

*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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Ревакина Вера Афанасьевна**  
**Тамразова Ольга Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Круглова Лариса Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой; проректор по учебной работе

**Зайцева Ольга Витальевна** – заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой


**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» июня 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Статистический анализ заболеваемости и распространенности различных болезней за последние 30 лет показывает резкий всплеск аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита (АтД) у детей и взрослых, что связывают с быстро изменяющимися условиями среды. Так, по результатам широкомасштабного международного эпидемиологического исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) распространенность АтД варьировала от 6,2% до 15,5% в различных регионах Российской Федерации (РФ) с выраженной тенденцией к увеличению данных показателей с течением времени (Кузьмичева К.П., 2021, Mallol J. et al., 2013). По последним данным во всем мире страдает до 20 % детского и 2-8% взрослого населения (Wollenberg A., et al., 2019).

Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений и носит наследственный характер (Li H. et al., 2021). Поражение кожи, сопровождающееся изнурительным зудом и нарушением сна, частые рецидивы, необходимость постоянного контроля условий и образа жизни отражаются на качестве жизни пациентов и их семей (Ali F. et al., 2021). Наличие АтД может быть первой ступенью в развитии «атопического марша», последовательного присоединения сопутствующих атопических заболеваний – пищевой аллергии (ПА), бронхиальной астмы (БА) и аллергического риноконъюнктивита (АР), что связывают в первую очередь с транскутанной сенсibilизацией, обусловленной несостоятельностью кожного барьера при АтД (Yang L. et al., 2020). У пациентов возрастает риск развития неаллергических коморбидных состояний (сердечно-сосудистых, аутоиммунных, нервно-психических и злокачественных заболеваний), а также инфекционных осложнений (присоединение вторичной бактериальной флоры, вирусных инфекций) (Silverberg J.I., 2019).

Гетерогенный характер патогенеза АтД, базирующийся на взаимодействии генетических дефектов, иммунной дисрегуляции, измененного микробиома кожи и факторов внешней среды, приводит к разнообразию клинических форм и вариантов течения АтД, что затрудняет диагностику и терапию этого заболевания. Каждый пациент требует индивидуального подхода в изучении анамнестических данных, истории заболевания и ее симптомов, сопутствующих состояний и факторов (Kim Y. et al., 2020). Сложность диагностики заболевания, подбора адекватной терапии и разработки профилактических мер определяется тем, что на сегодняшний день не выявлены предикторы тяжелого течения атопического дерматита. Так, раннее определение детей в группы высокого риска по развитию тяжелого персистирующего течения

АтД способствовало бы разработке диспансерного наблюдения за пациентами и являлось бы основанием для раннего назначения генно-инженерной биологической терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным многочисленных продольных исследований, посвящённых изучению клинических проявлений атопического дерматита, было определено, что к 8 годам у 80% детей с АтД наблюдается стойкая ремиссия, у оставшихся 20% заболевание характеризуется персистирующим течением различной степени тяжести (Chovatiya R. et al., 2022). На сегодняшний день в мире неоднократно предпринимались попытки по прогнозированию 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 сыворотки крови; второй включает подробное эндотипирование на основе конкретных клинических, этнических или демографических признаков (Czarnowicki T. et al., 2019). Однако, результаты исследовательских работ научных сообществ по изучению пациентов с АтД с различными клиническими формами, степенью тяжести АтД, сопутствующими коморбидными патологиями и иммунологическим статусом противоречивы, что не позволяет разработать единый алгоритм определения прогноза степени тяжести заболевания АтД 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 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 атопическом 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 атопического 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 атопического дерматита.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Комплексное изучение данных анамнеза пациента, клинических и лабораторных показателей с последующим применением прогностических моделей позволяет выделить группу риска по персистенции тяжелого течения атопического дерматита на основании общепринятых диагностических методов, доступных в рутинной практике.

2. Для разработки прогностических моделей следует учитывать факторы риска и предикторы тяжелого течения (тяжесть течения заболевания в возрасте 3-х и 7 лет, наличие коморбидных атопических заболеваний, поливалентной сенсibilизации, дебют заболевания в возрасте ранее 5 месяца жизни, наличие гиперлинеарности ладоней и подошв) и не учитывать следующие факторы: пол, наследственность, длительность грудного вскармливания, тяжесть течения заболевания в момент манифестации, наличие вторичных инфекционных осложнений, условия проживания.

