов из группы риска (пациенты со среднетяжелым течением АтД и наличием рисков и предикторов по персистенции тяжелого течения атопического дерматит). 2 этап исследование характеризуется как открытое проспективное неконтролируемое неинтервенционное, т е проводимое при участии только 1 группы с использованием препарата строго в соответствии с инструкцией.

## **2.2. Общая характеристика пациентов**

За время проведения исследования на 1 этапе было обследовано 308 детей с диагнозом АтД в возрасте от 8 до 17 лет 11 месяцев. Подтверждением диагноза АтД служили: наличие кожных проявлений заболевания и/или наличие в анамнезе жизни подтвержденного АтД по заключению врача – педиатра, аллерголога или дерматовенеролога. Среди обследованных пациентов – 135 мальчиков (43,8%) и 173 девочки (56,2%).

Критериями включения были

1. Информированное согласие от родителей (представителей) пациентов на участие в исследовании;
2. Верифицированный диагноз атопического дерматита;
3. Детский возраст от 8 до 17 лет 11 месяцев;
4. Тяжелое течение АтД, среднетяжелое течение или легкое течение АтД.

Критерии исключения:

1. Первичные иммунодефицитные состояния;
2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения;
3. Течение АтД средней степени тяжести;
4. Клинически значимые изменения в общем анализе мочи, общем анализе крови, биохимическом анализе крови;
5. Отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании.

До начала исследования со всеми представителями пациентов были проведены разъяснительные беседы о ходе исследования, выданы

«Информационные листы биомедицинского исследования», по результатам - подписаны информированные согласия о включении в исследование.

На 1 этапе дети были распределены по клиническим проявлениям АтД

- Легкое течение АтД: n=152 (49,4%)

- Тяжелое течение АтД: n=156 (50,6%)

На 2 этапе были отобраны пациенты (27 человек) со среднетяжелым течением заболевания в возрасте от 8 до 17 лет 11 месяцев.

### 2.3. Клинические методы обследования больных

У каждого пациента был проведён физикальный осмотр с состоянием кожного патологического процесса. Диагноз «Атопический дерматит» определялся на основании наличия у пациента трех больших и трех малых диагностических критериев J.M. Hanifin и G. Rajka (Таблица 1.1). У пациентов с ремиссией АтД диагноз подтверждался на основании выписок из историй болезней, амбулаторных карт.

Тяжесть течения устанавливалась на основании клинической картины на момент осмотра, количества обострений в год и длительности межрецидивного промежутка. Так, при легком течении обострения происходят реже, чем 1-2 раза в год с ремиссией более 8-10 месяцев. Среднетяжёлое течение сопровождается 3-4 обострениями в год и 2-3 месячными межрецидивными промежутками. При тяжелом течении количество обострений более 5 раз в год, длительность межрецидивного промежутка составляет до 1–1,5 месяца.

Для оценки клинической картины в момент наблюдения пациента были использованы следующие шкалы:

- SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis, Шкала оценки степени тяжести атопического дерматита) – балльная система оценки субъективных и объективных симптомов. Субъективные симптомы, кожный зуд и нарушение сна, пациент оценивает по 11-балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 10 – его максимальное проявление. Врач оценивает объективные симптомы (эритема, отек/образования папул и везикул, корки/экссудация и мокнутие, эксфолиации,

лихенификации, сухость кожи/трещины и шелушение) по 4-бальной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные и 3 – тяжелые проявления симптома. Значение SCORAD рассчитывается по следующей формуле:

$SCORAD = S/5 + 7 * (\text{сумма объективных симптомов}) / 2 + (\text{сумма субъективных симптомов})$ , где S – площадь пораженной поверхности тела, выраженная в процентах. Максимально количество баллов – 103.

Согласно данной шкале АД легкой степени тяжести соответствует значению  $SCORAD < 25$ , тогда как для тяжелого течения значение индекса соответствует  $SCORAD > 50$ . SCORAD в промежутке от 25 до 50 свидетельствует о средней степени тяжести течения АД

- EASI (Eczema Area and Severity Index, Индекс распространенности и тяжести экземы) нацелен только на оценку объективных симптомов: распространенность сыпи по телу и выраженность морфологических элементов АД (эритемы, отека / индурации / папул, эскориаций и лихенификаций). Схема расчета представлена в Таблице 2.1, где Э – выраженность эритемы, И – выраженность инфильтрации, Экс и Л – выраженность эскориаций и лихенификаций соответственно, S – площадь поражения поверхности тела. Интенсивность поражений оценивается по 4-бальной системе: 0 – нет элемента, 1 – легкая интенсивность, 2 – умеренная, 3 – тяжелая. Для каждой из областей площадь поражения (S) оценивается по 6 бальной шкале, где 0 - нет высыпаний в данной области, 1 – поражено менее 10% данной области, 2 – 10%-29%, 3 – 30-49%, 4 – 50-69 %, 5 – 70-89%, 6 – 90-100%.

Таблица 2.1 – Схема расчета индекса EASI

Голова/шея	$(Э+И+Экс+Л) \times S \times 0,1$
Верхние конечности	$(Э+И+Экс+Л) \times S \times 0,2$
Туловище	$(Э+И+Экс+Л) \times S \times 0,3$
Нижние конечности	$(Э+И+Экс+Л) \times S \times 0,4$
EASI	$\sum$ всех областей

Максимальное количество баллов – 72,0. АтД легкой степени тяжести соответствует значению EASI <1.0, умеренная степень АтД при EASI от 1.1 до 7.0, средняя степень АтД при 7.1-21.0, тяжелая и очень тяжелая степень течения заболевания определяется при значении EASI от 21.1 до 50 и более 50.1 баллов соответственно.

- IGA (Investigator's global assessment, общая оценка заболевания исследователем) - пятибалльная шкала, оценивающая выраженность эритемы, утолщение кожи и шелушения, согласно которой

- 0 баллов – отсутствие проявлений АтД за исключением поствоспалительной пигментации (гипо-/гипер-),
- 1 балл – практически чистая кожа: присутствуют очаги бледно-розовой эритемы и еле ощутимые уплотнения кожи, лихенификации, папулы, при этом отсутствуют мокнутие и шелушение
- 2 балла – легкая степень течения АтД, для которой характерно светло-красная эритема с возможным незначительным уплотнением кожи, папулами, прерывистыми линейными эскориациями, мелкопластинчатым шелушением. Экссудация, корочки отсутствуют.
- 3 балла – средняя степень течения АтД, при которой отмечается красные очаги дерматита с умеренным уплотнением и лихенификациями, плотные папулы, линейные эскориации, обильное шелушение и незначительное мокнутие, местами с образованиями корочек.
- 4 балла – тяжелое течение АтД представляют собой очаги застойного темно-красного цвета с выраженной инфильтрацией и участками лихенификаций, плотными папулами, трещинами, линейными глубокими эскориациями, обильным шелушением, мокнутием и геморрагическими и серозными корками на поверхности.

Отбор пациента в группу «легкое течение», «среднее / среднетяжелое» или «тяжелое течение» происходил при условии, что по всем вышеперечисленным

шкалам и параметрам состояние пациента соответствовало одной и той же группе по течению заболевания. Соответствие значения шкал и параметров продемонстрированы в Таблице 2.2. В противном случае пациента не включали в исследование.

Таблица 2.2 – Соотношение значений параметров и шкал относительно друг друга

Параметры и шкалы →	Количество обострений в год	Длительность ремиссии	SCORAD	EASI	IGA
Тяжесть течения ↓					
Легкое течение	Менее 1-2 эпизода в год	Более 8-10 месяцев	< 25	<1.0	0, 1 или 2
Среднее / среднетяжелое течение	3-4 эпизодов в год	2-3 месяца	от 25 до 50	1.1-21.0	3
Тяжелое течение	Более 5 эпизодов в год	до 1–1,5 месяца	> 50	>21.1	4

С целью исключения сопутствующих инфекционных и соматических заболеваний всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее

- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови,
- клинический анализ мочи,
- ультразвукового исследования органов брюшной полости.

#### **2.4. Анамнестические методы обследования больных**

Для определения прогностических факторов заболевания требуется ретроспективный анализ анамнеза заболевания, включающий в себя опрос родителя (представителя) пациента, изучение заключений врачей на разных

возрастных промежутках, изучение имеющихся результатов лабораторных данных за все время заболевания. Были изучены следующие данные:

- Наследственный анамнез по атопическим заболеваниям (атопическому дерматиту, аллергическому риноконъюнктивиту, бронхиальной астме);
- Длительность грудного вскармливания;
- Характер дебюта заболевания, а именно возраст манифестации, ее длительность и тяжесть;
- Характер изменений клинической картины в динамике: тяжесть течения АтД в возрасте 3-х лет, тяжесть течения АтД в возрасте 7 лет, количество обострений АтД за последний год жизни, длительность межрецидивного промежутка за последний год жизни;
- Наличие коморбидных аллергических заболеваний и возраст их манифестации: пищевой аллергии, аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы;
- Наличие инфекционных осложнений АтД за все время болезни: бактериальных (вторичное инфицирование пораженных очагов АтД, буллезные пиодермии), вирусные (вирус простого герпеса, герпетическая экзема), грибковые (дерматит головы и шеи (*“head-and-neck dermatitis” (HNAD)*));
- Соблюдение гипоаллергенной диеты в период обострения и ее влияние на наступление ремиссии в период от дебюта заболевания и до 3-х лет жизни и в промежуток времени от 3-х до 7 лет;
- Соблюдение гипоаллергенной диеты в период ремиссии заболевания и влияние факта нарушенной диеты на наступление обострений в следующие возрастные промежутки: от дебюта заболевания и до 3-х лет жизни и от 3-х до 7 лет;
- Наличие сенсibilизации к следующим аллергенам:
  - к пищевым белкам (коровьего молока, куриного яйца, арахиса, орехов, рыбы, морепродуктов, пшеницы и сои),



- к пыльцевым аллергенам деревьев (береза, ольха, орешник, дуб), злаковых (тимофеевка, ежа, овсяница и др), сорных трав (полынь, амброзия, лебеда, одуванчик, подсолнечник и др.),
  - к эпидермальным белкам перхоти кошек и собак,
  - к бытовым аллергенам (домашней пыли),
  - плесневелым (смеси плесневых грибов).
- Методы проводимой терапии за все время течения АтД: использование эмолентов, топических противовоспалительных препаратов: глюкокортикостероидов (тГКС) и ингибиторов кальциневрина (ТИК), системных глюкокортикостероидов (сГКС);
  - Наличие факторов риска, усугубляющих течение АтД или приводящие к обострению заболевания: курение членов семьи, влажное помещение (наличие плесени в помещении), наличие конфликтной обстановки в семье, несоблюдение рекомендаций врача.

Учитывая необходимость объективизации и стандартизации ретроспективной оценки клинического статуса, было принято решение воспользоваться одной из общепринятых шкал бальной оценки степени тяжести АтД. Поскольку при ретроспективном анализе нет возможности более детальной оценки данных, таких как характер морфологических элементов, их выраженность на каждой из областей тела и площадь поражения, использование шкал SCORAD и EASI представляется невозможным. Пятибалльная шкала IGA была взята за основу ретроспективного анализа клинических проявлений АтД, так как она имеет более гибкую систему оценки по общим проявлениям заболевания и не учитывает субъективные жалобы пациента. Применение шкалы стало возможным при комплексном изучении данных: выписок амбулаторных карт и историй болезни, фотографий, сделанными родителями ребенка, а также устном опросе.

## 2.5. Лабораторные методы исследования

В качестве методов лабораторной диагностики у каждого пациента определяли наличие спец. IgE к аллергенам и общ. IgE, уровень хемокина TARC/CCL17. Забор венозной крови осуществлялся в утренние часы (7-9 часов) натощак. Взятие крови происходило путем пункции локтевой вены в вакуумные пробирки, далее кровь центрифугировали и полученную сыворотку хранили в морозильном отделении (-20°C) на срок не более 2-х месяцев.

- 1) Уровень общего IgE (общ. IgE) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Референсные значения общ. IgE для детей в возрасте 6-10 лет составляет 0-90 МЕ/мл, для детей в возрасте 0-200 МЕ/мл, в возрасте старше 16 лет – 0-100 МЕ/мл.
- 2) Уровень специфических IgE к пищевым, пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам в сыворотке крови определяли методом ИФА. Сенсibilизация определялась при значении специфических IgE к аллергену в сыворотке крови  $>0,35$  кЕд/л.
- 3) Уровень хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Референсные значения для здорового человека менее 450 пг/мл.

## 2.6. Статистические методы обработки результатов исследования

Первичный сбор данных, его группировка осуществлялась путем анализа и копирования сведений из амбулаторных карт и выписок из историй болезни пациента. Сортировка данных исследования и хранение осуществлялись с использованием программы для работы с таблицами, Microsoft Excel, из пакета приложений Microsoft Office, установленного на персональном компьютере. Анализ полученных данных выполнен при помощи статистической программы SPSS Statistics v.23 (IBM, США).

Все количественные данные были проверены на подчинение нормальному закону распределения (НЗР):

- $p > 0,05$ , т.е. выборка подчиняется НЗР, выборку описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а сравнительный анализ проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента;
- $p < 0,05$ , т.е. выборка не подчиняется НЗР, выборку описывали в виде медианы и 25% и 75% перцентилей ( $Me [Q1; Q3]$ ), а сравнительный анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Номинативные данные описывались в виде абсолютных (число человек) и относительных (процентная доля, частота встречаемости, %) значений. Сравнение процентных долей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона:

- $p < 0,05$ , то различия между группами - статистически значимые
- $p > 0,05$ , то различия - статистически не значимы

На основании сравнения групп наблюдения по различным параметрам были предложены прогностические модели. Был использован расчет отношения шансов (ОШ), т.е. расчет наступления изучаемого исхода при наличии фактора к шансам наступления данного исхода при отсутствии фактора. Далее предложен метод – дерево решений, в случае нашего исследования – дерево классификации. Этот метод помогает проанализировать вероятность развития исхода в процентах в зависимости от предикторных переменных. Также был использован анализ бинарной логистической регрессии для расчета вероятности события путем получения математической модели следующего вида

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где}$$

$$z = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0, \text{ где}$$

$p$  – вероятность наступления исхода в долях единицы,

$z$  – показатель степени в логистической функции,

$x$  – независимые показатели (предикторы),

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты регрессии,

$a_0$  – постоянная (const),

$e$  – число Эйлера,  $\approx 2,718$

Для получения значения коэффициентов и постоянной использовался метод «Пошаговый вперед Вальда». Значение  $p$  лежит в интервале от 0 до 1 (0% до 100%). С целью правильной интерпретации значения « $p$ » необходимо определение порогового значения (точка «cut-off»), ниже которого изучаемое событие будет иметь низкий риск развития, выше которого- высокий риск. Расчет производился с помощью ROC- анализа (Receiver Operator Characteristic).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов

На 1 этапе проводимого исследования было включено и обследовано 308 пациентов, которые были распределены на две группы по тяжести течения АтД на момент наблюдения. Первая группа состояла из 152 (49,35%) детей, имеющее легкое течение АтД. Вторая группа состояла из 156 (50,65%) больных с тяжелым течением АтД. Распределение пациентов в выборке по количеству однородное ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.1).

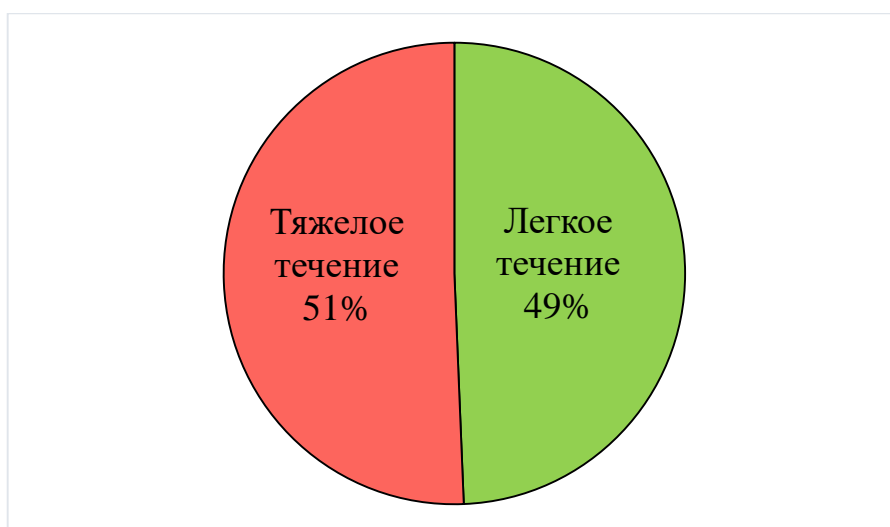


Рисунок 3.1 – Распределение пациентов по тяжести течения АтД

Среди пациентов первой группы средний возраст пациентов был  $11,5 \pm 3,2$  лет, в группе пациентов с тяжелым течением –  $11,3 \pm 3,6$  лет. Наибольшее значение возраста в обеих группах – 17 лет, наименьшее значение – 8 лет. Распределение детей в группах по возрасту было однородным, статистически значимых отклонений между исследуемыми группами не отмечалось ( $p = 0,519$ ).

В результате сравнительного анализа было обнаружено, что в группе пациентов с легким течением АтД оказалось равное количество пациентов мужского и женского пола (по 76 (50%) человек). В группе больных с тяжелым АтД

– 59 (37,8%) мальчиков и 97 (62,2%) девочек. При статистической обработке данных выявлена значимая корреляция, свидетельствующая о том, что в группе пациентов с легким течением достоверно чаще встречаются мужчины ( $p < 0,05$ ), а в группе пациентов с тяжелым течением чаще встречаются женщины ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ между исследуемыми группами по полу

Показатель		Лег. течение		Тяж. течение		p-value
		N	%	N	%	
Пол	муж	76	50,0	59	37,8	0,031*
	жен	76	50,0	97	62,2	0,031*

*\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$*

Распределение пациентов по группам исследования было осуществлено на основании определения тяжести заболевания по следующим критериям: количества обострений за последний год и длительности межрецидивного промежутка, клинической картины на момент осмотра.

Пациенты первой группы исследования в большинстве случаев (113 человек (74,34%)) не отмечали обострения дерматита за последний год жизни, только 39 больных (25,66%) доложили об 1 обострении в данный промежуток времени. Модалитет обострений за последний год жизни во второй группе исследования составила – 6 у 46 (29,49%) пациентов. 5 и 7 обострений за последний год жизни отметили по 43 (27,56%) больных, 23 (14,74%) ребенка информировали о 8 обострениях и 1 (0,64%) о 9 обострениях в год (Таблица 3.2).

110 (72,36%) пациентов первой группы отмечают клиническую ремиссию заболевания длительностью более двух лет, среднее значение длительности межрецидивного промежутка среди оставшихся 42 пациентов первой исследовательской группы, кто заявил о наличии обострений в течение последних двух лет, составило 14,72 месяца при наименьшем значении 8 месяцев и наибольшем – 24 месяца. В группе пациентов с тяжелым течением АД среднее значение длительности ремиссии – 1,06 месяца, наименьшая длительность

межрецидивного промежутка в данной группе – 0,5 месяцев, наибольшая – 3 месяца.

Таблица 3.2 – Характеристика групп по количеству обострений за последний год жизни

Количество обострений за последний год	Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
	N	%	N	%	
0	113	74,34	0	0	<0,0001*
1	39	25,66	0	0	
5	0	0	43	27,56	
6	0	0	46	29,49	
7	0	0	43	27,56	
8	0	0	23	14,74	
9	0	0	1	0,64	

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

В результате сравнительного анализа были получены достоверные различия по оценке клинического статуса в момент наблюдения между исследуемыми группами. Все показатели оказались достоверно больше в группе пациентов с тяжелым течением. Среднее значение по SCORAD в группе пациентов с тяжелым течением составило  $62,45 \pm 7,33$  (наименьшее значение – 50,7; наибольшее – 87,75) в группе пациентов с легким течением  $6,51 \pm 4,53$  (наименьшее значение – 0; наибольшее – 18,95) (Рисунок 3.2).

У пациентов с тяжелым течением АДД среднее значение индекса EASY составило  $25,22 \pm 7,49$  балла, при наименьшем показателе – 21,1 баллов и наибольшем – 55,7. Среди детей с легким течением АДД или ремиссией заболевания наименьшее значения индекса EASY было 0 баллов, наибольшее – 1,0 балл при среднем значении  $0,22 \pm 0,38$  (Рисунок 3.3).

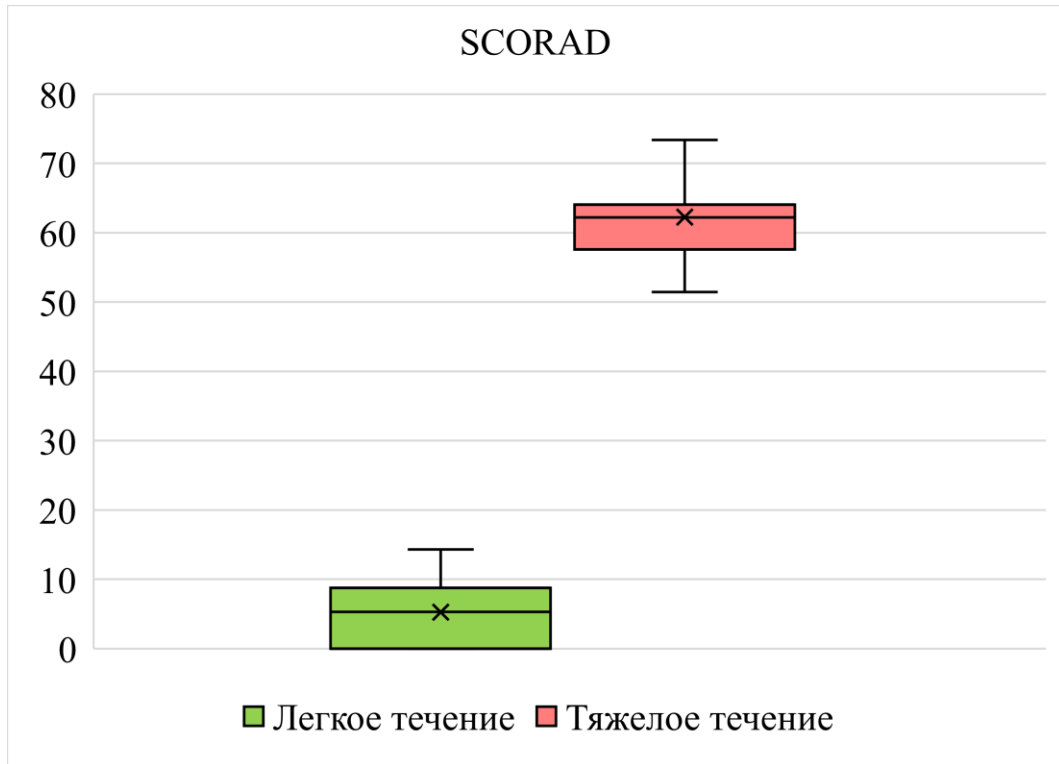


Рисунок 3.2 – Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп по шкале SCORAD

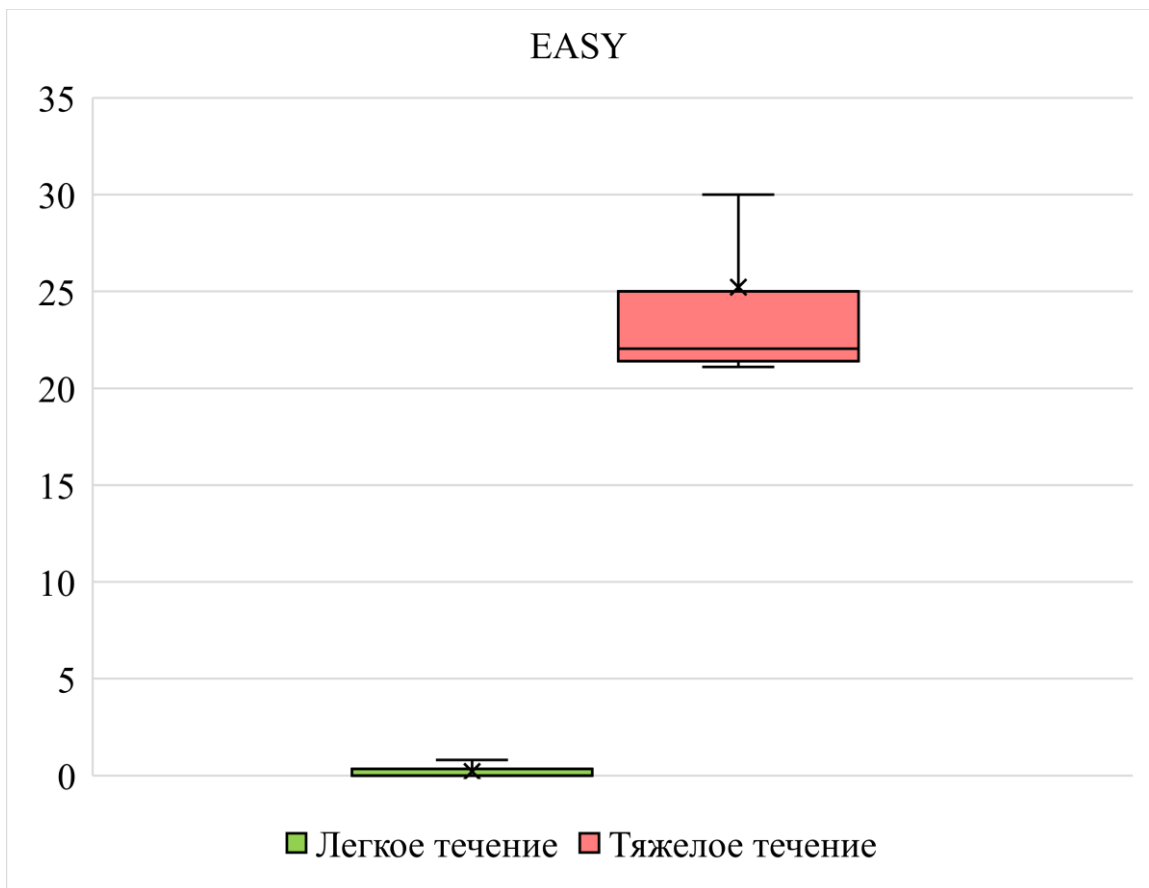


Рисунок 3.3 – Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп по шкале EASY



По шкале IGA 156 (100%) пациентов с тяжелым течением АтД оценивались в 4 балла, тогда как среди детей из первой группы наблюдения у 13 (8,6%) больных не обнаружено высыпаний в момент наблюдения (0 баллов), у 137 (90,1%) пациентов наблюдалась почти чистая кожа (1 балл) и только у 2 (1,32%) пациентов по шкале IGA проявления АтД оценивались как легкие (2 балла) (Рисунок 3.4).

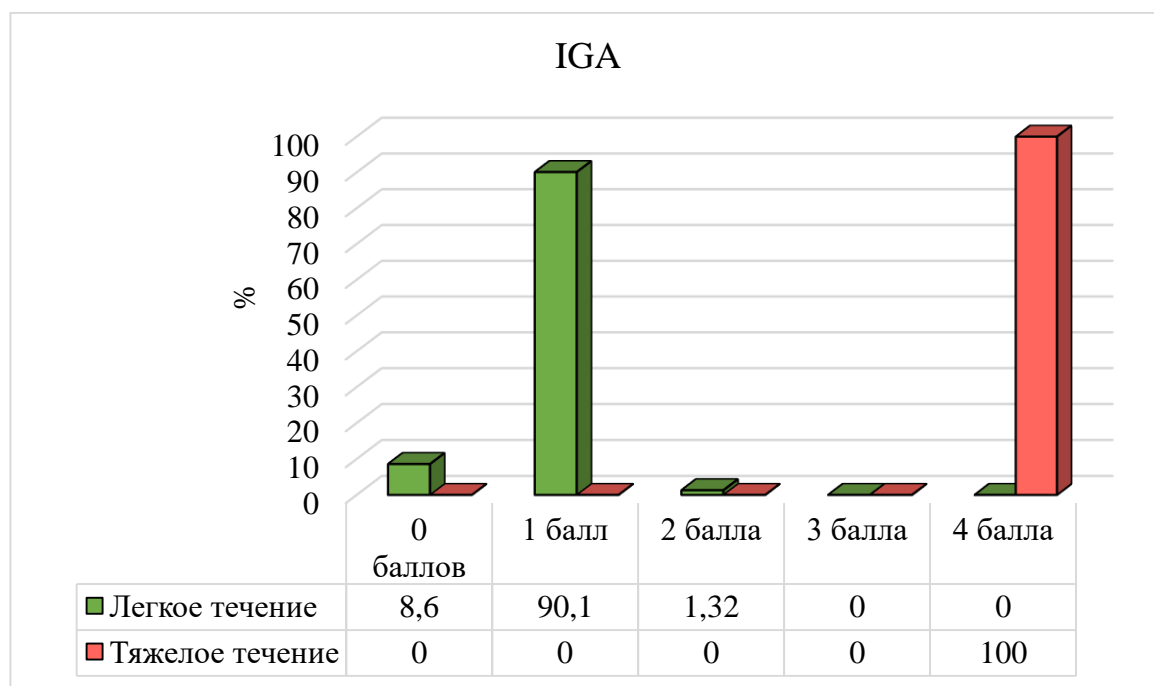


Рисунок 3.4 – Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп по шкале IGA

Таким образом, внутри каждой группы наблюдения больные были сопоставимы между собой по степени тяжести течения заболевания по всем предложенным критериям и оценочным шкалам согласно Таблице 2.3.

Сравнительный анализ показал, что уровень общего IgE достоверно выше при тяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ), однако ввиду высокого разброса числовых значений в данном случае нельзя ориентироваться только на среднее значение и стандартное отклонение показателя, необходимо сравнивать медианы значения общ. IgE (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по уровню общ. IgE в сыворотке крови

Общий IgE	Легкое течение / ремиссия	Тяжелое течение	p-value
	N=152	N=156	
M±SD	57,23± 79,04	3 007,63±5 432,29	< 0,0001*
Me, [Q1;Q3]	36,75, [16,90; 75,55]	1215, [391,75; 3 183,75]	

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

В исследовании также измерялся уровень хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови среди пациентов, проходивших наблюдение в отделении аллергологии и диетотерапии. Поскольку данный анализ не входит в перечень рутинных исследований, т е не проводится на бюджетной и коммерческой основе в государственных и частных лабораториях, нет данных о его уровне на изучаемых этапах заболевания (в момент манифестации, в возрасте 3-х и 7 лет). Все эти факторы исключают возможность оценивания данного показателя в качестве предиктора тяжелого течения заболевания. Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с тяжелым течением АД уровень TARC/CCL17 в сыворотке крови достоверно выше значений этого показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.4). Таким образом, с целью возможной валидации данного биомаркера целесообразно дальнейшее изучение показателя у пациентов с АД в разные возрастные промежутки и с разным уровнем тяжести.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по уровню хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови

TARC/CCL17, пг/мл	Легкое течение	Тяжелое течение	p-value
	N=28	N=27	
M±SD	79,38±59,02	1375,95±1222,42	< 0,0001*
Медиана, [Q1;Q3]	62,1, [28,2;112,8]	726,2, [560,2;1886,6]	

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$ .

Все пациенты подходили под критерии включения и не соответствовали критериям исключения, заявленных в условиях проведения данного исследования

### 3.2. Клинико-статистическая характеристика групп наблюдения пациентов по наличию факторов риска развития атопического дерматита

Наследственность по группе атопических заболеваний (АтД, бронхиальная астма (БА), аллергический риноконъюнктивит (АР)) является одним из основных факторов риска развития АтД: при наличии отягощенного анамнеза у одного родителя риск заболеть у ребенка – 50%, при наличии отягощенного анамнеза с обеих сторон – 80% [43]. В результате сравнительного анализа групп исследования по наследственности были получены следующие данные: в группе с легким течением АтД у 62 (40,8%) пациентов был отягощенный семейный анамнез по материнской линии, у 54 (35,5%) – по отцовской линии, а у 12 (7,9%) – наследственный анамнез отмечался у обоих родителей. В группе больных с тяжелым течением заболевания: у 107 (68,6%) пациентов – отягощенный анамнез по материнской линии, у 89 (57,1%) – по отцовской линии, а у 53 (34%) – семейный анамнез отмечался у обоих родителей (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Характеристика пациентов из групп наблюдения по наличию наследственного фактора

Показатель		Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
		N	%	N	%	
Наследственность	Только по материнской линии	50	32,9	54	34,6	0,756
	Только по отцовской линии	42	27,6	36	23,7	0,358
	По обоим родителям	12	7,9	53	34	<0,0001*
	Не отягощена	48	31,6	13	8,3	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

Было выявлено, что в группе пациентов с тяжелым течением достоверно чаще встречается наследственность по обоим родителям (34% против 7,9%,  $p < 0,05$ ), в то время как отсутствиеотягощенного наследственного анамнеза достоверно чаще встречается среди пациентов с легким течением (31,6% против 8,3,  $p < 0,05$ ). При этом не было выявлено достоверной корреляции между наличием отягощенного семейного анамнезом только по одной из двух линии родства (только по материнской или только отцовской) и течением заболевания ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.5).

Среднее значение длительности грудного вскармливания: у пациентов с легким течением –  $10,16 \pm 7,08$  месяцев, у детей с тяжелым течением АтД –  $8,96 \pm 8,55$  месяцев,  $p < 0,05$ . Таким образом, ранний отказ от грудного вскармливания достоверно коррелирует с более тяжелым течением АтД ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.5)

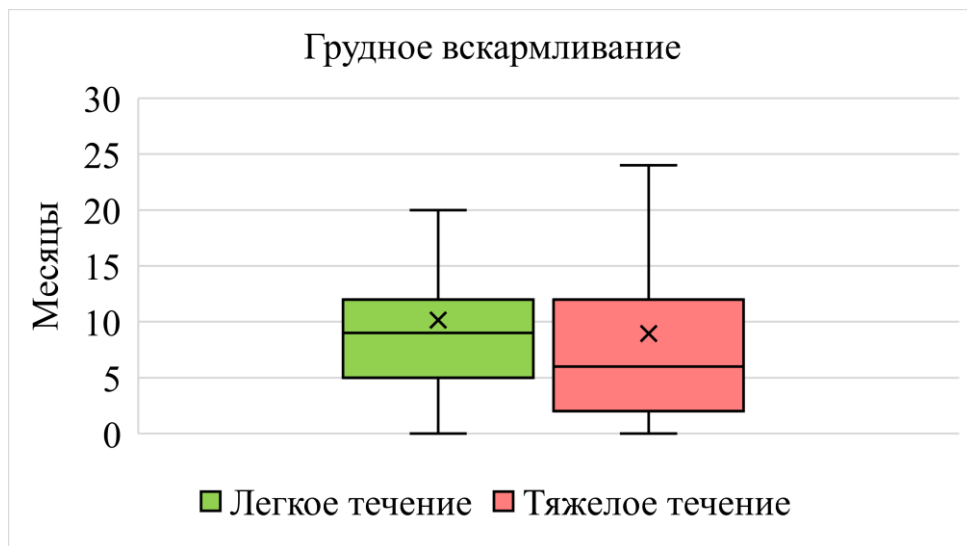


Рисунок 3.5 – Характеристика групп наблюдения по длительность грудного вскармливания

Официальные статистические данные европейских стран демонстрируют, что наиболее часто АтД страдают пациенты женского пола, но данных о прямой зависимости тяжести течения заболевания от гендерного признака нет. Однако, в условиях данного исследования в группе пациентов с тяжелым течением АтД достоверно чаще встречаются девочки, тогда как среди детей первой группы –

мальчики (Таблица 3.1).

Все пациенты, взятые в исследования, являются жителями г. Москва и Московской области, такие факторы риска, как климатические условия, наличие отопления в квартирах, жесткость воды, влияние загрязненной окружающей среды мегаполиса, городской образ жизни не показательны для исследуемых групп [88].

К факторам риска развития АтД также относят воздействие табачного дыма, наличие конфликтной обстановки в семье и воздействие стресса, соблюдение рекомендаций врача по питанию и уходу за ребенком, а также бытовые условия: наличие сырости, предметов обихода, накапливающие пыль (книжные шкафы, ковры), пушистых домашних животных. Результаты сравнительного анализа по вышеперечисленным факторам риска продемонстрированы в Таблице 3.6

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию факторов риска развития АтД

Факторы риска	Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
	N	%	N	%	
Конфликтная обстановка в семье, стресс	32	21	37	23,7	0,575
Курение в семье	52	34,2	76	48,7	0,01*
Наличие дома плесени, пыли, шерсти животных	40	26,3	58	37,2	0,041*
Соблюдение рекомендаций врача	148	97,4	146	93,6	0,111

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

Анализ данных показал, что среди пациентов с тяжелым течением АтД достоверно чаще отмечается влияние таких факторов риска, как воздействие табачного дыма ( $p < 0,05$ ), а также наличие в месте проживания аллергенных факторов (плесени, пыли и/или пушистых домашних животных) ( $p < 0,05$ ). В то время как не обнаружено значимых статистических различий между группами по

приверженности пациентов к соблюдению рекомендаций врачей ( $p > 0,05$ ) и наличие стрессового фактора в образе жизни пациентов ( $p > 0,05$ ).

### **3.3. Клинико-статистическая характеристика групп наблюдения по наличию предикторов тяжелого течения атопического дерматита**

Согласно проведенному комплексному изучению международных данных по определению предикторов тяжелого течения АтД были отмечены следующие характеристики, требующие тщательного анализа у наблюдаемых пациентов: сопутствующие коморбидные аллергические заболевания, динамика клинической картины за весь период заболевания, наличие сенсибилизации, инфекционных осложнений, мутаций филлагрина, характер используемой терапии и ее эффективность [84].

#### **3.3.1. Характеристика групп пациентов по наличию коморбидных атопических заболеваний**

Все пациентов исследованы на наличие сопутствующих аллергических заболеваний: пищевой аллергии (ПА), аллергического риноконъюнктивита (АР) и бронхиальной астмы (БА). Сравнительный анализ показал, что наличие аллергических заболеваний достоверно чаще встречается в группе тяжелого АтД ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.7).

Установлено, что у пациентов с легким течением среди сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречается одно коморбидное заболевание, реже – 2 (29% против 6,6%) и не встречается – 3, тогда как для группы с тяжелым течением АтД характерно наличие двух и более коморбидных состояний и реже – только одного (52,6% против 37,2%). При наличии только одного коморбидного заболевания АтД среди пациентов второй группы достоверно чаще встречается аллергический риноконъюнктивит (в 42 (26,9%) случаев) в то время, как среди детей с легким течением - бронхиальная астма (16 (10,5%) случаев) ( $p < 0,05$ ). Наличие

только пищевой аллергии без сопутствующих коморбидных заболеваний не коррелирует со степенью тяжести АтД ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию коморбидных заболеваний

Коморбидность по аллергическим заболеваниям	Лег. течение / Ремиссия		Тяжелое течение		p-value
	N	%	N	%	
Есть	54	35,5	140	89,7	<0,0001*
Нет	98	64,5	16	10,3	<0,0001*
Пищевая аллергия (ПА)	24	15,8	72	46,2	<0,0001*
Аллергический риноконъюнктивит (АР)	18	11,8	124	79,5	<0,0001*
Бронхиальная астма (БА)	22	14,5	52	33,3	<0,0001*
Только ПА	16	10,5	14	8,9	0,646
Только АР	12	7,9	42	26,9	<0,0001*
Только БА	16	10,5	2	1,2	<0,0001*
ПА + АР	4	2,6	32	20,5	<0,0001*
ПА+ БА	4	2,6	0	0	0,123
АР+БА	2	1,3	24	15,4	<0,0001*
ПА+АР+БА	0	0	26	16,7	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p\leq 0,05$

У детей с легким течением АтД при наличии двух заболеваний в исследуемой выборке наиболее часто встречается сочетание пищевой аллергии и либо аллергического риноконъюнктивита, либо бронхиальной астмы. В группе с тяжелым течением – сочетание аллергического риноконъюнктивита и либо пищевой аллергии, либо бронхиальной астмы, а в 26 (16,7%) случаях наблюдается наличие всех трех коморбидных заболеваний (Рисунок 3.6).

При изучении возраста пациента в момент манифестации коморбидных заболеваний не выявлено значимых отклонений в исследуемых группах для аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы (в обоих случаях  $p>0,05$ ). При наличии пищевой аллергии у детей с тяжелым течением АтД дебют

данного заболевания случался в более раннем возрасте, чем у пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.8).