3. Возможность определения групп риска дает основание для разработки индивидуального графика наблюдений, маршрутизации в специализированные центры и для обоснования раннего назначения генно-инженерной биологической терапии.

### **Методология и методы исследования**

Исследование состояло 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 в период с 2021 по 2023 годы.

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 01.12.2023г.

### **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.

### **Степень достоверности и апробации 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).

### **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 клиничко-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.

## **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 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).

## **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.

## **Объем и структура 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.

## **ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на клинических базах отделения аллергологии и диетотерапии (заведующая отделением – д.м.н., профессор Ревякина В.А.) клиники ФГБУН «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 (главный врач к.м.н., Грибова Э.П.) в период с 2021 по 2023 годы.

Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствует принципам, изложенным в Хельсинской Декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования». Информированное согласие получено от всех родителей



(представителей) пациентов на участие в исследовании. Исследование состояло из двух этапов: 1 – ретроспективный анализ данных анамнеза жизни и заболевания; 2 – проспективный анализ эффективности проводимой терапии. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

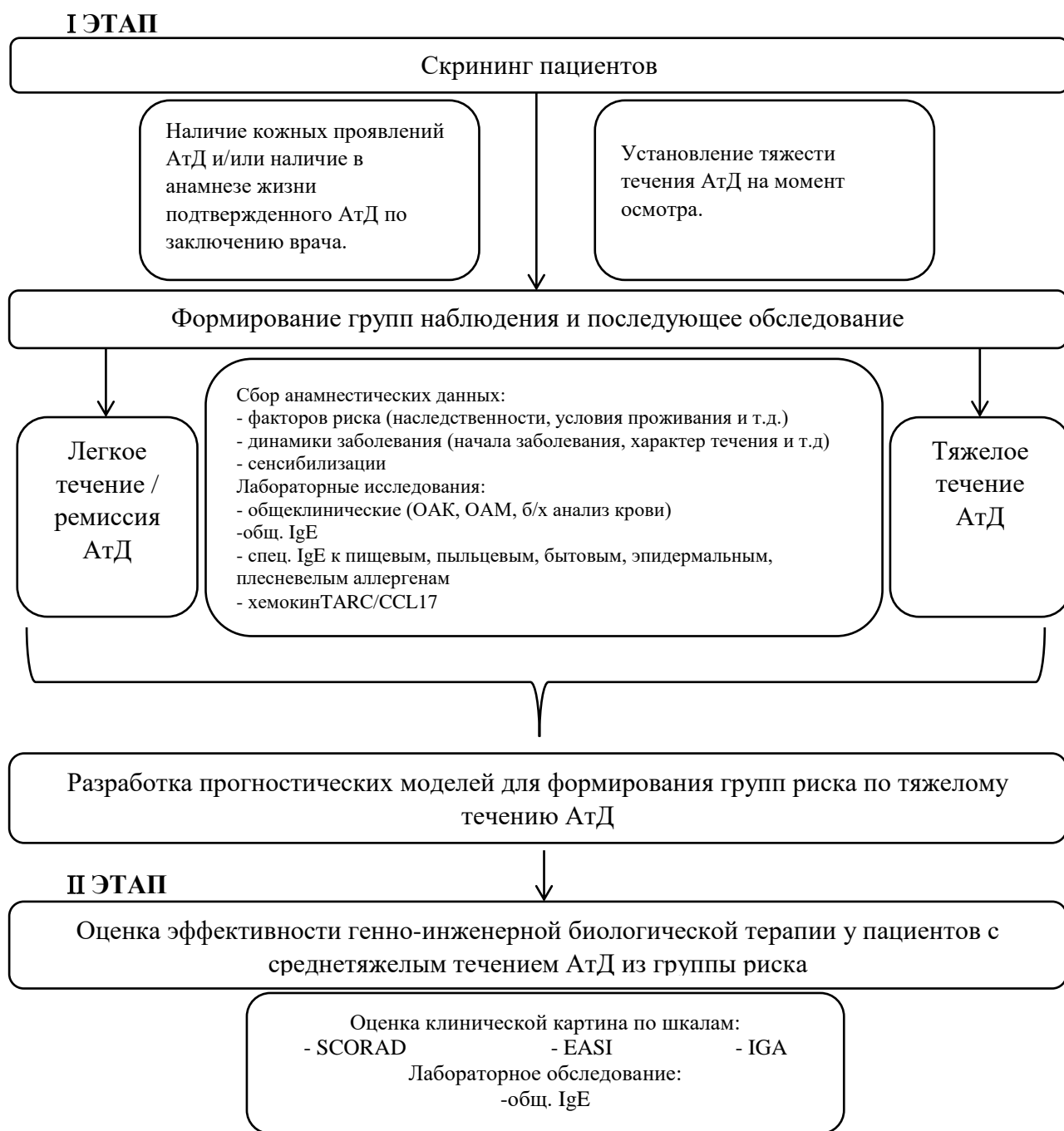


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На 1 этапе исследования приняли участие 308 детей в возрасте от 8 до 17 лет 11 месяцев, страдающих легким и тяжелым течением АтД, на 2 этапе – 27 пациентов в возрасте 8 до 17 лет 11 месяцев со среднетяжелым течением АтД

**Критерия включения в исследование:**

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 атопического дерматита 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

Диагноз АтД был выставлен пациентам на основании наличия диагностических критериев J.M. Hanifin иG. Rajka (1980г), у пациентов в ремиссии заболевания – на основании бумажной документации (выписных эпикризов и данных амбулаторных карт). Степень тяжести АтД определялась на основании применения общепринятых шкал:

- SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis, Шкала оценки степени тяжести атопического дерматита), где легкая степени тяжести соответствует значению < 25, средняя степень тяжести – от 25 до 50, тяжелое течение > 50 баллов.

- EASI (Eczema Area and Severity Index, Индекс распространенности и тяжести экземы), где легкая степени тяжести соответствует значению <1.0, умеренная степень – от 1.1 до 7.0, средняя степень – 7.1-21.0, тяжелая и очень тяжелая – от 21.1 до 50 и более 50.1 баллов соответственно.

- IGA (Investigator's global assessment, общая оценка заболевания исследователем), где 0 баллов – ремиссия, 1 – практически чистая кожа, 2 балла – легкая степень, 3 – средняя степень, 4 – тяжелое течение АтД.

У всех пациентов был проведен сбор анамнеза заболевания: данные о дебюте заболевания, его тяжести и длительности, динамике клинических изменений, факторах обострения, наличии сенсibilизации к аллергенным белкам, коморбидных состояний, данных предшествующей терапии, наследственности. С целью исключения сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний всем пациентам было проведено комплексное обследование (общий анализ, мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови и УЗИ органов брюшной полости).

Иммунологические исследования включали анализ крови методом ИФА уровня общего IgE (общ. IgE), хемокина TARC/CCL17 и специфических IgE к пищевым, пыльцевым, бытовым, эпидермальным, плесневелым аллергенам.

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). Результаты представлены в виде средних величин ( $M \pm SD$ ), медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха 25-й и 75-й перцентили ( $Me [Q1; Q3]$ ). Сравнение всех количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t-Стьюдента. Результатом статической обработки стала разработка прогностических моделей: дерево классификаций, множественный регрессионный анализ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе проводимого исследования было включено и обследовано 308 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет 11 месяцев, которые были распределены на две группы по тяжести течения АтД на момент наблюдения.

Первая состояла из 152 (49,35%) детей, имеющее легкое течение АтД. В группе оказалось равное количество пациентов мужского и женского пола (по 76 (50%) человек). Средний возраст пациентов был  $11,5 \pm 3,2$  лет. Пациенты 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. 110 (72,36%) больных первой группы отмечают клиническую ремиссию заболевания длительностью более двух лет, среднее значение длительности межрецидивного промежутка среди оставшихся 42 пациентов, кто заявил о наличии обострений в течение последних двух лет, составило 14,72 (наименьшее значение 8 месяцев и наибольшее - 24 месяца). На момент наблюдения пациентов клиническая картина соответствовала среднему значению по SCORAD  $6,51 \pm 4,53$  (наименьшее значение – 0; наибольшее – 18,95). По индексу EASY среднее значение  $0,22 \pm 0,38$  (наименьшее - 0 баллов, наибольшее – 1,0). По шкале IGA 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 проявления АтД оценивались как легкие (2 балла).