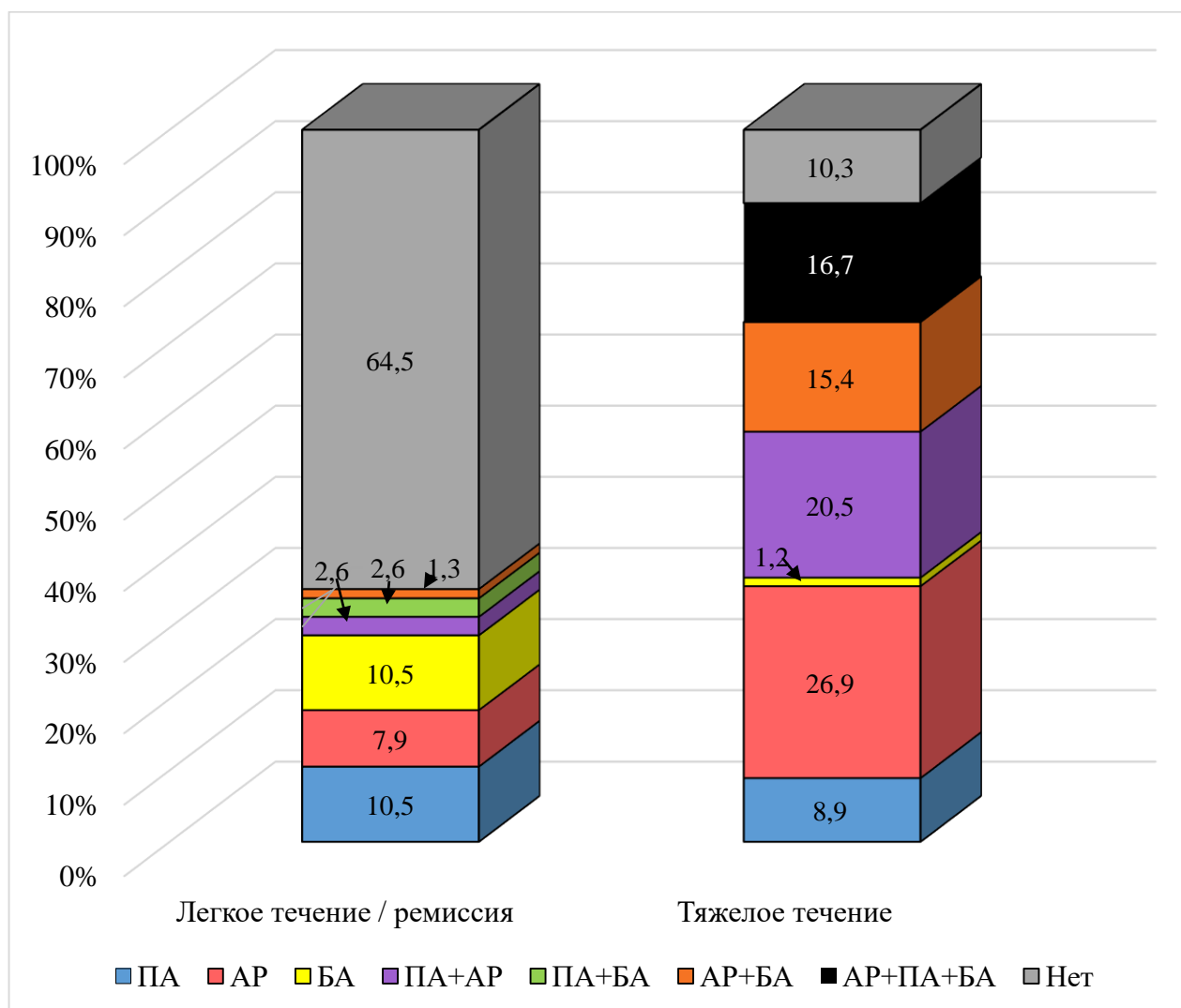


Рисунок 3.6 – Характеристика групп наблюдения по наличию коморбидных заболеваний. ПА – пищевая аллергия, АР – аллергический риноконъюнктивит, БА – бронхиальная астма

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по возрасту пациента в момент манифестации коморбидных заболеваний

Возраст пациента в момент манифестации коморбидных заболеваний	Лег. течение / Ремиссия, М±SD	Тяж. течение, М±SD	p-value
ПА, мес.	12,33±7,28	8,97±9,63	0,007*
АР, г.	5,61±2,65	5,98±4,04	0,696
БА, г.	4,58±2,03	5,13±2,77	0,969

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$



### 3.3.2. Характеристика групп пациентов по динамике клинической картины атопического дерматита

Сравнительный анализ анамнестических данных о манифестации АД показал достоверные различия между исследуемыми группами. Так, среднее значение возраста пациентов, который характеризуется дебютом заболевания, составил  $8,14 \pm 6,23$  месяц жизни для группы с легким течением, тогда как в группе с тяжелым течением данный показатель имеет значение  $4,9 \pm 4,82$  месяца, медиана возраста манифестации для первой группы – 7 месяц жизни, для второй – 3 месяц ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.7). При этом максимальный возраст манифестации заболевания для первой и второй групп – 36 и 24 месяца жизни соответственно, минимальный – 1 месяц и 1 недели жизни соответственно.

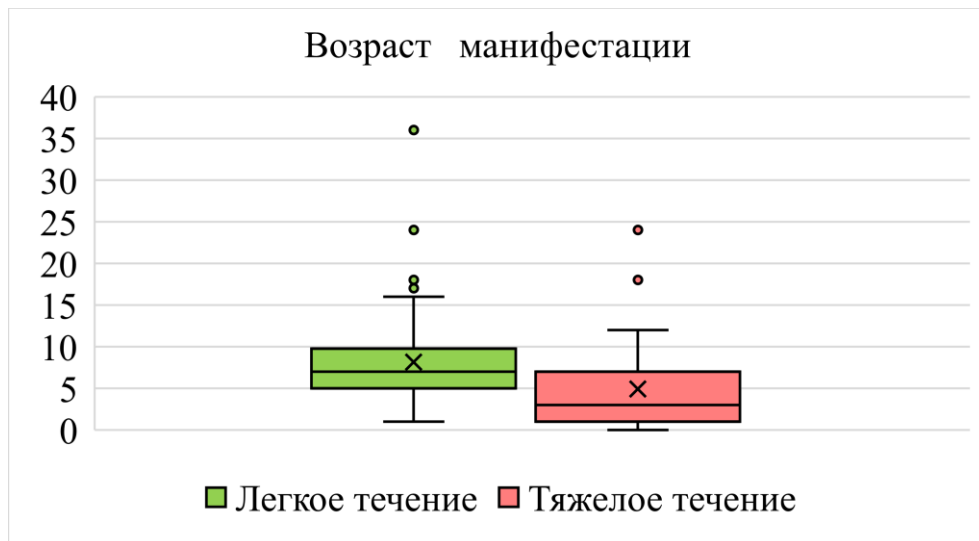


Рисунок 3.7 – Характеристика групп наблюдения по возрасту манифестации АД

Длительность первого эпизода также имел достоверные различия для пациентов с легким течением или ремиссией и пациентов с тяжелым течением. В первом случае ее среднее значение составляло  $1,37 \pm 0,99$  месяцев, во втором –  $6,05 \pm 4,11$  месяцев ( $p < 0,05$ ). Наиболее длительный дебют заболевания отмечен во второй группе исследования и составлял 24 месяца, в то время как в первой группе максимальное значение длительности дебюта равно 5 месяцам. Наиболее короткая

манифестация АтД отмечалась в группе с легким течением и равна 0,25 месяцев (1 неделя), в группе с тяжелым течением – 0,5 месяцев (2 недели) (Рисунок 3.8).

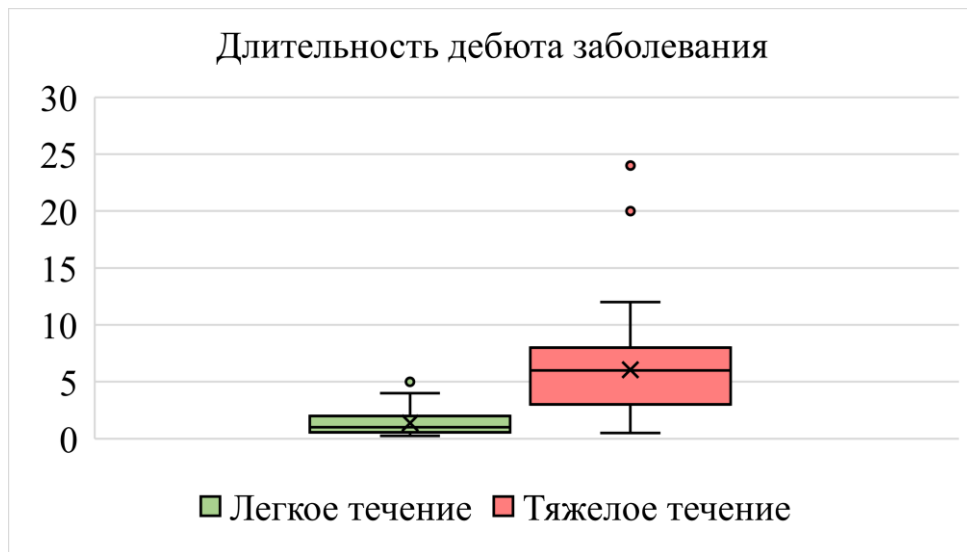


Рисунок 3.8 – Характеристика групп наблюдения по длительности дебюта АтД

При ретроспективном изучении анамнестических данных по выпискам из амбулаторных карт и историй болезней удалось оценить тяжесть клинической картины течения АтД на разных возрастных промежутках. В результате статической обработки выявились достоверные различия между выраженностью клинических проявлений заболеваний в динамике. Так, в момент манифестации ни в первой, ни во второй группе не было пациентов с почти чистой кожей (1 балл по шкале IGA). Среди пациентов с легким течением в дебют АтД 90 (59,2%) пациентов оценивались по шкале IGA в 2 балла (легкая степень проявлений дерматита 54 (35,5%) – в 3 балла (средняя степень АтД) и только 8 (5,3%) пациентов – в 4 балла, что соответствует тяжелому течению заболевания (Рисунок 3.9). Пациенты из второй группы в момент манифестации примерно с одинаковой частотой наблюдались с тяжелым, средней степени тяжести и легким течением (32,1%, 35,8 и 32,1%, соответственно)

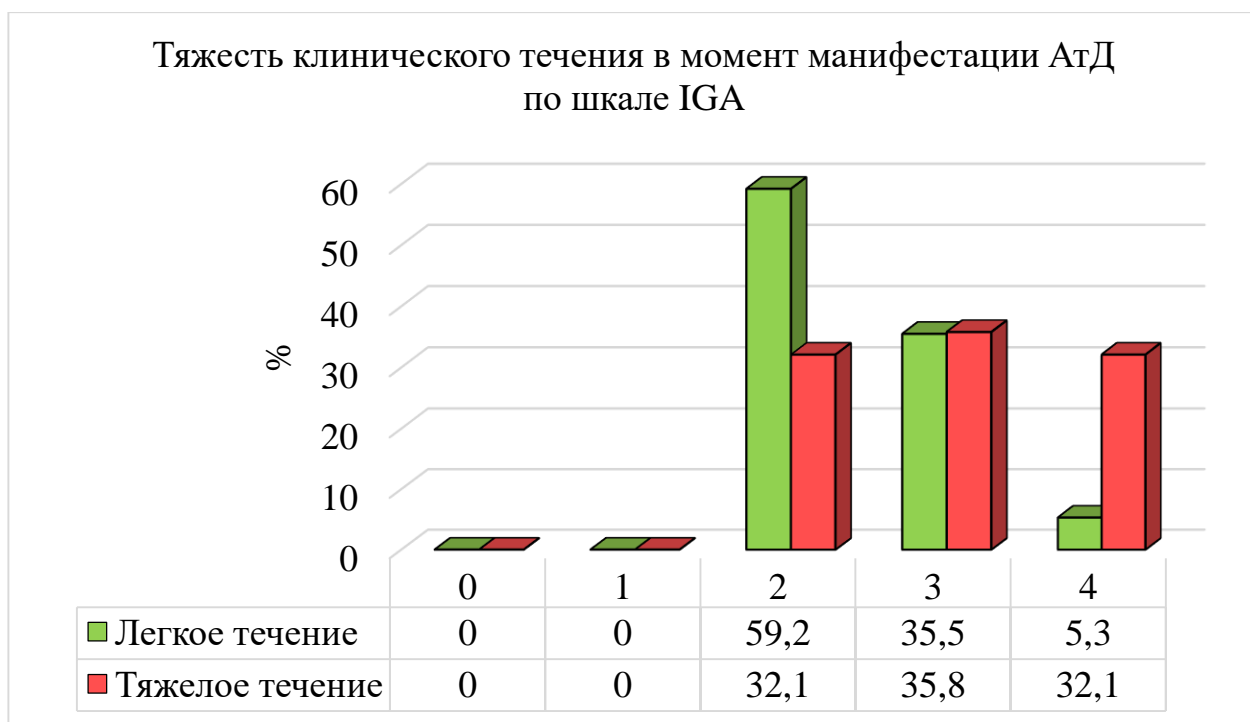


Рисунок 3.9 – Характеристика групп наблюдения по шкале IGA в момент манифестации АтД

Статистическая обработка показала, что в возрасте 3х лет большинство детей (72 (47,37%) пациента) из первой группы находились в ремиссии (0 баллов по шкале IGA), 60 (39,47%) детей имели легкую степень клинических проявлений (1 балл), 14 (9,21%) детей обладали почти чистой кожей и только 6 (3,95%) пациентов характеризовались течением заболевания средней степени тяжести. Эти данные достоверно отличаются от данных, полученных при анализе течения АтД в возрасте 3-х лет у пациентов с тяжелым течением дерматита на момент наблюдения: по 68 (43,59%) детей страдали тяжелыми проявлениями и проявлениями средней степени тяжести, 14 (8,97%) пациентов имели легкое течение и у 6 (3,85%) больных отмечалась ремиссия (0 баллов) (Рисунок 3.10).

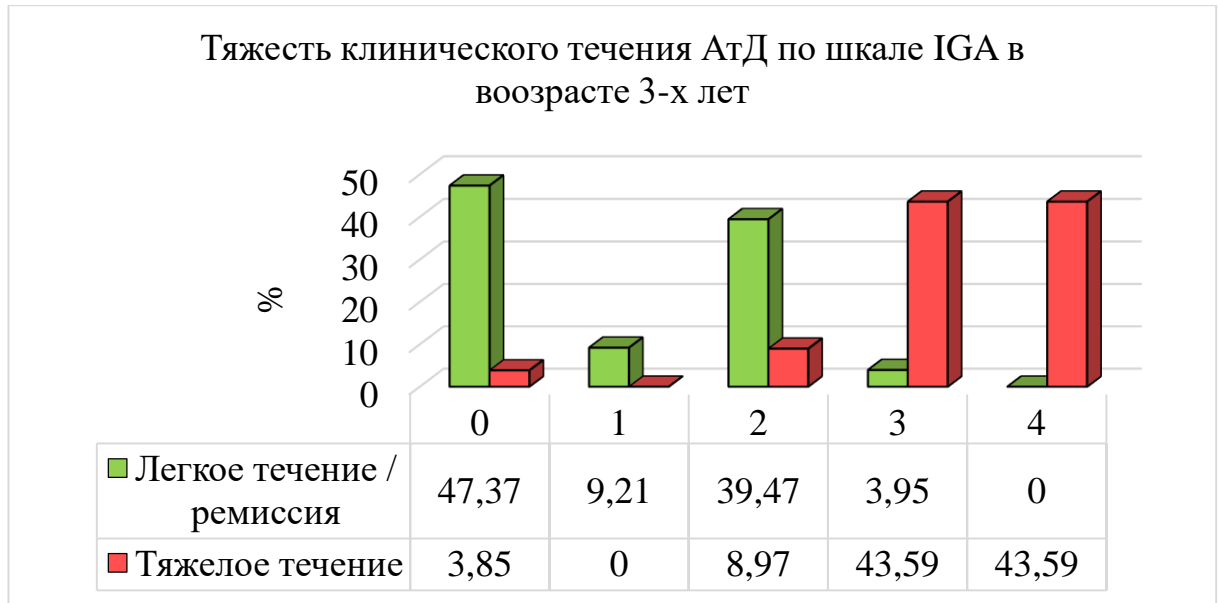


Рисунок 3.10 – Характеристика групп наблюдения по шкале IGA в возрасте 3-х лет

При изучении данных о проявлениях заболевания в 7 лет выяснилось, что значение шкалы IGA достоверно больше в группе пациентов с тяжелым течением. В группе с легким течением на момент наблюдения абсолютное большинство (115 (75,7%) человек) к 7 годам находились в ремиссии заболевания, тогда как в этот же временной промежуток 114 (73,08%) детей из группы тяжелого течения в 7 лет страдали тяжелым течением дерматита (Рисунок 3.11).

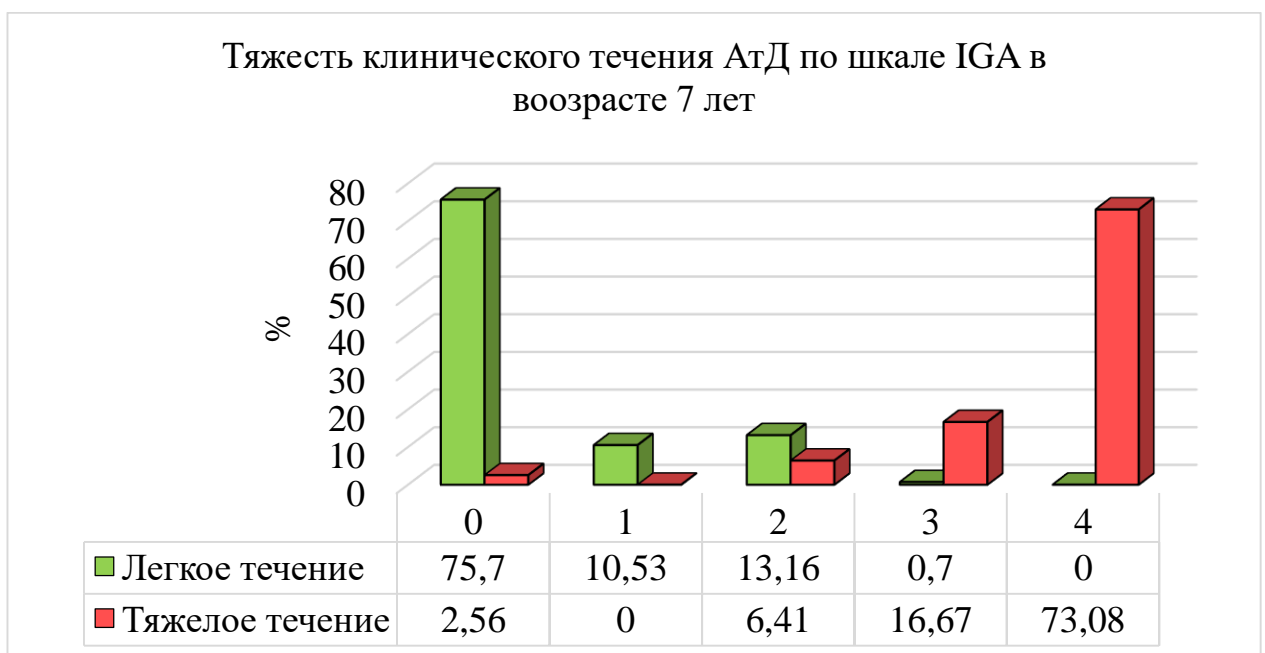


Рисунок 3.11 – Характеристика групп наблюдения по шкале IGA в возрасте 7 лет

Таким образом, статистический анализ продемонстрировал следующую закономерность: чем старше ребенок, тем выше соответствие по тяжести течения заболевания в возрасте после 8 лет.

### 3.3.3. Характеристика групп пациентов по наличию гиперлинеарности ладоней и подошв

Поскольку на сегодняшний день выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций FLG, не представляется возможным введение в рутинную практику генетических анализов, позволяющих выявить наличие одной из 40 мутаций или их отсутствие у обследуемого пациента. Однако, существуют косвенные клинические признаки наличия мутаций гена филаггрина, в данном случае – это гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Данные признаки можно отметить уже к концу первого года жизни, как предиктор сухости кожи (в том числе ихтиоза) [5]. Сравнительный анализ групп исследования показал достоверные различия: среди детей с тяжелым течением АДД значительной чаще встречается изучаемый признак (в 86 (55,1%) случаях), чем среди пациентов с легким течением ( в 28 (18,4%) случаях) ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.9). При этом в нашем исследовании не было изучена корреляция между наличием мутации гена филаггрина и гиперлинеарностью ладоней и подошв в связи с невозможностью проведения генетических исследований в полном объеме и недостаточной выборкой пациентов для выявления статистически значимых данных.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию гиперлинеарности ладоней и подошв.

Гиперлинеарность ладоней и подошв	Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
	N	%	N	%	
	28	18,4	86	55,1	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

### 3.3.4. Характеристика групп пациентов по наличию инфекционных осложнений

Результаты сравнительного анализа показали, что инфекционные осложнения микробной вирусной, грибковой и бактериальной этиологией достоверно чаще встречается среди пациентов с тяжелым течением АтД ( $p \leq 0,05$ ). Однако, в ходе статистической обработки выяснилось: частота встречаемости буллезных пиодермий не была ассоциирована с тяжестью течения заболевания ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию инфекционных осложнений в анамнезе заболевания

Инфекционные осложнения в анамнезе		Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
		N=152	%	N=156	%	
Есть		118	77,6	156	100	<0,0001*
Бактериальное инфицирование	небуллезное импетиго АтД ( <i>S. aureus</i> )	110	72,4	150	96,2	<0,0001*
	Буллезное импетиго	26	17,1	29	18,6	0,714
Грибковое инфицирование (HNAD)		4	2,6	40	25,6	<0,0001*
Вирус простого герпеса	Простой герпес	12	7,9	28	17,9	0,009*
	Герпетическая экзема	0	0	5	3,2	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

### 3.3.5. Характеристика групп пациентов по характеру проводимой терапии

Терапия АтД требует комплексного подхода с необходимостью изменения образа жизни, заключающейся в устранении модифицируемых факторов

обострения, коррекции диеты и подбора профилактических и лечебных методов фармакотерапии.

На Рисунке 3.12 продемонстрировано применение гипоаллергенной терапии как метода терапии АтД среди всех участников исследования на разных возрастных промежутках. Продемонстрировано ее значительное влияние на течение заболевания в возрасте до 3х лет, а именно ее эффективность в качестве монотерапии у большинства пациентов (54,5%) в момент обострения и риск развития обострения при ее нарушении в межрецидивный период среди 69,5% детей. В возрастном промежутке от 3-х до 7 лет значительно снижается роль гипоаллергенной диеты в качестве терапии обострения, как и ее роль в качестве фактора обострения.