Вторая группа состояла из 156 (50,65%) больных с тяжелым течением АтД, из которых 59 (37,8%) мальчиков и 97 (62,2%) девочек. Средний возраст пациентов был  $11,3 \pm 3,6$  лет. Модалая частота обострений за последний год жизни 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. Среднее значение длительности ремиссии – 1,06 месяца, наименьшая длительность межрецидивного промежутка в

данной группе – 0,5 месяцев, наибольшая – 3 месяца. Среднее значение по SCORAD составило  $62,45 \pm 7,33$  (наименьшее значение – 50,7; наибольшее – 87,75), по индексу EASY –  $25,22 \pm 7,49$  балла при наименьшем показателе – 21,1 баллов и наибольшем – 55,7. По шкале IGA все пациенты оценивались в 4 балла.

На втором этапе исследования были включены 27 пациентов со среднетяжелым течением АтД (среднее значение SCORAD  $49,8 \pm 3,5$  баллов, EASY –  $24,2 \pm 2,5$ , мода по IGA – 4 балла) и высоким риском развития тяжелого течения атопического дерматита по результатам применения прогностических моделей.

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

При изучении результатов лабораторных методов исследований выявлены следующие данные: сравнительный анализ показал, что уровень общего IgE достоверно выше при тяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – 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	$57,23 \pm 79,04$	$3\ 007,63 \pm 5\ 432,29$	<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 клиники НИИ питания и биотехнологии. Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с тяжелым течением АтД уровень TARC/CCL17 в сыворотке крови достоверно выше значений этого показателя в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по уровню хемокина TARC/CCL17 в сыворотке крови

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

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

После изучения клинического статуса пациентов на момент наблюдения было проведено анкетирование на предмет присутствия факторов риска развития АтД у пациентов. При сравнении групп исследования было выявлено, что в группе пациентов с тяжелым течением

достоверно чаще встречается наследственность, отягощенная по обоим родителям и (34% против 7,9%,  $p < 0,05$ ), в то время как отсутствие отягощенного наследственного анамнеза достоверно чаще встречается среди пациентов с легким течением (31,6% против 8,3,  $p < 0,05$ ). Отмечается также разница в длительности грудного вскармливания (у пациентов первой группы –  $10,16 \pm 7,08$  месяцев, у детей с тяжелым течением АтД –  $8,96 \pm 8,55$  месяцев,  $p < 0,05$ ) и гендерной принадлежности (в группе пациентов с тяжелым течением АтД достоверно чаще встречаются девочки, тогда как среди детей первой группы – мальчики). Среди факторов образа жизни в нашем исследовании достоверные различия были найдены для воздействия табачного дыма ( $p < 0,05$ ) и наличие бытовых аллергенов (плесени, пыли и/или пушистых домашних животных) ( $p < 0,05$ ). Данные резюмированы в Таблице 3. Учитывая тот факт, что 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 были не показательны для исследуемых выборок.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию факторов риска развития АтД

Характеристика		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	0,001*
	Не отягощена	48	31,6	13	8,3	0,001*
Пол	муж	76	50,0	59	37,8	0,031*
	жен	76	50,0	97	62,2	0,031*
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  $p \leq 0,05$

Согласно проведенному изучению международных данных по определению предикторов персистенции тяжелого течения АтД были отмечены следующие характеристики, требующие

анализа у наблюдаемых пациентов: наличие коморбидных атопических заболеваний, динамика клинической картины за весь период заболевания, наличие сенсibilизации, инфекционных осложнений, мутаций гена белка филлагрина, характер используемой терапии и ее эффективность.

Все пациенты исследованы на наличие сопутствующих атопических заболеваний (Таблица 4). Установлено, что среди пациентов с легким течением и ремиссией 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%) Таблица 2). Наличие только ПА без сопутствующих коморбидных заболеваний не коррелирует со степенью тяжести АтД ( $p > 0,05$ ), однако у детей с тяжелым течением АтД дебют данного заболевания случался в более раннем возрасте, чем у пациентов первой группы (средний возраст дебюта – 8,97 и 12,33 месяца соответственно,  $p < 0,05$ ). Для АР и БА не выявлено значимых отклонений в возрасте в момент манифестации (в обоих случаях  $p > 0,05$ ).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика групп наблюдения по наличию коморбидных заболеваний

Коморбидность по аллергически заболеваниям	Легкое течение		Тяжелое течение		p-value
	N	%	N	%	
Нет коморбидный заболеваний	98	64,5	16	10,3	0,001*
Есть 1 и более коморбидное заболевание:	54	35,5	140	89,7	0,001*
Пищевая аллергия (ПА)	24	15,8	72	46,2	0,001*
Аллергический риноконъюнктивит (АР)	18	11,8	124	79,5	0,001*
Бронхиальная астма (БА)	22	14,5	52	33,3	0,001*
Только ПА	16	10,5	14	8,9	0,646
Только АР	12	7,9	42	26,9	0,001*
Только БА	16	10,5	2	1,2	0,001*
ПА + АР	4	2,6	32	20,5	0,001*
ПА + БА	4	2,6	0	0	0,123
АР + БА	2	1,3	24	15,4	0,001*
ПА + АР + БА	0	0	26	16,7	0,001*

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

При изучении анамнестических данных о манифестации АтД выявлены достоверные различия в исследуемых группах: среднее значение возраста пациентов в дебют заболевания в

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 ( $p < 0,05$ ). Длительность первого эпизода обострения в 1 группе в среднем составляло  $1,37 \pm 0,99$  месяцев, во втором –  $6,05 \pm 4,11$  месяцев ( $p < 0,05$ ).

При ретроспективном изучении анамнестических данных по выпискам из амбулаторных карт и историй болезней удалось оценить тяжесть клинической картины течения АтД на разных возрастных промежутках по шкале IGA. В результате статической обработки выявились достоверные различия между выраженностью клинических проявлений заболеваний в динамике (Рисунок 2).

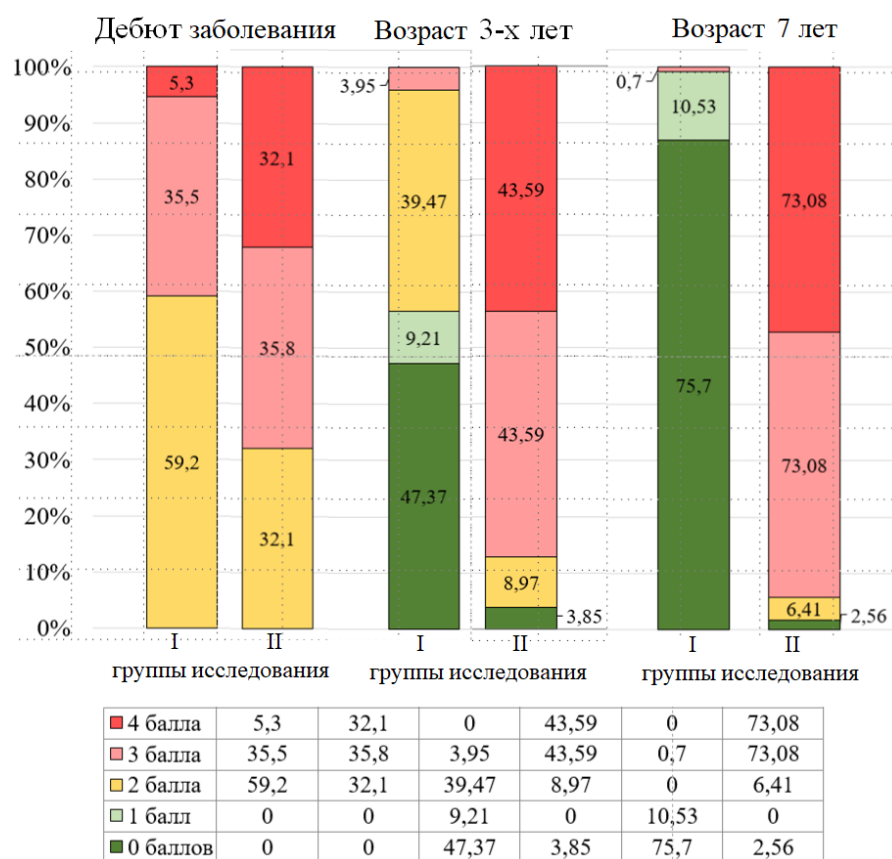


Рисунок 2 – Динамика клинической картины по шкале IGA в изучаемых группах

Так, в момент манифестации в обеих группах наблюдались клинические проявления от легких до тяжелых, при этом в 1 группе исследования наибольшее число, 90 больных (59,2%), страдали легким течением АтД, тогда как во 2 группе исследования можно отметить примерное равное количество пациентов с разной степенью тяжести, от 2 до 4 баллов. 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 2). 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 2). Таким образом, тяжесть течения в момент манифестации заболевания не коррелирует со степенью тяжести в возрасте после 8 лет.