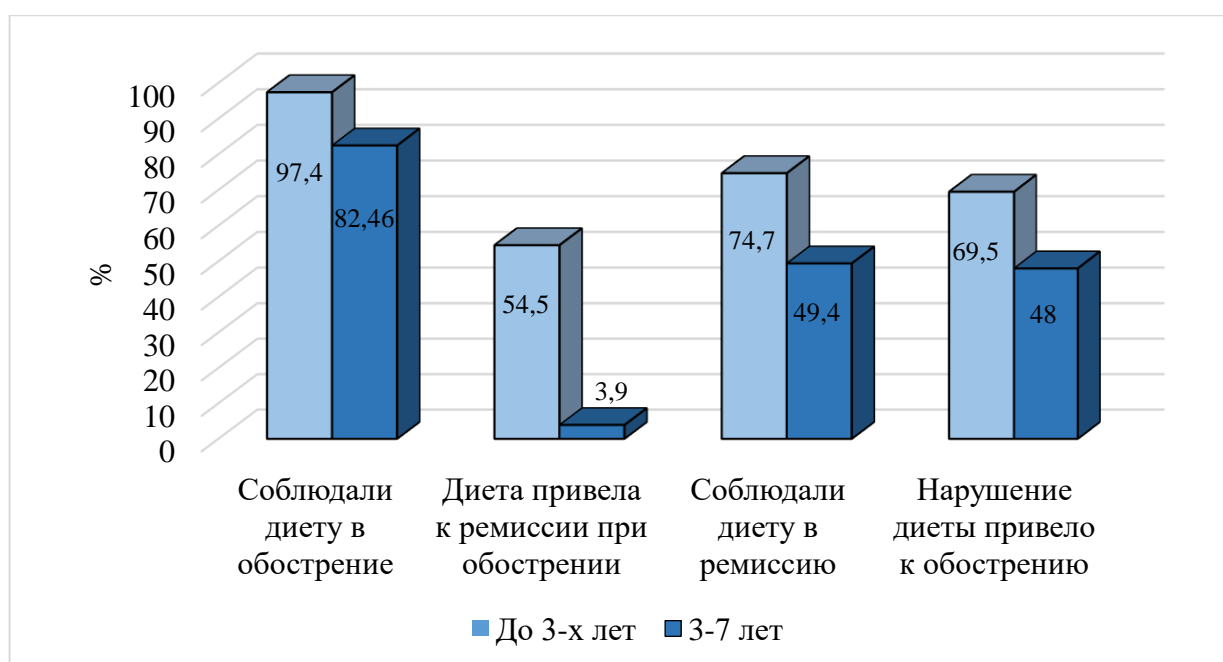


Рисунок 3.12 – Соблюдение гипоаллергенной диеты пациентами с АтД и ее эффективность в возрасте до 3-х лет и возрасте от 3-х до 7 лет

В результате сравнительного анализа выяснилось, что в обоих исследуемых промежутках времени частота применения гипоаллергенной диеты в период обострения достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ) и применялась в большинстве случаев в обеих группах наблюдения. Однако, в возрасте до 3-х эффективность применения гипоаллергенной диеты достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ) и была

эффективна более, чем в 50% случаев. В то время как во второй возрастной группе (от 3-х до 7 лет) диета приводила к улучшению достоверно чаще в группе детей с легким течением ( $p \leq 0,05$ ), но в целом была менее эффективна, а именно в 6,6% случаев в первой группе и в 1,3% случаев во второй группе (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по применению гипоаллергенной диеты в качестве лечения и профилактики обострений АД

Соблюдение гипоаллергенной диеты			Лег. течение / ремиссия		Тяжелое течение		p-value
			N=152	%	N=156	%	
В возрасте до 3х лет	В период обострения	Соблюдали	150	98,7	150	96,2	0,163
		Достигли ремиссии без сопутствующей терапии	84	55,3	84	53,8	0,803
	В межрецидивный период	Соблюдали	98	64,5	132	84,6	<0,0001*
		Обострились при нарушении диеты	92	60,5	122	78,2	<0,0001*
В возрасте от 3-х до 7 лет	В период обострения	Соблюдали	130	85,5	124	79,5	0,163
		Достигли ремиссии без сопутствующей терапии	10	6,6	2	1,3	0,016*
	В межрецидивный период	Соблюдали	38	21,1	114	69,2	<0,0001*
		Обострились при нарушении диеты	36	23,7	112	71,8	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

В межрецидивный промежуток в возрасте до 3-х лет достоверно чаще пациенты с тяжелым течением АД соблюдали гипоаллергенную диету ( $p \leq 0,05$ ), чем пациенты с легким течением или ремиссий. Это связано в первую очередь с тем, что нарушением диеты в период ремиссии во второй группе достоверно чаще приводило к обострению процесса ( $p < 0,05$ ). Такая же взаимосвязь отмечалась и в возрастном промежутке от 3-х до 7 лет. Однако в группе с легким течением и ремиссией в раннем детском возрасте диету соблюдали 98 (64,5%) человек против



38 (21,1%) в дошкольном возрасте, в группе с тяжелым течением до 3-х лет – 132 (84,6%) против 114 (69,2%) пациентов в 3-7 лет, что показывает достоверно меньшую роль гипоаллергенной диеты ( $p < 0,05$ ) в обеих группах исследования), как фактора риска обострения (Таблица 3.11).

Первой линией терапией профилактики и лечения пациентов с АтД является применение эмоленов. Сравнительный анализ данных показал, что в лечении пациентов с легким течением достоверно чаще использовали эмоленовы по сравнению со второй группой исследования ( $p < 0,05$ ). Однако, из наружных препаратов, а именно ТИК, достоверно чаще назначали в группе с тяжелым течением АтД ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность установилась и для системных методов терапии, сГКС ( $p < 0,05$ ). Статистическая обработка не показала достоверных различий в терапии тГКС для исследуемых пациентов ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по применяемой фармакотерапии

Медикаментозное лечение	Легкое течение / ремиссия		Тяжелое течение		p-value
	N=152	%	N=156	%	
Эмоленовы	150	98,7	146	93,6	0,021*
тГКС	144	94,7	146	93,6	0,668
ТИК	96	63,2	120	76,9	0,008*
Системные ГКС	44	28,9	156	100	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

### 3.3.6. Характеристика групп пациентов по наличию сенсibilизации к различным группам аллергенов

При изучении результатов лабораторных данных по поводу наличия специфических IgE к различным аллергенам в возрастном промежутке до 3-х лет выяснилось, что среди всей выборки пациентов наиболее часто (в 66,88% случаев)

была отмечена сенсibilизация к белку коровьего молока (БКМ), чуть реже к куриному яйцу (31,82%) и пшенице (21,43%). В динамике (в возрасте после 3-х лет) отмечается снижение данных показателей до 20,13%, 19,48% и 19,48%, соответственно. Обратная динамика с повышением частоты сенсibilизации к пищевым продуктам наблюдается для всех остальных исследуемых аллергенов из группы «большой восьмерки»: арахиса, орехов, рыбы, морепродуктов, сои и перекрестных пищевых аллергенов. Также отмечается кратное увеличение частоты сенсibilизации в пыльцевым, эпидермальным и бытовым аллергенам в возрасте от 3-х до 7 лет по сравнению частотой в раннем детском возрасте (Рисунок 3.13) [21].

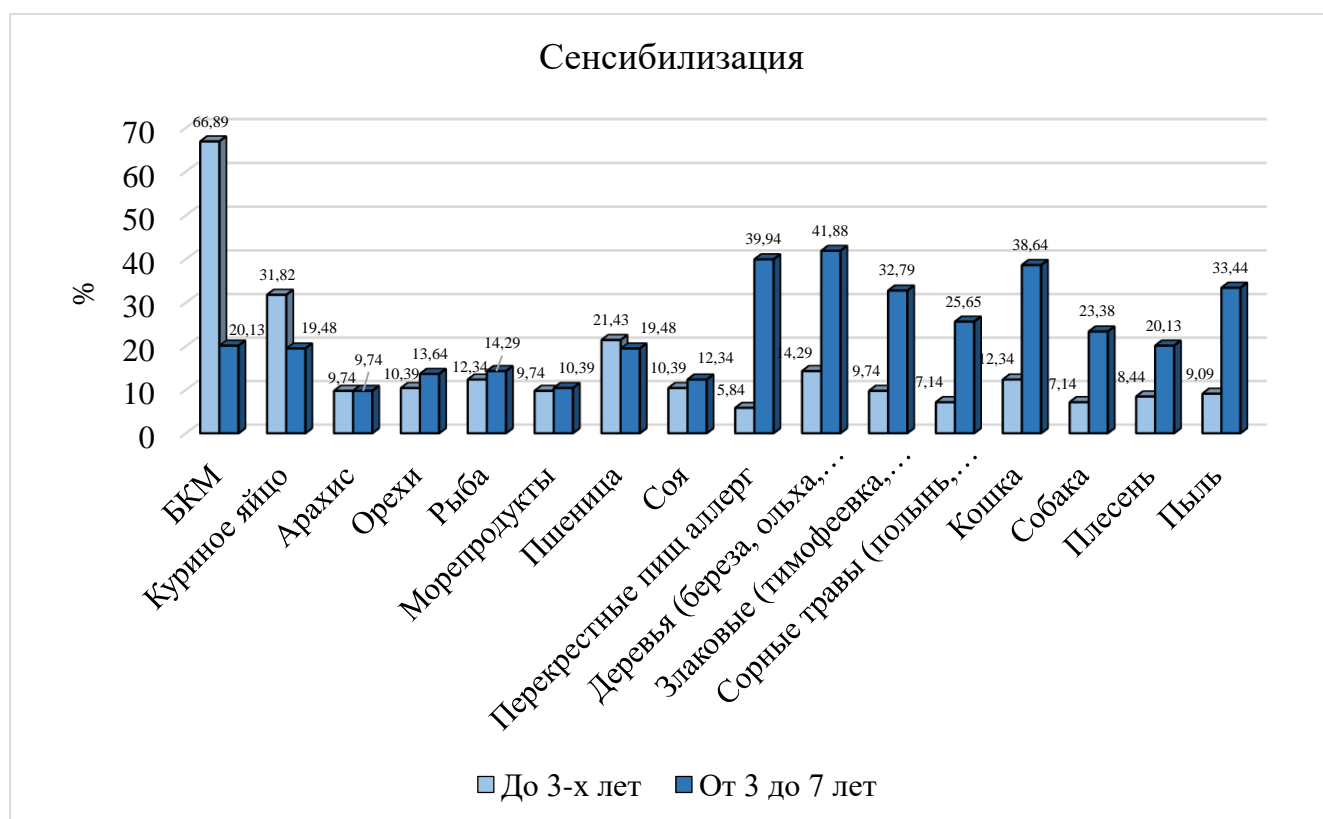


Рисунок 3.13 – Характер сенсibilизации у пациентов в возрасте до 3-х лет и возрасте от 3 до 7 лет

При проведении сравнительного анализа групп исследования обнаружилась такая же тенденция внутри каждой группы к проявлению сенсibilизации в разные возрастные промежутки, характерные для общей совокупности и рассмотренные

выше (Рисунок 3.13). Известно, что наличие длительно существующей множественной сенсibilизации к пищевым аллергенам закладывает готовность иммунной системы к последующей поливалентной сенсibilизации к аллергенам окружающей среды, и как следствие, увеличивает риск развития атопического марша [126]. Данная закономерность прослеживается в группах наблюдения: на Рисунке 3.14 видно, что частота сенсibilизации к большинству исследуемым пищевым продуктам в группе с легким течением в возрасте до 3-х лет и в период от 3 до 7 лет не достигает и 10%, также и для аллергенов окружающей среды данный показатель в возрасте от 3 до 7 не выше 10%. В тоже время среди пациентов с тяжелым течением АД достоверно чаще встречается сенсibilизация ко всем обозреваемым аллергенам (Таблица 3.14) по сравнению с 1 группой в исследуемых интервалах времени, но обращает на себя внимание кратное увеличение частоты сенсibilизации к бытовым, плесневелым, эпидермальным и пылевым аллергенам в возрасте от 3 до 7 лет [21].

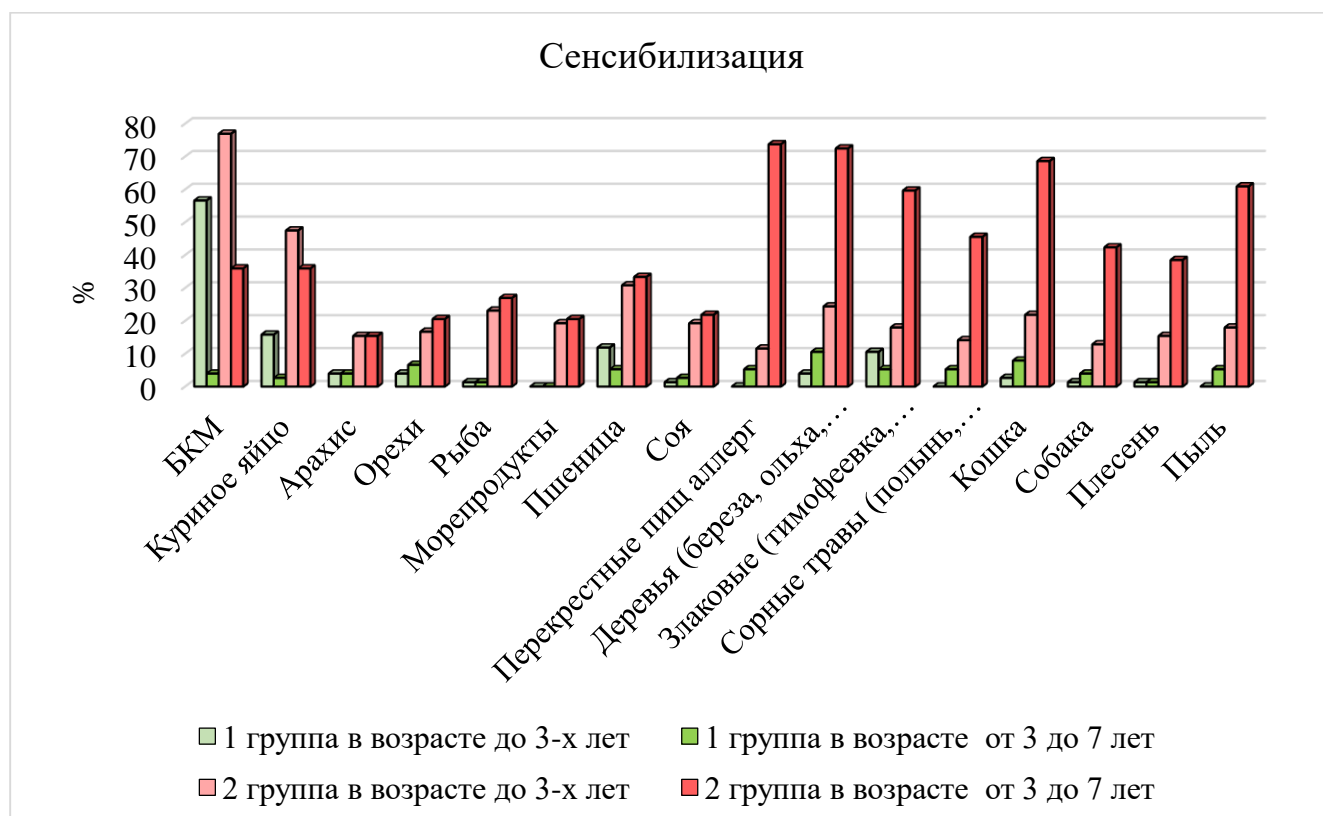


Рисунок 3.14 – Характер сенсibilизации у пациентов в зависимости от степени тяжести атопического дерматита и возраста

В возрасте от 3-х до 7 лет у пациентов с легким течением АтД чаще всего не было выявлена сенсibilизации ни к одному из изучаемых аллергенов (76,3% случаев), реже (в 21,1% случаев) встречалась сенсibilизация к пищевым аллергенам, а именно на арахис (8,6% случаев), и еще реже к пыльцевым аллергенам (9,2%), преимущественно с реакцией на пыльцу деревьев (6,6%): березы, ольхи, орешника, дуба. В данном возрастном промежутке пациенты второй исследовательской группы показывали высокую частоту сенсibilизации к аллергенам окружающей среды: пыльцевым (84%), эпидермальным (69,2%) и бытовым (60,9%), в группах которых самые частые аллергены – пыльца деревьев (72,4%), эпителий кошки (68,6%) и клещи домашней пыли (60,9%).[21].

Таблица 3.13 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию сенсibilизации к аллергенам в возрасте до 3-х лет и в возрасте от 3 до 7 лет

Сенсibilизация к аллергенам		Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
		N=152	%	N=156	%	
Не выявлено сенсibilизации		116	76,3	32	20,5	<0,0001
Пищевые аллергены		32	21,05	98	62,82	<0,0001
БКМ (молоко)	До 3-х лет	86	76,92	120	76,92	0,0001
	От 3 до 7 лет	6	35,90	56	35,90	<0,0001
Куриное яйцо	До 3-х лет	24	47,44	74	47,44	<0,0001
	От 3 до 7 лет	4	35,90	56	35,90	<0,0001
Арахис	До 3-х лет	6	15,38	24	15,38	0,0007
	От 3 до 7 лет	6	15,38	24	15,38	0,0007
Орехи	До 3-х лет	6	16,67	26	16,67	0,0003
	От 3 до 7 лет	10	20,51	32	20,51	0,0004
Рыба	До 3-х лет	2	23,08	36	23,08	<0,0001
	От 3 до 7 лет	2	26,92	42	26,92	<0,0001
Морепродукты	До 3-х лет	0	19,23	30	19,23	<0,0001
	От 3 до 7 лет	0	20,51	32	20,51	<0,0001
Пшеница	До 3-х лет	18	30,77	48	30,77	<0,0001
	От 3 до 7 лет	8	33,33	52	33,33	<0,0001
Соя	До 3-х лет	2	19,23	30	19,23	<0,0001
	От 3 до 7 лет	4	21,79	34	21,79	<0,0001

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

Продолжение Таблицы 3.13

Пыльцевые аллергены		22	14,47	22	131	83,97
Деревья	До 3-х лет	6	3,95	38	24,36	<0,0001
	От 3 до 7 лет	16	10,53	113	72,44	<0,0001
Злаковые	До 3-х лет	2	1,32	28	17,95	<0,0001
	От 3 до 7 лет	8	5,26	93	59,62	<0,0001
Сорные травы	До 3-х лет	0	0,00	22	14,10	<0,0001
	От 3 до 7 лет	8	5,26	71	45,51	<0,0001
Эпидермальные аллергены		14	9,21	14	108	69,23
Кошка	До 3-х лет	4	2,63	34	21,79	<0,0001
	От 3 до 7 лет	12	7,89	107	68,59	<0,0001
Собака	До 3-х лет	2	1,32	20	12,82	<0,0001
	От 3 до 7 лет	6	3,95	66	42,31	<0,0001
Бытовые аллергены		8	5,26	8	95	60,90
Домашняя пыль	До 3-х лет	0	0,00	28	17,95	<0,0001
	От 3 до 7 лет	8	5,26	95	60,90	<0,0001
Плесневелые аллергены		2	1,32	2	60	38,46
Смесь плесневелых грибов	До 3-х лет	2	1,32	24	15,38	<0,0001
	От 3 до 7 лет	2	1,32	60	38,46	<0,0001

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$ 

### 3.4. Заключение

Таким образом, среди факторов риска развития АтД в проводимом исследовании продемонстрировали влияние на тяжесть течения заболевания следующие критерии: женский пол, отягощенная наследственность по обоим родителям, воздействие табачного дыма и проживание в сырых помещениях и/или проживание с пушистыми домашними животными. Среди исследуемых прогностических факторов достоверно чаще в группе с тяжелым течением АтД встречались сопутствующие аллергические заболевания, длительный и ранний дебют заболевания, тяжелое течение АтД в возрастном промежутке от 3-х до 7 лет, гиперлинеарность ладоней и подошв, вторичное инфицирование, поливалентная сенсibilизация.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

### 4.1. Определение ключевых предикторов и оценка их риска на развитие тяжелого течения атопического дерматита

Для оценки диагностической точности целевого показателя («Тяжелое течение АтД») была произведена оценка абсолютных и относительных рисков с расчетом значимости каждого фактора с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и таким образом были отобраны ключевые факторы развития рисков событий.

Результаты анализа представлены в Таблице 4.1. В условиях проводимого исследования относительный риск – это отношение риска развития тяжелого течения АтД у лиц, имеющих изучаемый предиктор, по отношению к группе пациентов, не имеющих его. Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами. Относительный риск  $<1$  значит, что в экспериментальной группе событие встречается реже чем в контрольной. Относительный риск  $>1$  значит, что в экспериментальной группе событие наблюдается чаще чем в контрольной.

Наиболее высокое значение относительного риска оказалось для параметра «Тяжесть клинического течения в 7 лет по IGA» и равно 30,5. Это значит, что риск развития тяжелого течения в подростковом возрасте в 30,5 раз выше у пациентов со значением IGA в возрасте 7 лет 3 или 4, чем у тех, у кого течение АтД в 7 лет характеризуется более легким течением. Среди всех исследуемых характеристик в ходе статистической обработки были отнесены к факторам риска развития тяжелой персистирующей формы АтД: возраст манифестации заболевания ранее 5 месяца жизни (83,7%), гиперлинеарность ладоней и подошв (75,4%), наличие поливалентной сенсibilизации (86,1%), коморбидных атопических заболеваний (68,9%) и течение АтД в возрасте 3-х (69,4%) и 7 лет (88,4%) по шкале IGA  $\geq 3,0$  баллов.

Таблица 4.1 – Оценка абсолютных и относительных рисков развития тяжелого течения АтД по ключевым характеристикам

Предиктор	Группа «Тяжелое течение»		Среди всех пациентов: Нет / Есть	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р (df=1)
	Нет	Есть			
Тяжесть клинического течения в 7 лет по IGA $\geq 3,0$	4 (2,9%)	152 (88,4%)	136 / 172	30,05 (11,42; 79,02)	<0,0001*
Тяжесть клинического течения в 3 года по IGA $\geq 3,0$	6 (6,5%)	150 (69,4%)	92 / 216	10,65 (4,89; 23,20)	<0,0001*
Коморбидность по аллергическим заболеваниям (Есть)	14 (13,7%)	142 (68,9%)	102 / 206	5,02 (3,06; 8,24)	<0,0001*
Поливалентная сенсibilизация (Есть)	32 (19,5%)	124 (86,1%)	164 / 144	4,41 (3,21; 6,06)	<0,0001*
Возраст манифестации, месяцев < 5,0	74 (35,2%)	82 (83,7%)	210 / 98	2,37 (1,94; 2,91)	<0,0001*
Гиперлинеарность ладоней (Есть)	70 (36,1%)	86 (75,4%)	194 / 114	2,09 (1,69; 2,59)	<0,0001*

\*достоверность различий при  $p \leq 0,05$

#### 4.2. Дерево решений для прогнозирования тяжелого течения атопического дерматита

Одной из задач исследования являлось построение прогностических моделей, определяющих риск развития тяжелого течения АтД. Одной из таких моделей может служить дерево классификации. Дерево решений – это метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных. В данном случае этот метод удобен для наших целей, так как позволяет последовательно изучать эффект влияния отдельных переменных, а также дает

возможность выполнять одномерное ветвление для анализа вклада отдельных переменных и работать с предикторными переменными различных типов.

Для показателя «тяжелое течение АтД» смоделировано дерево решений. В данную прогностическую модель были включены выявленные ранее факторы риска (Рисунок 4.1). Предложенная модель получилась удачной (Таблица 4.2): AuROC=0.95, эффективность=90 %, что значит, что более 90 % всех случаев идентифицированы верно.

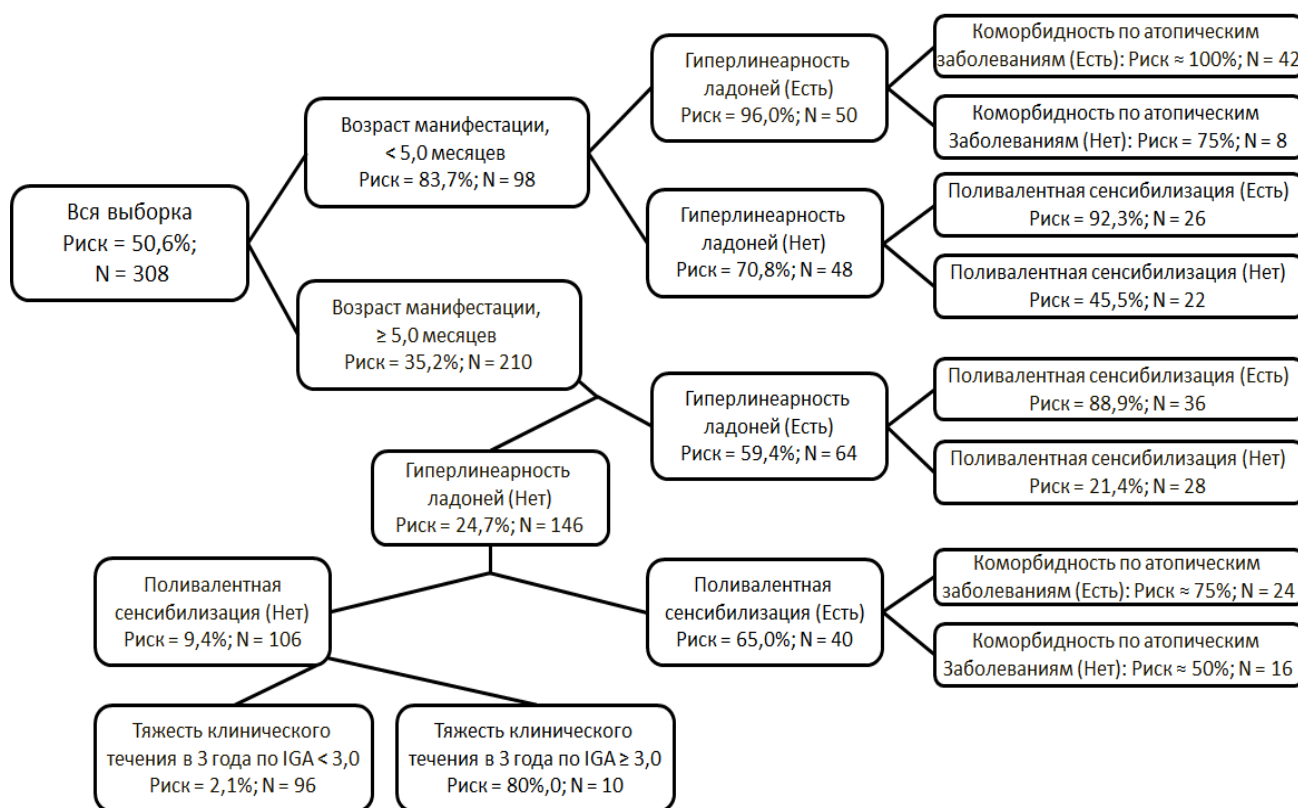


Рисунок 4.1 – Дерево решений для прогнозирования тяжелого течения АтД

Таблица 4.2 – Показатели адекватности модели

AuROC	0,95
Чувствительность	83,3%
Специфичность	94,4%
Эффективность	88,9%

В ходе статистического анализа было выделено 10 групп пациентов с разной степенью риска развития персистирующего тяжелого течения АтД. При этом в дерево решений были отобраны следующие критерии: возраст



манифестации, наличие гиперлинеарности ладоней, поливалентной сенсбилизации, коморбидных атопических заболеваний и тяжесть течения в возрасте 3-х лет. Последний признак дает ограничение по возрасту в применении данного метода. В итоге получилось 10 групп с различной степенью риска развития тяжелого течения АД. Риск, приближенный к 100%, оказался в группе пациентов со следующими характеристиками: с дебютом заболевания в возрасте до 5 месяца жизни, гиперлинеарностью ладоней и коморбидными атопическими заболеваниями.

### 4.3. Регрессионный анализ

Множественный регрессионный анализ позволяет одновременно оценить вклад изучаемых признаков, что является недочетом предыдущего проведенного корреляционного анализа. Предикторными переменными должны служить количественные показатели. Отбор факторов для модели выполнялся методом исключения по методу Вальда, по результатам которого в регрессионный анализ вошли следующие переменные: «поливалентная сенсбилизация», «гиперлинеарность ладоней», «тяжесть течения АД в возрасте 7 лет по шкале IGA» в баллах. Результаты приведены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Характеристики взаимосвязи факторов, вошедших в анализ, с вероятностью развития тяжелого течения

Предиктор	AuROC	Отношение шансов (ДИ95%)	Коэффициент регрессии	Уровень Р
Константа	-	-	-7,346	<0,0001
Поливалентная сенсбилизация	0,884	68,98 (8,01; 594,18)	4,1344	0,0001
Гиперлинеарность ладоней	0,897	5,68 (1,26; 25,53)	1,5549	0,0236
Тяжесть клинического течения в 7 лет по IGA	0,995	15,58 (5,97; 40,63)	2,6874	<0,0001
Качество модели	$r^2=0,995$ ; $F(308)=1074,34$ ; $p<0,0001$			

Результаты анализа (Таблица 4.3) показывают, что коэффициент детерминации  $r^2=0,995$  чрезвычайно высок, что свидетельствует об адекватности модели. Регрессионная модель может быть представлена следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где}$$

$$z = -7,346 + 4,234 * X_{\text{пол.сенсibil.}} + 1,736 * X_{\text{гиперлинеар.}} + 2,746 * X_{\text{IGA в 7 лет}}, \text{ где}$$

$X_{\text{пол.сенсibil.}}$  – наличие поливалентной сенсibilизации (есть – 1 балл, нет – 0 баллов),  $X_{\text{гиперлинеар.}}$  – наличие гиперлинеарности ладоней (есть – 1 балл, нет – 0 баллов),  $X_{\text{IGA в 7 лет}}$  – тяжесть клинического течения в 7 лет по IGA (0, 1, 2, 3 или 4 балла).

Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью ROC-анализа (Рисунок 4.2). Полученная ROC-кривая характеризовалась значением  $AUC=0,995$  (95% ДИ: 0,99-1,00). Значение прогностической функции  $P$  в точке cut-off (точке отсечения) было определено на уровне 0,998. При значениях функции 0,998 и выше прогнозировался высокий риск развития персистирующего тяжелого течения. При значениях ниже 0,9989 – низкий риск. Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции  $P$  составила 97,44%, а специфичность – 98,63%.

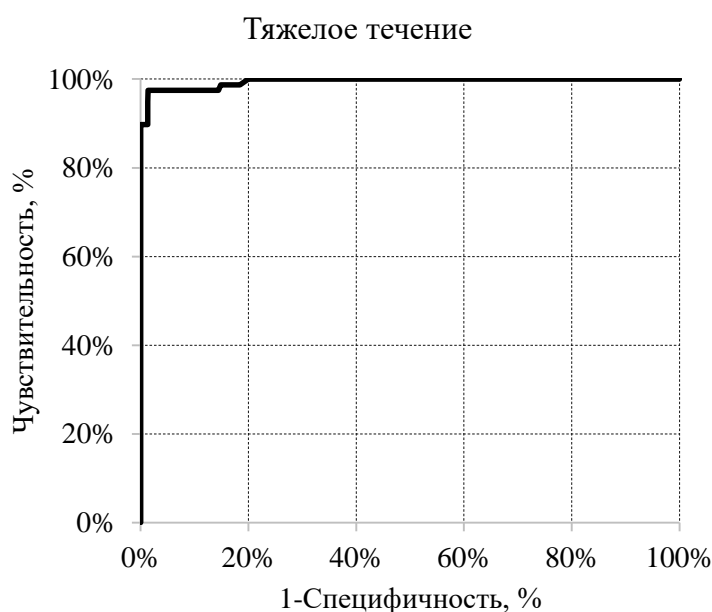


Рисунок 4.2 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тяжелого течения от значений логистической функции  $P$

## ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПЕРСИСТЕНЦИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (руководитель профессор, д.м.н. В.А. Ревякина) было отобрано 27 пациентов (8 мальчиков и 19 девочек в возрасте от 8 до 15 лет, средний возраст  $12,4 \pm 2,4$  лет) со среднетяжелым течением АтД и высоким риском персистенции тяжелого течения АтД по результатам применения прогностических моделей:

- регрессионный анализ: 27 (100%) пациентов имеют высокий риск;
- дерево решений: 8 пациентов имеют риск практически 88,9%, 7 пациентов – 92,3%, 5 – 75%, 4 – 80% , 3 – практически 100% [3].

Данным пациентам была проведена терапия генно-инженерным биологическим препаратом, дупилумабом, строго в соответствии с аннотацией к препарату (Таблица 5.1) совместно с наружными препаратами (эмоленты не менее двух раз в день и тГКС при наличии кожной симптоматики по рекомендации лечащего врача). Состояние пациентов оценивалось до начала терапии (0 неделя), на 13 и 26 неделе с помощью клинических шкал SCORAD, EASI, IGA, а также измерения в сыворотке крови общ. IgE (на 0, 13 и 26 неделе) [3].

Таблица 5.1 – Схема применения препарата дупилумаб при АтД, зарегистрированная в Российской Федерации

Заболевание	Группа пациентов	Дозировки
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед.
	Дети 6–18 лет (массой от 30 до 60 кг <sup>2</sup> )	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
	Дети 6–18 лет (массой от 15 до 30 кг <sup>2</sup> )	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 4 нед.

В течение первых 13 недель терапии все пациенты отметили снижение уровня зуда, уменьшение сухости кожи, интенсивности гиперемии и инфильтрации пораженных участков. На фоне проводимой терапии за 26 недель достигнут хороший контроль заболевания: пациенты не нуждались в экстренной госпитализации в связи с обострениями, отмечалось значительное улучшение состояния, что коррелирует с объективной оценкой клинических проявлений при помощи вышеперечисленных шкал (таблица 7). В ходе лечения установлено, чистая или почти чистая кожа (по шкале IGA — 0 или 1) через 13 недель лечения была отмечена у 7 (25,9%) пациентов и у 26 (96,3%) пациентов к 26-й неделе терапии. Значение SCORAD к концу 13-й недели исследования составляла в среднем  $21,1 \pm 3,5$  балла, к 26 неделе  $13,7 \pm 2,8$  балла (рис. 3). Медиана общ. IgE снизилась за 26 недель с 2173 кЕ/л до 987 кЕ/л. Среди пациентов одна девочка за 26 недель терапии не достигла состояния чистой или почти чистой кожи: по шкале SCORAD до лечения — 51 балл, спустя 26 недель лечения — 26 баллов, по шкале EASI — 24 и 20 баллов, по шкале IGA — 4 и 3 балла соответственно. Таким образом, уже к 13-й неделе терапии у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика с достижением средней степени или легкой степени тяжести заболевания, к 26-й неделе у 26 из 27 пациентов достигнуто состояние чистой или почти чистой кожи. Суммированные результаты исследования представлены в Таблице 5.2 [3].

За весь период лечения не было отмечено нежелательных явлений, которые бы могли привести к отмене препарата. Наиболее частый побочный эффект по международным данным, конъюнктивит, наблюдался у 2 (7,4%) пациентов, характеризовался легким течением и регрессировал в течение 7 дней. В исследуемой выборке не было отмечено явлений герпетических инфекций. Покраснение и отек в месте инъекирования препарата было отмечено среди 10 (37%) пациентов, локальная реакция разрешалась самостоятельно в течение одного часа. Среди субъективных жалоб зафиксирована незначительная болезненность в месте введения дупилумаба [3].

Таблица 5.2 – Изменение показателей у пациентов с тяжелым АтД на фоне лечения препаратом дупилумаб на 13-й и 26-й неделях [3]

Показатель		0 недель	13 недель	26 недель
Медиана общ. IgE, кЕ/л, [Q1;Q3]		2173, [472,5;4513,5]	1467, [259;2768]	987, [151,8;2273,5]
Среднее значение SCORAD, баллы		49,8 ± 3,5	21,1 ± 3,5	13,7 ± 2,8
Среднее значение EASI, баллы		24,2 ± 2,5	12,5 ± 4,1	5,3 ± 3,3
IGA (абс./%)	0 баллов	0/0	0/0	5/18,5
	1 балл	0/0	7/25,9	21/77,8
	2 балла	0/0	13/48,1	0/0
	3 балла	4/14,8	6/22,2	1/3,7
	4 балла	23/85,2	1/3,7	0/0

### 5.1. Клинические примеры

#### Клинический пример 1

Пациент Г., 2002 года рождения в плановом порядке по рекомендации дерматовенеролога в июне 2020г поступает в 1-педиатрическое отделение ДГКБ им. З.А.Башляевой с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд, затрудненное дыхание 1-2 раза в сутки. Направительный диагноз: Бронхиальная астма, тяжелой степени тяжести, постприступный период. Атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, вторичное инфицирование, тяжелой степени тяжести.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1 беременности, самостоятельных родов на 40 недели, грудное вскармливание проводилось до 4-х месяцев. Наследственность отягощена: у отца – АтД, у двоюродных братьев и сестер со стороны матери – БА. Впервые высыпания стали беспокоить на 5 месяце жизни в виде распространённых покраснений на коже щек, конечностей и туловища. Мама пациента отмечала мокнутие, уплотнение кожи. Диагностирован АтД, по поводу чего была назначена комплексная терапия: гипоаллергенная диета – без эффекта, наружная терапия (эмоленты, тГКС) – с временным незначительным положительным эффектом. Обострение регрессировало спустя 4

месяца после госпитализации пациента и проведения терапии сГКС. Далее течение заболевания носило упорный распространенный непрерывно-рецидивирующий характер вплоть до момента наблюдения. Со слов пациента количество обострений в год около 8 с периодами ремиссии на более 3х недель. С 10 месяцев жизни у пациента впервые диагностирована пищевая аллергия, с 3х лет – повторные обструктивные бронхиты, с 4,5 лет – эпизоды свистящего затрудненного дыхания, появились приступы затрудненного дыхания в период поллинозиса. Пациенту в возрасте 7 лет выставлен диагноз «БА, легкое течение». В ходе исследований выявлена поливалентная сенсibilизация: пищевая, пылевая, бытовая, на шерсть животных. Получал базисную терапию топическими глюкокортикостероидами ингаляционно и наружно в соответствии с тяжестью состояния. В возрасте от 10 лет до 17 неоднократно наблюдался в стационарных отделениях (аллергологических и педиатрических), с целью дообследования и коррекции терапии. В ноябре 2020 года был также госпитализирован в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой с основным диагнозом: «Герпетическая экзема (Экзема Капоши)», в связи с чем получал противовирусную, антибактериальную, дезинтоксикационную терапию. На фоне генерализованной герпесвирусной инфекции у пациента наблюдалось резкое обострение атопического дерматита с переходом в эритродермическую форму и учащение приступов бронхиальной астмы до 10 раз в неделю. После проведения системной противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами в комбинации с топической терапией, была достигнута ремиссия. Пациенту назначена базисная терапия (будесонид+формотерол 160/4,5 2 р/д, монтелукаст 10мг 1р/д, эмоменты 3-4р\сут, мазь такролимус 0,1% на шею, локтевые сгибы, подколенные ямки), которая приводила к временному положительному эффекту. Пациенту требовалась госпитализация каждые 1-1,5 месяца. Известно, что мальчик до 13 лет жил в сырой квартире на 1 этаже, домашних животных никогда не было, в семье никто не курит.

В очередной раз пациент поступает в отделение с ухудшением состояния по кожной симптоматике и учащением приступов бронхообструкции до 2х раз в день,

купирующихся сальбутамолом. При осмотре обращает на себя внимание сухие свистящие хрипы по всей поверхности легких с обеих сторон, дистантные хрипы при форсированном выдохе, при сравнительной перкуссии – коробочный звук над всей поверхностью легких. Патологический кожный процесс носит распространенный воспалительный симметричный характер. Локализован на коже лица, шеи, верхних и нижних конечностей. Представлен множественными эритематозно-сквамозными очагами неправильной формы с четкими границами, папулами с геморрагическими корочками, линейными эксфолиациями. В области локтевых сгибов, подколенных ямок, голеностопных суставов лихенификации. Высыпания сопровождаются выраженным зудом. Также отмечаются дополнительные складки нижних век (симптом Денни – Моргана), гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Кожа вне высыпаний – сухая, тургор снижен, наблюдается дисхромия. При проведении исследования, ФВД с лекарственной пробой (сальбутамолом), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) увеличился на 21% по сравнению с исходным показателем. Отклонения в анализах крови продемонстрированы в Таблице 5.3.

Учитывая тяжесть заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение на фоне адекватной терапии, сочетание атопического дерматита и бронхиальной астмой консилиумом врачей из педиатра, аллерголога, дерматовенеролога было принято решение о назначении таргетной терапии препаратом дупилумаб: инъекционная доза 400мг подкожно с последующим введением по 200мг подкожно каждые 2 недели. Состояние после введения препарата – стабильное, отмечалась незначительная болезненность в месте инъекции, которая разрешилась в течение суток. Также продолжена терапия ингаляционным препаратом будесонид+формотерол 160/4,5 2 р/д, эмолентами, а также топическими комбинированными глюкокортикостероидами в места высыпаний с последующим заменой на топические ингибиторы кальциневрина.

Таблица 5.3 – Отклонения в результатах анализов крови у пациента Г в июне 2021 года

Показатель	Результат	Референсные значения
Эозинофилы	0.7*10 <sup>9</sup> /л	0,02-0,3*10 <sup>9</sup> /л
Общ IgE	15132 кЕ/л	0-100 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (яичный белок, молоко, треска, пшеничная мука, арахис, соевые бобы)	1,69 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (апельсин, банан, яблоко, персик)	3,15 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (свинина, куриное мясо, говядина, баранина)	12 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель аллергенов животных (гусь (перо) + курица (перо) + утка (перо) + индюк (перо) )	3,57 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (треска, тунец, креветки, лосось, мидии)	35,3 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (арахис, миндаль, фундук, кокос, бразильский орех)	3,32 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель клещевых аллергенов (клещ дерматофаг перинный + клещ дерматофаг мучной + dermatophagoides microceras + epidoglyphus destructus + tyrophagus utrescentiae + glycyphagus domesticus + euroglyphus maynei + blomia tropicalis)	7,32 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
ингаляционная панель (timoфеевка, береза, маслина евр, постеница, кошка эпит, собака перхоть, клещ птерониссимус, полынь, плесневый гриб, кладоспориум, таракан)	6,54 кЕ/л	<0,35 кЕ/л

Под нашим контролем пациент находился до сентября 2021 года (до наступления 18 лет). За время терапии отмечалась выраженная положительная динамика, как со стороны клинической симптоматики, так и со стороны лабораторных показателей. Приступы бронхообструкции носили единичный характер, преимущественно в первый месяц от начала терапии. Со стороны кожных покровов: разрешились очаги вторичной инфекции и папулезные элементы, уменьшился акцент кожного рисунка и инфильтрация в местах лихенификации. Общий IgE достиг значений 3452 кЕ/л, эозинофилы в общем анализе крови - 0.3\*10<sup>9</sup>/л. Самочувствие пациента удовлетворительное, активных



жалоб не предъявляет. На данный момент пациент находится под контролем врача-дерматовенеролога по месту прикрепления во взрослой поликлинике, терапия дупилумабом продолжается.

Заключение по клиническому случаю: в данном клиническом случае можно отметить следующие факторы риска персистенции тяжелого атопического дерматита: ранняя и длительная манифестация тяжелого течения, тяжелое течение в возрасте 3 и 7 лет, наличие сопутствующей плохо контролируемой бронхиальной астмы, поливалентная сенсibilизация, гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Исходя из построенного прогностического древа риск развития тяжелого течения у данного пациента в подростковом возрасте составлял  $\approx 100\%$ , что подтверждает и расчеты с применением формулы логистической регрессии:  $P=0,999$  (высокий риск развития тяжелого АД)

#### Клинический пример 2

Пациентка Б., 2013 года рождения, поступает в плановом порядке по рекомендации врача-дерматовенеролога в декабре 2021 года в отделение аллергологии и диетотерапии Клиники ФБГУН ФИЦ Питания и биотехнологий с жалобами на распространенные высыпания, выраженный зуд, нарушение сна. Направительный диагноз: Распространенный атопический дерматит, пруригинозная форма, среднетяжелое непрерывно-рецидивирующее течение, стадия обострения.

Из семейного анамнеза известно, что наследственность отягощена по материнской и отцовской линии: у родной тети по линии отца – АД до 6 лет, у отца – аллергический риноконъюнктивит, у дяди по линии мамы – бронхиальная астма. Девочка проживает в квартире на 10 этаже, плесени в доме не отмечают, воздух в доме сухой, животных дома нет, папа курит 1 пачку сигарет в день.

Из анамнеза жизни: ребенок родился от 2 беременности, самостоятельных родов на 41 недели. Вес при рождении 2,65 кг, рост 50 см. Грудное вскармливание производилось до 6 месяца жизни. На 4 месяце родители стали отмечать появление высыпаний на коже щек, локтевых сгибов, подколенных ямок,

сопровождающиеся мокнутием, образованием корок, выраженным зудом. Врачом педиатром по месту жительства выставлен диагноз «АтД, средней степени тяжести» и рекомендовано маме пациентки соблюдение строгой гипоаллергенной диеты с исключением молочных продуктов, яйца, гистаминолибераторов в течение 1 месяца, а также назначена наружная терапия для ребенка (тГКС, эмоленты). Терапия сопровождалась незначительным нестойким улучшением, в связи с чем было принято решение о переводе ребенка на безмолочную смесь на 5 месяце жизни. На искусственном вскармливании и активной топической терапии эмолентами, тГКС с последующим переходом на ТИК была достигнута ремиссия к 7,5 месяцу жизни. Однако через 1 месяц родители вновь отметили обострение АтД. При обследовании была выявлена сенсibilизация к белку коровьего молока, яйцу, глютену. Со слов родителей далее течение АтД дерматита носило непрерывно-рецидивирующий характер до настоящего времени. Однако характер высыпаний менялся со временем: до 3х лет наблюдались ярко-красные очаги с мокнутием на коже головы, туловища, конечностей с признаками вторичного инфицирования; в возрасте от 3 до 5 лет высыпания стали больше беспокоить конечности и в меньшей степени туловище, очаги при этом приобрели более инфильтрированный характер с выраженным кожным рисунком на поверхности, стали появляться трещины; после 5 лет высыпания трансформировались, вновь распространились с поражением конечностей и туловища в виде сильно зудящих плотных узелков, которые ребенок расчесывал до образования глубоких эрозий, заживающих с образованием рубцов. Количество обострений в год до 7 с длительностью межрецидивного промежутка до 1 месяца. Эпизоды обострений связывают с нарушениями диеты, тревогой и осенне-зимним периодом. При выезде в другой регион (республика Дагестан и город Анталья) на срок более 3-х месяцев улучшения в течении заболевания не отмечали. В период обострений неоднократно была госпитализирована по каналу СМП в педиатрические отделения городских больниц, где проводилась системная противовоспалительная терапия инъекционными ГКС, антигистаминными препаратами – с

положительным эффектом, однако состояния полной или неполной ремиссии достигнуть не удавалось. На момент наблюдения девочка на постоянной основе использует эмоленты Зраза в день, тГКС на места свежих высыпаний и ТИК на кожу локтевых сгибов, подколенных ямок.

Пациентка поступает в отделение аллергологии и диетотерапии в состоянии обострения кожных проявлений с целью обследования и подбора комплексной эффективной терапии.

При физикальном осмотре не выявлено патологий со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, выделительной, костной системы, неврологический статус – без особенностей. Обращает на себя внимание распространенный патологический кожный процесс, носящий воспалительный симметричный характер и локализованный на коже верхних и нижних конечностей. Высыпания представлены бледно-розовыми эритематозно-сквамозными очагами с нечеткими границами на фоне лихенификаций на коже подколенных ямок и локтевых сгибах, на коже разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей – множественными полушаровидными плотными папулами с геморрагическими корочками на поверхности, эскориациями, а также круглыми депигментированными атрофическими рубчиками с венчиком гиперпигментации. Кожный процесс сопровождается выраженным (биопсирующим) зудом. Отмечаются дополнительные складки нижних век (положительный симптом Денни-Моргана), блестящие ногти кистей со сточенными краями (положительный симптом «полированных ногтей»), гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Кожа вне высыпаний – сухая, тургор снижен.

При проведении инструментальных методов исследований (ЭКГ, ФВД, УЗИ ОБП) отклонений не выявлено. При проведении лабораторных методов (ОАК, б/х крови, исследование общ. и спец. IgE) исследований выявлены следующие отклонения в анализах крови, продемонстрированные в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Отклонения в результатах анализов крови у пациентки Б в декабре 2021 года

Показатель сыворотки крови	Результат	Референсные значения
Общ IgE	2 909 кЕ/л	0-90 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (яичный белок, молоко, треска, пшеничная мука, арахис, соевые бобы)	3,85 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (апельсин, банан, яблоко, персик)	0,14 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (свинина, куриное мясо, говядина, баранина)	0,26 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель аллергенов животных (гусь (перо) + курица (перо) + утка (перо) + индюк (перо) )	0,1 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (треска, тунец, креветки, лосось, мидии)	0,28 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель пищевых аллергенов (арахис, миндаль, фундук, кокос, бразильский орех)	0,16 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
Панель клещевых аллергенов (клещ дерматофаг перинный + клещ дерматофаг мучной + <i>dermatophagoides microceras</i> + <i>epidoglyphus destructus</i> + <i>tyrophagus utrescentiae</i> + <i>glycyphagus domesticus</i> + <i>euroglyphus maynei</i> + <i>blomia tropicalis</i> )	5,44 кЕ/л	<0,35 кЕ/л
ингаляционная панель (timoфеевка, береза, маслина евр, постеница, кошка эпит, собака перхоть, клещ птерониссимус, полынь, плесневый гриб, кладоспориум, таракан)	0,31 кЕ/л	<0,35 кЕ/л

Учитывая тяжесть заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение на фоне адекватной терапии, пруригинозные элементы атопического дерматита в раннем возрасте консилиумом врачей из педиатра, аллерголога, дерматовенеролога было принято решение о назначении таргетной терапии препаратом дупилумаб: инъекционная доза 600мг подкожно с последующим введением по 300мг подкожно каждые 4 недели. Состояние после введения препарата – стабильное, отмечалась незначительная болезненность в месте инъекции, которая разрешилась в течение суток. Также продолжена терапия наружными препаратами: эмолентами, а также топическими комбинированными

глюкокортикостероидами в места высыпаний с последующим заменой на топические ингибиторы кальциневрина.

На фоне лечения к 6 месяцу терапии отмечалась достижение клинической ремиссии с регрессом всех высыпаний. Общий IgE достиг значений 587 кЕ/л. На данный момент терапия дупилумабом продолжается.

Заключение по клиническому случаю: в данном клиническом случае можно отметить следующие факторы риска развития персистирующего тяжелого атопического дерматита: ранняя и длительная манифестация тяжелого течения, тяжелое течение в возрасте 3 и 7 лет, поливалентная сенсibilизация, гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. Исходя из построенного прогностического древа риск развития тяжелого течения у данного пациента в подростковом возрасте составлял 75 %, что подтверждает и расчеты с применением формулы логистической регрессии:  $P=0,999$  (высокий риск развития тяжелого АтД).

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АтД – заболевание со сложной гетерогенной этиологией, в основе которой лежит наследственная предрасположенность к несостоятельности кожного барьера и дисфункции иммунного ответа, при этом объем реализации генетических программ зависит от влияния эпигенетических факторов, т е факторов окружающей среды. Такая многофакторность этиопатогенеза заболевания закладывает множество вариантов развития патологического процесса, многообразие клинических проявлений, возможность присоединения коморбидных состояний, а также определяет ограниченность в понимании способов прогнозирования течения заболевания. Решение данной проблемы дало бы возможность определять пациентов в группы риска, разрабатывать графики диспансерного наблюдения и значительно упрощало бы вопрос выбора терапевтического подхода. На протяжении последних десятилетий ученые многих стран проводят исследования по выделению фенотипов АтД, т е по разделению пациентов на группы, для которых характерен один и тот же вариант течения изучаемого процесса с целью определения в каждой группе общих признаков, предвосхищающих динамику заболевания. Однако, по результатам данных исследований ученые до сих пор не пришли к единому мнению о том, какие особенности пациента, условий его жизни и течения заболевания имеют прогностическую ценность в отношении риска развития тяжелых непрерывно-рецидивирующих форм АтД. Данный вопрос является основной целью представленной исследовательской работы, при этом условием работы служило использование тех диагностических инструментов, которые доступны и часто применимы в практике каждого врача, а именно сбор анамнестических данных, осмотр пациента и исследование сыворотки крови на наличие сенсibilизации к различным белкам. В исследовании приняло участие 308 детей в возрасте от 8 до 18 лет с диагностированным АтД легкого течения или ремиссией, а также пациенты с тяжелым течением АтД. Средняя степень тяжести и среднетяжелое было критерием исключения в исследовании с целью выделения наиболее

показательных предикторов и определения их значимости в отношении наихудших вариантов течения заболевания. Сравнение изучаемых групп пациентов с пациентами со средней степенью тяжести и среднетяжелым течением является целью будущих исследований, в основе которых будут лежать результаты и выводы настоящего.

Результаты проведенного исследования сопоставимы с результатами зарубежных коллег, что подтверждает правильное направление в выборе критериев отбора пациентов, сравнительных методах и самих характеристик, по которым происходил анализ данных.

В ходе проведения исследования по определению риска развития злокачественных новообразований в результате длительного применения топического пимекролимуса (Pediatric Eczema Elective Registry (PEER)) в США с участием 8015 детей было отмечено, что женский пол является одним из предикторов длительной персистенции АтД. Данные нашли подтверждение и в ходе мета-анализа по изучению длительно протекающего АтД, куда вошли результаты 45 исследований [99,113]. В нашем исследовании также в 1 группе с легким течением и ремиссией АтД достоверно больше мальчиков, когда как во 2 группе с тяжелым непрерывно-рецидивирующим АтД больше девочек. Подверженность женщин более длительному и тяжелому течению АтД обусловлена влиянию половых гормонов: эстрогены и прогестерон подавляют активность Th1 и Th17 – клеток и усиливают активность Th2-клеток, что с одной стороны обуславливает невосприимчивость иммунитета женщины к аллогенному плоду во время беременности, а с другой стороны поддерживает Т2-воспаление, являющегося основой воспалительной реакцией при АтД; эстроген также действует на тучные клетки и индуцирует IgE-опосредованную дегрануляцию ; эстрадиол и прогестерон напрямую и косвенно индуцируют секрецию цитокинов, связанных с Th2, – ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31 и ИЛ-33, которые связывают соответствующие рецепторы на сенсорных нейронах С-типа и вызывают ощущение зуда; прогестерон также усиливает проницаемость кожного барьера. Таким образом, клинический опыт и патогенетическая обоснованность

подтверждает тот факт, что после полового созревания риск персистенции АтД у женщин значительно выше, чем у мужчин [87].

Наличие отягощённой наследственности по atopическим заболеваниям среди родственников первой линии (родители, сибсы), как известно, повышает риск развития АтД у ребенка. Однако, нет достоверных данных, что наличие семейного анамнеза атопии прогнозирует длительное и тяжелое течение АтД. Так, в исследовании. L. Paternoster и соавт. были выделены 2 группы пациентов: 1-я – с ранним началом и персистирующим тяжелым течением; 2-я – с ранним началом и поздним наступлением длительной ремиссии (в возрасте после 3 лет). У пациентов обеих групп наблюдалась высокая прямая корреляция с семейным анамнезом, не смотря на совершенно разные прогнозы [79]. К тому же, как прокомментировано в статье Краутенбахера и его соавт., семейный анамнез может отражать не только классическое наследование, но и общую среду, включая эпигенетические механизмы [36]. В нашем исследовании в обеих группах наблюдения отмечался высокий процент пациентов с отягощенной наследственностью (68,42% в 1 группе и 88,46% во 2-ой), однако достоверная разница была выявлена только в отношении наследования по обоим линиям родства, материнской и отцовской одновременно, которое значительно чаще наблюдалось у пациентов с тяжелым течением АтД. Схожие результаты были продемонстрированы в европейском исследовании (Protection Against Allergy Study in Rural Environments, PASTURE) с участием 1038 детей. По их данным дети, у которых оба родителя страдали аллергическими заболеваниями, в 5 раз чаще были подвержены раннему дебюту АтД с последующим персистирующим течением [114].

Одним из наиболее обсуждаемых возможных предикторов заболевания принято считать возраст начала заболевания [112]. Полученные на сегодняшний день данные противоречивы, что дает основание к пристальному вниманию состояния пациента с ранним дебютом, поскольку по всей видимости изолировано только возраст дебюта заболевания не может прогнозировать характер течения АтД в будущем. Так, например, в ретроспективном исследовании, проведенном в



Дании, с участием 1343 ребенка с АтД в возрасте  $8,9 \pm 4,5$  года было выделено 4 группы пациентов: 1 группа со стойкой ремиссией на момент наблюдения, 2 группа с легким течением АтД, 3 – со средней степенью тяжести и 4 – с тяжелым. В 4 группе у 62% пациентов отмечался дебют в возрасте от 0 до 6 месяцев, однако в других группах также число пациентов с ранним началом было достаточно большим и достоверно не различалось: в 1 группе – 39,6%, во 2 – 52,9%, в 3 – 56,9% [55]. В то же время в другом исследовании, проведенным Lauffer F и соавт., отмечалась достоверная корреляция между тяжелым течением АтД в возрасте 7 лет и ранним началом заболевания: средний возраст дебюта заболевания в данной группе пациентов составлял 3,5 месяцев, когда в группе со средней степенью тяжести в 7 лет – 8 месяцев, в группе с легким течением – 9,3 месяцев [117]. Приведенные данные коррелируют с результатами нашего исследования: в группе пациентов с тяжелым течением АтД средний возраст начала заболевания составил  $4,9 \pm 4,82$  месяца жизни против  $8,14 \pm 6,23$  месяцев в группе с легким течением или ремиссией на момент наблюдения.

В исследованиях, посвященных преимущественно длительности персистенции АтД, ранний дебют заболевания также связывают с высоким риском развития бронхиальной астмы. Так, в вышеупомянутой работе PASTURE распространенность АтД среди всех детей с ранним дебютом, т.е. среди детей с последующей ремиссией и последующей персистенцией, была достаточно высокой. В частности, для группы с ранним дебютом и последующей персистенцией показатель составил 17,5% по сравнению с 7,5% пациентов в группе с поздним началом и ремиссией заболевания [114]. В большом проспективном когортном исследовании, включившем 16 147 детей в возрасте 4 лет и 11 080 в возрасте 8 лет из проекта «Механизмы развития аллергии» (Mechanisms of the Development of ALLergy, MeDALL), было выявлена следующая взаимосвязь: раннее начало АтД является риском длительной персистенции АтД и присоединений коморбидных заболеваний (БА и АР) [52]. Наконец, в многоцентровом исследовании аллергии (Multicenter Allergy Study, MAS) наличие экземы в возрасте до 3 лет было одним из независимых предикторов

аллергического ринита в возрасте до 20 лет [118]. В нашем исследовании не стояло задачи о выявлении корреляции между ранним дебютом заболевания и риском развития коморбидных состояний, однако, безусловно этот вопрос требует детального изучения в будущих работах.

Оценка клинических проявлений (площадь и интенсивность поражения, наличие зуда, нарушение сна) для практикующего врача является наиболее простым и применимым способом, позволяющим оценить тяжесть заболевания в момент наблюдения. Для этого во всем мире используют индекс SCORAD, EASY и/или IGA [16]. К сожалению, большинство когортных исследований либо не отмечают показатели тяжести заболевания в его дебюте, либо включают недостаточное количество пациентов с тяжелым течением АТД, поэтому результаты исследования могут быть необъективны [103]. Однако, исследования, в которых в момент начала заболевания оценивалась клиническая картина с помощью шкал, показывают четкую связь между тяжестью и персистенцией АТД в будущем, демонстрируя необходимость проведения проспективных исследований у пациентов с тяжелым течением заболевания. Так, например, в исследовании MAS наиболее сильную корреляцию с риском тяжелого течения АТД в старшем возрасте продемонстрировало наличие распространенных высыпаний в дебюте заболеваний у пациентов с ранним началом [148]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в американском исследовании PEER, а также европейском, PASTURE, и датской работе [55,114,134]. В отличие от взрослых пациентов, у которых поражение головы и шеи ассоциировано с тяжелым течением АТД, у детей младшего возраста данная связь наиболее четко прослеживается при вовлечении в патологический процесс кожи сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Есть мнение, что ориентироваться на клинические проявления в прогнозировании течения заболевания у детей объективнее не в младенчестве, а в возрасте 3 лет. Данное утверждение коррелирует с результатами нашей работ [16, 97]. Учитывая тот факт, что проведенное исследование является ретроспективным, состояние кожи на момент дебюта заболевания, в возрасте 3-х и 7 лет специалисты не оценивали

клинических проявлений по вышеупомянутым шкалам, а только описывали локальный статус и фиксировали тяжесть течения, было принято решение оценивать состояние на основании заключений врачей и фотографий пациента на разных возрастных промежутках по индексу IGA, состоящем только из объективных критериев и имеющего наименьший разброс по значениям. По результатам, в момент манифестации тяжелое течение чаще отмечалось среди пациентов 2 группы наблюдения, легкое течение - среди пациентов 1 группы, однако с одинаковой частотой пациенты 1 и 2 группы дебютировали со среднетяжелого течения. Это значит, что на сегодняшний день на основании проведенного исследования, мы не можем прогнозировать тяжесть течения АтД, опираясь только на тяжесть клинической картины в дебюте заболевания. Однако оценка клинической картины в динамике имеет большую прогностическую ценность, в связи с чем удалось выявить следующую закономерность: чем старше ребенок, тем выше соответствие по тяжести течения заболевания в возрасте после 8 лет.

Отдельным вопросом изучения предикторов тяжелого течения АтД является определение у пациента наличие мутации гена белка филлагрина, структурного белка рогового слоя. По различным статистическим данным мутация выявляется у 10-40% пациентов с АтД [38,90]. Однако, среди больных среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД число пациентов с мутацией гена белка ФЛГ достигает 50%, что свидетельствует о необходимости выявлении таких пациентов еще в младенчестве и раннем детстве [84,127]. На сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают широкий спектр мутаций ФЛГ в различных этнических группах: выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций ФЛГ, что значительно усложняет лабораторную диагностику как с технической и финансовой точки зрения, так и со стороны статического анализа полученных данных при неполном анализе всех возможных мутаций [33]. В исследовании Nogimukai и соавт. был предложен альтернативный метод обнаружения барьерной дисфункции у младенцев: в результате была выявлена корреляция между высокой транэпидермальной потерей воды (ТЭПВ),

измеренной методом корнеометрии, и риском развития АтД. В исследовании данный показатель был повышенным у детей с нулевыми мутациями ФЛГ даже без клинических проявлений [158]. К сожалению, на данный момент и этот метод не применяется в рутинной практике, в связи с чем в нашем исследовании, целью которого является использование доступных методов диагностики, оценивалась только одна характеристика, имеющая отношение к состоянию барьерной функции кожи, - наличие у пациентов такого клинического признака, как гиперлинеарность ладоней и подошв, косвенно свидетельствующей о наличии нулевой мутации гена ФЛГ, и его корреляции с тяжелым течением АтД [5]. Сравнительный анализ показал достоверные различия: среди детей с тяжелым течением АтД значительно чаще встречается изучаемый признак, чем среди пациентов с легким течением или ремиссией.

Выработка IgE-антител является динамичным процессом на протяжении всей жизни, в связи с чем важен и одновременно сложен вопрос изучения взаимосвязи между сенсibilизацией и риском развития тяжелых непрерывно-рецидивирующих форм АтД, а также сопутствующих аллергических заболеваний верхних дыхательных путей [49]. Проспективное исследование MeDALL, наблюдая за 16147 4-летних детей и 11080 8-летних детей, пришли к выводу, что поливалентная сенсibilизация совместно или изолировано от коморбидных atopических заболеваний, является предиктором тяжелого и стойкого течения АтД, а также сопровождается высокими значениями общего и специфических IgE. [103]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в немецком и французском исследованиях [48,61]. В проведенном исследовании также наблюдается стойкая тенденция к поливалентной сенсibilизации в группе с тяжелым течением АтД в отличие от контрольной группы. Наибольший интерес вызвала оценка времени дебюта сенсibilизации к различным аллергенам. В частности, в возрасте до 3-х лет наиболее часто встречается повышение спец. IgE к БКМ, яйцу и пшенице, при этом после 3-х лет данный показатель снижается для данных белков, особенно в отношении БКМ. Механизмы развития оральной толерантности на данный момент остаются до сих пор не изученным. Принято

считать, что ключевую роль в этом процессе занимают дендритные клетки (ДК) слизистой оболочки кишечника: миелоидные ДК (CD11c+CD11b+) и плазмоидные ДК пейеровых бляшек (CD11c+B220+/-). В экспериментальных моделях было показано: ДК формируют связь между врожденной и адаптивной иммунной системой и обеспечивают индукцию регуляторных Т-клеток [13]. Обратная корреляция обнаружилась для остальных оцениваемых аллергенов, пищевых и воздушных.

Данные о развитии пищевой толерантности, приобретенной с возрастом, подтвердили и результаты эффективности применения гипоаллергенной диеты в возрастном промежутке до 3-х лет и в промежутке от 3 до 7 лет. А именно, в возрасте до 3-х лет отмечалась ее эффективность в обеих группах исследования, а в возрасте после 3-х лет была менее эффективна, при этом ее нарушение в возрасте после 3х лет в 1 группе достоверно чаще не приводило к ухудшению кожного процесса, в то время как во второй группе являлось фактором обострения заболевания.

Наличие и возраст дебюта сопутствующих коморбидных заболеваний в нашем исследовании также оценивался как предиктор тяжелых форм АтД. В ходе исследования было установлено, что для пациентов с непрерывно-рецидивирующим тяжелым течением заболевания характерно наличие более 2-х нозологий, одно из которых в большинстве случаев – АР. Наличие только одного коморбидного заболевания, чаще всего БА, наблюдается среди пациентов с положительным прогнозом заболевания. Интересно, что похожие результаты относительно заболеваний были продемонстрированы в датском исследовании, где дети с тяжелым течением АтД чаще страдали АР, при этом наличие БА не коррелировало со степенью тяжести заболевания [55]. В немецком исследовании оба заболевания (и АР, и БА) достоверно чаще встречались среди пациентов с тяжелым прогнозом заболевания, однако распространенность АР была значительно выше распространенности БА в данной группе (92,9% против 42,9%) [117].

Мы также обнаружили, что в группе пациентов с тяжелым течением АтД присутствовали такие провоцирующие факторы, как воздействие табачного дыма, проживание в сыром помещении, присутствие дома незастекленных домашних библиотек или домашних животных.

В исследовании также измерялся уровень хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови среди пациентов, проходивших наблюдение в отделении аллергологии и диетотерапии клинике НИИ Питания и биотехнологий. Проведение данного анализа является дорогостоящим и недоступным методом диагностики, т к не проводится ни на бюджетной основе в государственных лабораториях, ни на коммерческой основе в частных. Данные факторы являлись причиной невозможности проведения его всем пациентам в момент наблюдения и отсутствия ретроспективных данных о его уровне в сыворотке крови больных. Поэтому данный показатель не был оценен в качестве предиктора тяжелого течения заболевания и не была оценена его прогностическая ценность. В зарубежных исследованиях данный хемокин рассматривают в качестве биомаркера наличия АтД, его тяжести, а также в качестве предиктора развития АтД у ребенка на основании измерения его уровня в пуповинной крови при рождении [41]. В нашем исследовании достоверно чаще высокие значения уровня TARC/CCL17 в сыворотке крови встречались в группе с тяжелым течением АтД. Его роль в качестве предиктора тяжелого течения АтД требует проведения проспективного исследования.

На следующем этапе мы оценили прогностическую ценность клинических и лабораторных параметров с целью создания прогностической модели. В уже имеющихся исследованиях по изучению вариантов течения АтД предпринимались попытки по созданию прогностических моделей, однако в большинстве случаев оценивалось либо ограниченное количество данных, либо были предложены модели, учитывающие показатели, не входящие в стандартный перечень исследований, например, уровень цитокинов или наличие мутации гена ФЛГ, а значит не доступные в рутинной практике врача [54,81,119]. Вычисляя отношение шансов для персистенции заболевания, мы продемонстрировали, что

среди изучаемых характеристик в нашей выборке пациентов к факторам риска персистенции тяжелого течения АтД относятся следующие критерии: возраст манифестации заболевания ранее 5 месяца жизни (83,7%), гиперлинеарность ладоней и подошв (75,4%), наличие поливалентной сенсibilизации (86,1%), коморбидных атопических заболеваний (68,9%) и течение АтД в возрасте 3-х (69,4%) и 7 лет (88,4%) по шкале IGA  $\geq 3,0$  баллов. Путем применения логистического анализа были вычислены предикторы персистенции тяжелого АтД (поливалентная сенсibilизация, гиперлинеарность ладоней, тяжесть течения АтД в возрасте 7 лет по шкале IGA) и разработана математическая модель прогнозирования тяжести течения заболевания в будущем. Применяя данную прогностическую модель, мы получаем 2 группы пациентов: с высоким и низким риском. Поскольку в данной модели необходима информация о состоянии ребенка в возрасте 7 лет, ее применение невозможно в более раннем периоде. В связи с чем был предложен еще один вариант прогнозирования для пациентов младшего возраста, а именно – дерево классификаций, учитывающий наличие поливалентной сенсibilизации, коморбидных атопических заболеваний, гиперлинеарность ладоней, возраст манифестации, тяжесть клинического течения в 3 года по IGA. В данной прогностической модели было выделено 10 групп с различной степенью риска по развитию тяжелого течения АтД. Получившиеся прогностические модели, учитывающие клинические признаки и результаты рутинных лабораторных исследований, имеют высокую практическую значимость в работе врача-педиатра, аллерголога и дерматовенеролога.

По результатам применения прогностических моделей среди пациентов была выделена группа риска по персистенции тяжелого течения АтД среди пациентов со среднетяжелым течением на момент наблюдения с целью последующего проведения генно-инженерной биологической терапии и оценки ее эффективности. Комплексная терапия включала перепарат – моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-4/13, дупилумаб, эмоленты и тГКС по необходимости. На фоне проводимой терапии в течении 26 недель достигнут хороший клинический эффект: у 26 из 27 пациентов регрессировали кожные

проявления АтД, субъективные симптомы (зуд и нарушение сна). При этом отмечались редкие и купируемые нежелательные явления. Результаты проведенной терапии коррелируют с результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности применения таргетной терапии при лечении пациентов, страдающих АтД, в разных возрастных группах [3].

Т.к. наиболее полную картину в изучении предикторов развития каких-либо форм любого заболевания можно получить в ходе проведения проспективного исследования, главным ограничением в нашей работе является ретроспективный анализ данных. Кроме того, в выборку пациентов вошли только жители Москвы и Московской области, что не дало возможности оценить влияние расы и окружающей среды обитания (климатические и бытовые условия, загрязнённость воздуха и т.д.). Также в 1 этап исследования не вошли пациенты со средним и среднетяжелым течением заболевания. Перечисленные ограничения необходимо учитывать для дальнейшего изучения предикторов и их ценности в развитии тяжелых форм АтД.



## ВЫВОДЫ

1. Выделены следующие клинические фенотипы АТД: легкий, неосложненный, без сопутствующих атопических заболеваний (среднее значение SCORAD  $6,51 \pm 4,53$  балла, EASY -  $0,22 \pm 0,38$ , у 69,8% 0 баллов по IGA, у 29% - 1 балл, у 1,3% - 2 балла); тяжелый, осложненный, с сопутствующими атопическими заболеваниями (среднее значение SCORAD  $62,45 \pm 7,33$  балла, EASY -  $25,22 \pm 7,49$ , у 100% 4 балла по IGA).

2. Установлен спектр причинно-значимых аллергенов: при легком течении в большинстве случаев отмечается моносенсибилизация к пищевым аллергенам, тогда как при тяжелом – поливалентная сенсibilизация преимущественно к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам.

3. В результате комплексного иммунологического обследования определен клинически значимый биомаркер в исследовании иммунного ответа у больных с различными клиническими фенотипами АТД: для пациентов с тяжелым течением значение хемокина, регулируемого тимусом и активацией (CCL17/TARC), в сыворотке крови составляет не менее 560 пг/мЛ, для пациентов с легким течением – не более 113 пг/мЛ.

4. На основании анализа репрезентативной когорты выявлены факторы риска и предикторы: ранний дебют заболевания, наличие поливалентной сенсibilизации, тяжелое течение заболевания в возрасте 3-х и 7 лет, наличие коморбидных заболеваний, а также гиперлинеарности ладоней и подошв. Тяжесть течения заболевания в возрасте 3-х и 7 лет по шкале IGA  $\geq 3,0$  баллов увеличивает шансы персистенции тяжелых форм атопического дерматита в подростковом возрасте в 30 и 10,7 раз, соответственно; коморбидность и поливалентная сенсibilизация – в 5 и 4,4 раза, соответственно; манифестация до 5 месяца жизни, гиперлинеарность ладоней и подошв – в 2,4 и 2 раза, соответственно.

5. Использование в комплексной терапии биологического препарата дупилумаб у пациентов со среднетяжелым течением атопического дерматита, характеризующихся наличием факторов риска и предикторов тяжелого

персистирующего течения, приводит к уменьшению тяжести клинических проявлений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с атопическим дерматитом рекомендовано оценивать следующие показатели: тяжесть течения заболевания в возрасте 3-х и 7 лет (высокий риск при течении заболевания по шкале IGA  $\geq 3,0$  (ОР 30; 95% ДИ 11,4-79,6 и ОР 10,6; 95%, ДИ 4,9-23,2, соответственно)), наличие коморбидных атопических заболеваний (ОР 5; 95%, ДИ 3,1 -8,2), поливалентной сенсibilизации (ОР 4,4; 95% ДИ 3,2-6,1), возраст манифестации заболевания (высокий риск – дебют в возрасте ранее 5 месяца жизни (ОР 2,4; 95% ДИ 1,9-2,9)), наличие гиперлинеарности ладоней и подошв (ОР 2,1; 95% ДИ 1,7-2,6).

2. Целесообразно определять группу риска по развитию тяжелого атопического дерматита с учетом выявленных предикторов с целью рассмотрения вопроса о раннем назначении генно-инженерной биологической терапии.

3. У пациентов со среднетяжелым течением, характеризующихся наличием факторов рисков и предикторов персистенции тяжелого течения, рекомендовано раннее назначение генно-инженерной биологической терапии

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АР– аллергический риноконъюнктивит

АГ – антиген

АтД – атопический дерматит

БА –бронхиальная астма

БКМ – белок коровьего молока

ВПГ – вирус простого герпеса

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

Общ. IgE – общий иммуноглобулин класса E

ПА – пищевая аллергия

сГКС – системные глюкокортикостероиды

Спец. IgE – специфические иммуноглобулин класса E

тГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

CC117/ TARC –хемокин, регулируемый тимусом и активацией

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

FLG – белок филлагрин

HNAD (“head-and-neck dermatitis”) – дерматита головы и шеи

IGA (Investigator’s global assessment) – общая оценка заболевания исследователем

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG4 – иммуноглобулин класса G тип 4

JAK – янус-киназы

M – среднее значение

Me – медиана значений

NK-клетки – цитотоксические естественные киллеры

Q1 и Q3 – нижний (25-й) и верхний (75-й) квартили

*S. aureus* (*Staphylococcus aureus*) – золотистым стафилококк

SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) – шкала оценки степени тяжести атопического дерматита

SD – стандартное отклонение

Th1 и 2 – субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (хелперов)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. / Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов"; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России. – Москва, 2021. – 84 с. – Текст : непосредственный.
2. Балаболкин, И. И. Нарушение кожного барьера и продукты лечебной косметики для ухода за кожей при атопическом дерматите у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Фарматека. – 2018. – № S1. – С. 64-71.
3. Глухова, Е. А. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом / Е. А. Глухова, Е. Д. Кувшинова, В. А. Ревякина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – Т. 3. – № 70. – С. 14-23.
4. Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова, Н. Ф. Дубовец // Российский аллергологический журнал. — 2021. — Т. 18. — № 4. — С. 107–115. 74
5. Ихтиоз. Клинические рекомендации. / Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов" – Москва, 2015. – 15 с. – Текст : непосредственный.
6. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом / О. Б. Тамразова, Т. А. Чеботарева, А. С. Стадникова, А. В. Таганов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 6. – С. 15-22.
7. Ковалева, Ю. С. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера / Ю. С. Ковалева, А. А. Ведлер, П. Е. Кожевникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 513-518.
8. Кузьмичева, К. П. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей / К. П. Кузьмичева, Е. И. Малинина, О. А.

Рычкова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – Т. 2. – № 65. – С. 4-10.

9. Ларькова, И. А. Эффективность и безопасность иммунобиологической терапии атопического дерматита у детей / И. А. Ларькова, Е. А. Глухова, В. А. Ревякина // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 46-51.

10. Мачарадзе, Д. Ш. Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггрина при атопическом дерматите / Д. Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19. – № 2. – С. 234-244.

11. Мачарадзе, Д. Ш. К вопросу об обоснованности эпидемиологических данных относительно атопического дерматита / Д. Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 43-52.

12. Мигачева, Н. Б. Атопический дерматит: экспертный разбор клинических рекомендаций / Н. Б. Мигачева // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – Т. 9-2. – № 79. – С. 109-113.

13. Новик, Г. А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией / Г. А. Новик // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 70-77.

14. Особенности микробиома кожи у детей с атопическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии / Н. Н. Мурашкин, А. И. Материкин, Л. А. Опрятин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16. – № 5. – С. 304-309.

15. Особенности течения тяжелого распространённого атопического дерматита у детей в современных условиях / С. М. Мамедова, Ф. Н. Шаринзаде, Г. А. Маркова, И. В. Походенько // Инновационное развитие науки и образования: сборник статей V Международной научно-практической конференции, Пенза, 23 марта 2019 года. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.). – 2019. – С. 176-179.

16. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита / Е. А. Глухова, В. А. Мухортых, О. Б. Тамразова [и др.] // Вопросы питания. — 2022. — Т. 91. — № 1. — С. 76–85.

17. Ревякина, В. А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе / В. А. Ревякина // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 4. – С. 186-192.
18. Рецидивирующее течение атопического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссии / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова, Е. А. Глухова [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 6. – С.193–200.
19. Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермий у детей / О. Б. Тамразова, Е. А. Шмелева, А. К. Миронова, Н. Ф. Дубовец // Медицинский совет. — 2020. — № 1. — С. 118-129.
20. Соколова, Т. В. Особенности течения и лечения атопической эритродермии Хилла (случаи из практики) / Т. В. Соколова, Л. А. Сафонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 128-138.
21. Спектр сенсibilизации у больных атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести / Е. А. Глухова, О. Б. Тамразова, В. А. Ревякина, А. Г. Сухотина // Практика педиатра. – 2023. – № 4. – С. 20-24.
22. Стадникова, А. С. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши) / А. С. Стадникова, О. Б. Тамразова, Т. А. Чеботарева // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 42-45.
23. Султанова, Э. А. Клинические особенности почесухи взрослых / Э. А. Султанова, Е. С. Красильникова, З. Р. Хисматуллина // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 147.
24. Тамразова, О. Б. Значение «малых» признаков в диагностике атопического дерматита / О. Б. Тамразова, С. П. Селезнёв, А. В. Тамразова // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — Т. 19. – № 3. — С. 235–243.
25. Тамразова, О. Б. Новые представления об этиопатогенезе атопического дерматита и тактике ведения больных / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова // – 2015. – № 1. – С. 64-69.



26. Тамразова, О. Б. Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck) / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16. — № 13. — С. 47–53.
27. Тамразова, О. Б. Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова // Клиническая дерматология и венерология. — 2021. — Т. 20. — № 6. — С. 102-110.
28. Успешное применение ингибитора янус-киназ для лечения атопического дерматита / В. А. Ревякина, В. А. Мухортых, Е. А. Глухова [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2022. — Т. 25. — № 4. — С. 225–229.
29. Фенотипы пищевой аллергии у детей / В. А. Ревякина, И. А. Ларькова, Е. Д. Кувшинова [и др.] // Вопросы питания. — 2016. — Т. 85. — № 1. — С. 75-80. 127
30. Экзема: тактика выбора наружной терапии / Д. В. Заславский, Е. С. Туленкова, К. Н. Монахов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 2018. — Т. 94. — № 3. — С. 56-66.
31. Ali, F. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life / F. Ali, J. Vyas, A. Y. Finlay // Acta Derm Venereol. — 2020. — Vol.100. — № 12. — P. 57–66.
32. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease / B. Ungar, S. Garcet, J. Gonzalez [et al.] // J Invest Dermatol. — 2017. — Vol. 137. — P. 603–613.
33. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism / A. G. Clark, M. J. Hubisz, C. D. Bustamante [et al.] // Genome Res. — 2005. — Vol. 15. — № 11. — P. 1496-1502.
34. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Lam, J. W. Zhu, M. Tadrous, A. M. Drucker // JAMA Dermatol. — 2021. — Vol. 157. — № 5. — P. 549-558.

35. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis / M. L. Clausen, T. Agner, B. Lilje [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2018. — Vol. 154. — № 3. — P. 293-300.
36. Asthma in farm children is more determined by genetic polymorphisms and in non-farm children by environmental factors / N. Krautenbacher, M. Kabesch, E. Horak [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2021. — Vol. 32. — P. 295–304.
37. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L. A. Beck, T. Bieber, K. Kabashima, A. D. Irvine // *Nat Rev Dis Primers.* — 2018. — Vol. 4. — P. 1.
38. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnowicki, H. He, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J Allergy Clin Immunol.* — 2019. — Vol. 143. — № 1. — P. 1-11.
39. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march / A. Custovic, D. Custovic, B. Kljaić Bukvić [et al.] // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2020. — Vol. 16. — № 9. — P. 873-881.
40. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / J. Thijs, T. Krastev, S. Weidinger [et al.] // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 453–460.
41. Biomarkers in atopic dermatitis — a review on behalf of the International Eczema Council / Y. Renert-Yuval, J. P. Thyssen, R. Bissonnette [et al.] // *J Allergy Clin Immun.* — 2021. — Vol. 147. — P. 1174–1190.
42. Biomarkers: Opportunities and Challenges for Drug Development in the Current Regulatory Landscape / M. Gromova, A. Vaggelas, G. Dallmann, D. Seimetz // *Biomark Insights.* — 2020. — № 15 — P. 46–52.
43. Brown, S. J. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects / S. J. Brown, M. S. Elias, M. Bradley // *Acta Derm Venereol.* — 2020. — Vol. 100. — № 12. — P. 57-68.
44. Brunner, P. M. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies / P. M. Brunner, E. Guttman-Yassky, D. Y. Leung // *J Allergy Clin Immunol.* — 2017. — Vol. 139. — № 4S. — P. 65-76.

45. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medi-Cal Databases / S. Shrestha, R. Miao, L. Wang [et al.] // *Adv Ther.* — 2017. — Vol. 34. — № 8. — P. 1989-2006.
46. Cartledge, N. Atopic Dermatitis and Food Allergy: A Paediatric Approach / N. Cartledge, S. Chan // *Curr Pediatr Rev.* — 2018. — Vol. 14. — № 3. — P. 171-179.
47. Čepelak, I. Filaggrin and atopic march / I. Čepelak, S. Dodig, I. Pavić // *Biochem Med (Zagreb).* — 2019. — Vol. 29. — № 2. — P. 1-14.
48. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients / D. Garmhausen, T. Hagemann, T. Bieber [et al.] // *Allergy.* — 2013. — Vol. 29. — P. 68. — P. 498–506.
49. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort / M. Wickman, A. Asarnoj, H. Tillander [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2014. — Vol. 133. — P. 580–582.
50. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice / M. Furuse, M. Hata, K. Furuse [et al.] // *J Cell Biol.* — 2002. — Vol. 156. — № 6. — P. 1099-1111.
51. Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis / P. Liu, Y. Zhao, Z. L. Mu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* — 2016. — Vol. 129. — № 7. — P. 757–762.
52. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study / M. Pinart, M. Benet, I. Annesi-Maesano [et al.] // *Lancet Respir Med.* — 2014. — Vol. 2. — № 2. — P. 131-140.
53. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2019. — Vol. 32. — № 5. — P. 657-682.
54. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status / S. P. Smieszek, S. Welsh, C. Xiao [et al.] // *Sci Rep.* — 2020. — Vol. 10. — № 1. — P. 2721.

55. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study / T. Gerner, J. H. Haugaard, C. Vestergaard [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. — 2021. — Vol. 35. — № 4. — P. 948-957.
56. Dubin, C. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis / C. Dubin, E. Del Duca, E. Guttman-Yassky // *Expert Rev Clin Immunol*. — 2021. — Vol. 17. — № 8. — P. 835-852.
57. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / A. S. Paller, E. L. Simpson, E. C. Siegfried [et al.] // *Lancet*. — 2022. — Vol. 400. — № 10356. — P. 908-919.
58. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber [et al.] // *Allergy*. — 2014. — Vol. 69. — № 8. — P. 1008-1025.
59. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age / Y. Miyaji, L. Yang, K. Yamamoto-Hanada [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. — 2020. — Vol. 8. — № 5. — P. 1721-1724.
60. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy / G. Du Toit, Y. Katz, P. Sasieni [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2008. — Vol. 122. — № 5. — P. 984-991.
61. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants [published correction appears in *Pediatr Allergy Immunol* / S. Gabet, J. Just, R. Couderc [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2016. — Vol. 27. — № 8. — P. 831-837.
62. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* / H. Miajlovic, P. G. Fallon, A. D. Irvine, T. J. Foster // *J Allergy Clin Immunol*. — 2010. — Vol. 126. — № 6. — P. 1184-1190.
63. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial / E. L. Simpson, A. S. Paller, E. C. Siegfried [et al.] // *JAMA Dermatol*. — 2020. — Vol. 156. — № 1. — P. 44-56.

64. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial / A. S. Paller, E. C. Siegfried, D. Thaçi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2020. — Vol. 83. — № 5. — P. 1282-1293.
65. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence / A. A. Hebert, F. Rippke, T. M. Weber, N. H. Nicol // *Am J Clin Dermatol.* — 2020. — Vol. 21. — № 5. — P. 641-655.
66. Elias, P. M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis / P. M. Elias, M. Steinhoff // *J Invest Dermatol.* — 2008. — Vol. 128. — № 5. — P. 1067-1070.
67. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy / A. Wollenberg, M. Kinberger, B. Arents [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2022. — Vol. 36. — № 9. — P. 1409-1431.
68. Evaluation of the child with atopic dermatitis / M. S. de Bruin Weller, A. C. Knulst, Y. Meijer [et al.] // *Clin Exp Allergy.* — 2012. — Vol. 42. — № 3. — P. 352-362.
69. Exome sequencing of filaggrin and related genes in African-American children with atopic dermatitis / D. J. Margolis, J. Gupta, A. J. Apter [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2014. — Vol. 134. — № 8. — P. 2272-2274.
70. Frazier, W. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment / W. Frazier, N. Bhardwaj // *Am Fam Physician.* — 2020. — Vol. 101. — № 10. — P. 590-598.
71. Fujii, M. Current Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Atopic Dermatitis: Interactions among Skin Barrier Dysfunction, Immune Abnormalities and Pruritus / M. Fujii // *Biol Pharm Bull.* — 2020. — Vol. 43. — № 1. — P. 12-19.
72. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review / M. J. Martin, M. Estravís, A. García-Sánchez [et al.] // *Genes (Basel).* — 2020. — Vol. 11. — № 4. — P. 442.
73. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance / M. Loset, S. J. Brown, M. Saunes, K. Hveem // *Dermatology.* — 2019. — Vol. 235. — № 5. — P. 355-364.

74. Gittler, J. K. Characterization of Herpes Simplex Virus Infections Seen in the Pediatric Dermatology Office / J. K. Gittler, E. W. Mu, S. J. Orlow // *Pediatr Dermatol*. — 2017. — Vol. 34. — № 4. — P. 446-449.
75. Hanifin, J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis / J. M. Hanifin, G. Rajka // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. — 1980. — Vol. 92. — P. 44-47.
76. Harb, H. Mechanisms of Dupilumab / H. Harb, T. A. Chatila // *Clin Exp Allergy*. — 2020. — Vol. 50. — № 1. — P. 5-14.
77. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients / A. Guglielmo, A. Sechi, A. Patrizi [et al.] // *Pediatr Dermatol*. — 2021. — Vol. 38. — № 1. — P. 109-114.
78. How does atopic dermatitis affect peoples' lives?// *Global Report on Atopic Dermatitis 2022 / International League of Dermatological Societies (ILDS), London, 2022. — Chapter 3 — P. 20-27.*
79. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts / L. Paternoster, O. E. M. Savenije, J. Heron [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2018. — Vol. 141. — № 3. — P. 964-971.
80. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study / G. Du Toit, G. Roberts, P. H. Sayre [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2013. — Vol. 131. — № 1. — P. 135-143.
81. Identifying phenotypes of atopic dermatitis in a longitudinal United states cohort using unbiased statistical clustering / R. Berna, N. Mitra, O. Hoffstad [et al.] // *J Invest Dermatol*. — 2020. — Vol. 140. — № 2. — P. 477-479.
82. IL-31, itch and hematological malignancies / E. Di Salvo, A. Allegra, M. Casciaro, S. Gangemi // *Clin Mol Allergy*. — 2021. — Vol. 19. — № 1. — P. 8.
83. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies / I. A. Deckers, S. McLean, S. Linssen [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. 1-28.

84. Irvine, A. D. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide / A. D. Irvine, P. Mina-Osorio // *Br J Dermatol.* — 2019. — Vol. 181. — № 5. — P. 895-906.
85. Kabashima, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity / K. Kabashima // *J Dermatol Sci.* — 2013. — Vol. 70. — № 1. — P. 3-11.
86. Kabata, H. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation / H. Kabata, D. Artis // *J Clin Invest.* — 2019. — Vol. 129. — № 4. — P. 1475-1482.
87. Kanda, N. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis / N. Kanda, T. Hoashi, H. Saeki // *Int J Mol Sci.* — 2019. — Vol. 20. — № 19. — P. 46-60.
88. Kantor, R. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis / R. Kantor, J. I. Silverberg // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2017. — Vol. 13. — № 1. — P. 15-26.
89. Khan, A. Atopic dermatitis and nutrition / A. Khan, J. Adalsteinsson, D. L. Whitaker-Worth // *Clin Dermatol.* — 2022. — Vol. 40. — № 2. — P. 135-144.
90. Kim, B. E. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis / B. E. Kim, D. Y. M. Leung // *Allergy Asthma Immunol Res.* — 2018. — Vol. 10. — № 3. — P. 207-215.
91. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B. E. Kim, D. Y. M. Leung // *Allergy Asthma Proc.* — 2019. — Vol. 40. — № 2. — P. 84-92.
92. Kowalska-Olędzka, E. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe / E. Kowalska-Olędzka, M. Czarnecka, A. Baran // *J Drug Assess.* — 2019. — Vol. 8. — № 1. — P. 126-128.
93. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS) / A. Wollenberg, L. A. Beck, A. Blauvelt [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2020. — Vol. 182. — № 5. — P. 1120-1135.
94. Lack, G. Epidemiologic risks for food allergy / G. Lack // *J Allergy Clin Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — № 6. — P. 1331-1336.

95. Lancrajan, C. Erythrodermic atopic dermatitis with late onset--case presentation / C. Lancrajan, R. Bumbacea, C. Giurcaneanu // *J Med Life*. — 2010. — Vol. 3. — № 1. — P. 80-83.
96. Lee, S. C. Various diagnostic criteria for atopic dermatitis (AD): A proposal of Reliable Estimation of Atopic Dermatitis in Childhood (REACH) criteria, a novel questionnaire-based diagnostic tool for AD / S. C. Lee, Committee of Korean Atopic Dermatitis Association for REACH // *J Dermatol*. — 2016. — Vol. 43. — № 4. — P. 376-384.
97. LePoidevin, L. M. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis / L. M. LePoidevin, D. E. Lee, V. Y. Shi // *Pediatr Dermatol*. — 2019. — Vol. 36. — P. 36–65.
98. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation / F. G. Quiroz, V. F. Fiore, J. LeVorse [et al.] // *Science*. — 2020. — Vol. 367. — № 6483. — P. 1–34.
99. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study / J. Wan, N. Mitra, O. J. Hoffstad [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. — 2019. — Vol. 81. — № 6. — P. 1292-1299.
100. Majmundar, V. D. Hereditary And Acquired Ichthyosis Vulgaris / V. D. Majmundar, K. Baxi // *StatPearls* [Internet]. — FL:Treasure Island. — 2022.
101. Malassezia genus in skin and systemic diseases / G. Gaitanis, P. Magiatis, M. Hantschke [et al.] // *Clin Microbiol Rev*. — 2012. — Vol. 25. — № 1. — P. 106-141.
102. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance / J. Esparza-Gordillo, A. Matanovic, I. Marenholz [et al.] // *PLoS Genet*. — 2015. — Vol. 11. — № 3. — P. 50-76.
103. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Anto, J. Bousquet, M. Akdis [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2017. — Vol. 139. — № 2. — P. 388-399.
104. Meng, Y. Recent developments and highlights in allergic rhinitis / Y. Meng, C. Wang, L. Zhang // *Allergy*. — 2019. — Vol. 74. — № 12. — P. 2320-2328.
105. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis / J. L. Thijs, I. Strickland, C. A. F. M. Bruijnzeel-



- Koomen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2017. — Vol. 140. — № 3. — P. 730–737.
106. Mu, Z. The Role of Genetics, the Environment, and Epigenetics in Atopic Dermatitis / Z. Mu, J. Zhang // *Adv Exp Med Biol.* — 2020. — Vol. 1253. — P. 107–140.
107. Neri, I. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients / I. Neri // *Pediatr Dermatol.* — 2021. — Vol. 38. — № 1. — P. 109–114.
108. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis / M. Newsom, A. M. Bashyam, E. A. Balogh [et al.] // *Drugs.* — 2020. — Vol. 80. — № 11. — P. 1041–1052.
109. Ng, Y. T. A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with atopic dermatitis in Asia / Y. T. Ng, F. T. Chew // *World Allergy Organ J.* — 2020. — Vol. 13. — № 11. — P. 1–17.
110. Nguyen, G. H. Climate change and atopic dermatitis: is there a link? / G. H. Nguyen, L. K. Andersen, M. D. P. Davis // *Int J Dermatol.* — 2019. — Vol. 58. — № 3. — P. 279–282.
111. Paternoster, L. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster, M. Standl, J. Waage, [et al.] // *Nat Genet.* — 2015. — Vol. 47. — № 12. — P. 1449–1456.
112. Patterns and predictors of atopic dermatitis disease control past childhood: An observational cohort study / K. Abuabara, O. Hoffstad, A. B. Troxel, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2018. — Vol. 141. — № 2. — P. 778–780.
113. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis / J. P. Kim, L. X. Chao, [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2016. — Vol. 75. — № 4. — P. 681–687.
114. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood / C. Roduit, R. Frei, M. Depner [et al.] // *JAMA Pediatr.* — 2017. — Vol. 171. — № 7. — P. 655–662.

115. Platts-Mills, T. A. The allergy epidemics: 1870-2010 / T. A. Platts-Mills // *J Allergy Clin Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — № 1. — P. 3-13.
116. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R. F. Lemanske, P. W. Jr, Hellings [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2016. — Vol. 137. — № 5. — P. 1347-1358.
117. Predicting persistence of atopic dermatitis in children using clinical attributes and serum proteins / F. Lauffer, V. Baghin, M. Standl [et al.] // *Allergy.* — 2021. — Vol. 76. — № 4. — P. 1158-1172.
118. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years / L. B. Grabenhenrich, T. Keil, A. Reich [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — № 4. — P. 932-940.
119. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up / N. G. Heede, J. P. Thyssen, B. H. Thuesen, [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2016. — Vol. 175. — № 2. — P. 287-295.
120. Prescott, S. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic / S. Prescott, K. J. Allen // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 22. — № 2. — P. 155-160.
121. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis / B. I. Nwaru, L. Hickstein, S. S. Panesar [et al.] // *Allergy.* — 2014. — Vol. 69. — № 8. — P. 992-1007.
122. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management / K. A. Williams, A. H. Huang, M. Belzberg, S. G. Kwatra // *J Am Acad Dermatol.* — 2020. — Vol. 83. — № 6. — P. 1567-1575.118
123. Racial/Ethnic Differences in Incidence and Persistence of Childhood Atopic Dermatitis / Y. Kim, M. Blomberg, S. L. Rifas-Shiman [et al.] // *J Invest Dermatol.* — 2019. — Vol. 139. — № 4. — P. 827-834.

124. Raimondo, A. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes / A. Raimondo, S. Lembo // *Dermatol Pract Concept*. — 2021. — Vol. 11. — № 4. — P. 32-38.
125. Reduction of serum TARC levels in atopic dermatitis by topical anti-inflammatory treatments / Y. Yasukochi, T. Nakahara, T. Abe [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol*. — 2014. — Vol. 32. — P. 240–245.
126. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on “Atopic Dermatitis and the Atopic March: Mechanisms and Interventions.” / W. F. Davidson, D. Y. M. Leung, L. A. Beck [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2019. — Vol. 143. — № 3. — P. 894-913.
127. Research Techniques Made Simple: Transepidermal Water Loss Measurement as a Research Tool / H. Alexander, S. Brown, S. Danby, C. Flohr // *J Invest Dermatol*. — 2018. — Vol. 138. — № 11. — P. 2295-2300.
128. Robison, R. G. Controversies in Allergy: Food Testing and Dietary Avoidance in Atopic Dermatitis / R. G. Robison, A. M. Singh // *J Allergy Clin Immunol Pract*. — 2019. — Vol. 7. — № 1. — P. 35-39.
129. Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis / M. D. Klinnert, G. Booster, M. Copeland [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2018. — Vol. 120. — № 1. — P. 42-48.
130. Roles of IL-25 in Type 2 Inflammation and Autoimmune Pathogenesis / C. Deng, N. Peng, Y. Tang [et al.] // *Front Immunol*. — 2021. — Vol. 12. — № 12. — P. 1-8.
131. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / K. Reich, H. D. Teixeira, M. de Bruin-Weller [et al.] // *Lancet*. — 2021. — Vol. 397. — № 10290. — P. 2169-2181.
132. Safety and Efficacy of Upadacitinib Monotherapy in Adolescents and Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: Results From 2 Pivotal, Phase 3, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). / E.

Guttman-Yassky, H. D. Teixeira, E. L. Simpson [et al.] // Oral presentation at: EADVVirtual. – 2020.

133. Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review / E. Axon, J. R. Chalmers, M. Santer [et al.] // *BMJ Open*. — 2021. — Vol. 11. — № 7. — P. 64-76.

134. Sargen, M. R. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004-2012 / M. R. Sargen, O. Hoffstad, D. J. Margolis // *J Invest Dermatol*. — 2014. — Vol. 134. — № 1. — P. 51-57.

135. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study / R. J. Silverwood, H. J. Forbes, K. Abuabara [et al.] // *BMJ*. — 2018. — Vol. 361. — P. 17-86.

136. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis / R. Chopra, P. P. Vakharia, R. Sacotte [et al.] // *Br J Dermatol*. — 2017. — Vol. 177. — № 5. — P. 1316-1321.

137. Silverberg, J. I. Adult-onset atopic dermatitis / J. I. Silverberg // *J Allergy Clin Immunol Pract*. — 2019. — Vol. 7. — P. 28–33.

138. Silverberg, J. I. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis / J. I. Silverberg // *Front Immunol*. — 2019. — Vol. 123. — № 2. — P. 144–151.

139. Silverberg, J. Revolution of atopic dermatitis / J. Silverberg // *Cutis* — 2019. — Vol. 104. — № 3. — P. 142–143 .

140. Silvestre Salvador, J. F. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge / J. F. Silvestre Salvador, D. Romero-Pérez, B. Encabo-Durán // *J Investig Allergol Clin Immunol*. — 2017. — Vol. 27. — № 2. — P. 78-88.

141. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema / J. M. Jungersted, H. Scheer, M. Mempel [et al.] // *Allergy*. — 2010. — Vol. 65. — № 7. — P. 911-918.

142. Sun, D. Infectious Complications in Atopic Dermatitis / D. Sun, P. Y. Ong //

Immunol Allergy Clin North Am. — 2017. — Vol. 37. — № 1. — P. 75-93.

143. Szalus, K. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results / K. Szalus, M. Trzeciak, R. J. Nowicki // *Microorganisms*. — 2020. — Vol. 8. — № 11. — P. 17-43.

144. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets / J. K. Nguyen, E. Austin, A. Huang, [et al.] // *Arch Dermatol Res*. — 2020. — Vol. 312. — № 2. — P. 81-92.

145. The infectious complications of atopic dermatitis / V. Wang, J. Boguniewicz, M. Boguniewicz, P. Y. Ong // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2021. — Vol. 126. — № 1. — P. 3-12.

146. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. — 2013. — Vol. 41. — № 2. — P. 73–85.

147. The microbiome in patients with atopic dermatitis / Paller, A. S., Kong, H. H., Seed, P. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2019. — Vol. 143. — № 1. — P. 26–35.

148. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma / S. Illi, E. von Mutius, S. Lau [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2004. — Vol. 113. — № 5. — P. 925-931.

149. The Role of Diet Modification in Atopic Dermatitis: Navigating the Complexity / A. M. Rustad, M. A. Nickles, S. N. Bilimoria, P. A. Lio // *Am J Clin Dermatol*. — 2022. — Vol. 23. — № 1. — P. 27-36.

150. Therapeutic benefits in atopic dermatitis care from the patients' perspective: results of the German national health care study 'Atopic Health' / S. Steinke, A. Langenbruch, S. Ständer, [et al.] // *Dermatology*. — 2014. — Vol. 228. — № 4. — P. 350-359.

151. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis / Y. Sano, K. Masuda, R. Tamagawa-Mineoka [et al.] // *Clin Exp Immunol*. — 2013. — Vol. 17. — № 3. — P. 330-337.

152. Tight junctions form a barrier in human epidermis / N. Kirschner, P. Houdek, M. Fromm, I. Moll, J. M. Brandner // *Eur J Cell Biol.* — 2010. — Vol. 89. — № 11. — P. 839-842.
153. Tokura, Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis / Y. Tokura // *J Allergy Clin Immunol.* — 2010. — Vol. 58. — № 1. — P. 1-7
154. Tomar, S. Recent advances in mechanisms of food allergy and anaphylaxis / S. Tomar, S. P. Hogan // *F1000Res.* — 2020. — Vol. 9. — P. 863.
155. Topical corticosteroids for pediatric atopic dermatitis: Thoughtful tips for practice / A. Chiricozzi, P. Comberiati, E. D'Auria, [et al.] // *Pharmacol Res.* — 2020. — Vol. 158. — P. 1048-1078.
156. Torrelo, A. Atopic dermatitis in different skin types. What is to know? / A. Torrelo // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2014. — Vol. 28. — № 3. — P. 2-4.
157. Towards personalized treatment in atopic dermatitis / J. van der Schaft, J. L. Thijs, F. M. Garritsen, [et al.] // *Expert Opin Biol Ther.* — 2019. — Vol. 19. — № 5. — P. 469-476.
158. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita [et al.] // *Allergol Int.* — 2016. — Vol. 65. — № 1. — P. 103-108.
159. Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions / E. H. Kowalski, D. Kneiber, M. Valdebran, [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* — 2019. — Vol. 12. — P. 163-172.
160. Update on Atopic Dermatitis / T. Torres, E. O. Ferreira, M. Gonçalo [et al.] // *Acta Med Port.* — 2019. — Vol. 32. — № 9. — P. 606-613.
161. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection / A. B. Fishbein, J. I. Silverberg, E. J. Wilson, P. Y. Ong // *J Allergy Clin Immunol Pract.* — 2020. — Vol. 8. — № 1. — P. 91-101.
162. Update on food allergy / R. L. Peters, M. Krawiec, J. J. Koplin, A. F. Santos // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2021. — Vol. 32. — № 4. — P. 647-657.

163. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis / H. Li, Z. Zhang, H. Zhang, [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* — 2021. — Vol. 61. — № 3. — P. 324-338.
164. Urban particulate matter down-regulates filaggrin via COX2 expression / PGE2 production leading to skin barrier dysfunction. / C. W. Lee, Z. C. Lin, S. C. Hu [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol. 6. — № 6. — P. 279-295
165. Windows of opportunity for tolerance induction for allergy by studying the evolution of allergic sensitization in birth cohorts / M. Westman, A. Asarnoj, C. Hamsten, [et al.] // *Semin Immunol.* — 2017. — Vol. 30. — P. 61-66.
166. Wong, L. S. The Implications of Pruritogens in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis / L. S. Wong, Y. T. Yen, C. H. Lee // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 22. — № 13. — P. 7227.
167. Yang, L. Research Progress in Atopic March / L. Yang, J. Fu, Y. Zhou // *Front Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 1907.
168. Yew, Y. W. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics / Y. W. Yew, J. P. Thyssen, J. I. Silverberg // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — Vol. 80. — № 2. — P. 390-401.
169. Yoon, M. Disruption of adherens junctions liberates nectin-1 to serve as receptor for herpes simplex virus and pseudorabies virus entry / M. Yoon, P. G. Spear // *J Virol.* — 2002. — Vol. 76. — № 14. — P. 7203-7208.
170. Yu, W. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy / W. Yu, D. M. H. Freeland, K. C. Nadeau // *Nat Rev Immunol.* — 2016. — Vol. 16. — № 12. — P. 751-765.