Поскольку на сегодняшний день выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций FLG, не представляется возможным введение в рутинную практику генетических анализов. Однако, существует косвенный клинический признак наличия мутаций гена филаггрина - гиперлинеарность ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп. В условиях нашего исследования мы определяли наличие корреляции между тяжелым течением АД и наличием данного клинического признака. Сравнительный анализ показал достоверные различия: среди детей с тяжелым течением АД значительной чаще встречается изучаемый признак (в 86 (55,1%) случаях), чем среди пациентов с легким течением (в 28 (18,4%) случаях) ( $p < 0,05$ ).

Изучение наличия инфекционных осложнений в анамнезе заболевания внутри каждой из групп дало следующие результаты: инфекционные осложнения микробной вирусной, грибковой и бактериальной этиологией достоверно чаще встречается среди пациентов с тяжелым течением АД ( $p \leq 0,05$ ). Однако, в ходе статистической обработки выяснилось: частота встречаемости пиодермий не была ассоциирована с тяжестью течения заболевания ( $p > 0,05$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 – 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 АД ( <i>S. aureus</i> )	110	72,4	150	96,2	<0,0001*
	Буллезное импетиго	26	17,1	29	18,6	0,714
Грибковое инфицирование		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  $p \leq 0,05$



Следующим этапом в исследовании стало изучение применяемой терапии – диеты и наружных и системных препаратов. В результате сравнительного анализа выяснилось, что в обоих исследуемых промежутках времени частота применения гипоаллергенной диеты в период обострения в обеих группах наблюдения был практически одинаковой: до 3-х лет – 98,7% в 1 группе, 96,2 % во 2 ( $p>0,05$ ); с 3-х до 7 лет – 85,5%, 79,5%, соответственно. 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 обеих группах. В то время как в возрасте от 3-х до 7 лет диета приводила к улучшению достоверно чаще в группе детей с легким течением, но в целом была менее эффективна: в 1 группе – 6,6%, во 2 группе – 1,3% ( $p<0,05$ ). В межрецидивный промежуток в возрасте до 3-х лет достоверно чаще пациенты с тяжелым течением АтД (84,6%) соблюдали гипоаллергенную диету, чем пациенты с легким течением АтД (64,5%,  $p\leq 0,05$ ), что связано с обострениями при ее нарушении. Такая же взаимосвязь отмечалась и в возрастном промежутке от 3-х до 7 лет. Однако в группе с легким течением 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 нарушения гипоаллергенной диеты ( $p<0,05$ ) в обеих группах исследования, как фактора риска обострения.

При изучении фармакотерапевтических методов лечения выяснилось, что в лечении пациентов с легким течением достоверно чаще использовали эмоленты по сравнению со второй группой исследования: в 1 группе – 98,7%, во 2 группе – 93,6%,  $p<0,05$ . Из наружных препаратов достоверно чаще назначали в группе с тяжелым течением АтД топические ингибиторы кальциневрина: в 1 группе – 63,2%, во 2 группе – 76,9%,  $p<0,05$ . Такая же закономерность установилась и для системных методов терапии, сГКС: в 1 группе – 28,9%, во 2 группе – 100%,  $p<0,05$ .

При изучении результатов лабораторных данных по наличию специфических IgE к различным аллергенам в возрастном промежутке до 3-х лет выяснилось, что во всей выборки пациентов наиболее часто (в 66,88% случаев) была отмечена сенсibilизация к белку коровьего молока (БКМ), чуть реже к белкам куриного яйца (31,82%) и пшенице (21,43%). Для данных продуктов в динамике (в возрасте после 3-х лет) наблюдается снижение частоты сенсibilизации. Обратная динамика с повышением частоты сенсibilизации к пищевым продуктам наблюдается для всех остальных исследуемых аллергенов из группы «большой восьмерки»: арахиса, орехов, рыбы, морепродуктов, сои. Также отмечается кратное увеличение частоты сенсibilизации в пыльцевым, эпидермальным, бытовым и плесневелым аллергенам в возрасте от 3-х до 7 лет по сравнению частотой в раннем детском возрасте. При проведении сравнительного анализа групп исследования обнаружилась такая же тенденция внутри каждой группы к проявлению

сенсibilизации в разные возрастные промежутки, характерная для общей совокупности (Рисунок 3). 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 АтД достоверно чаще встречается сенсibilизация ко всем обозреваемым аллергенам по сравнению с 1 группой в исследуемых интервалах времени, но обращает на себя внимание кратное увеличение частоты сенсibilизации к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам в возрасте от 3 до 7 лет.

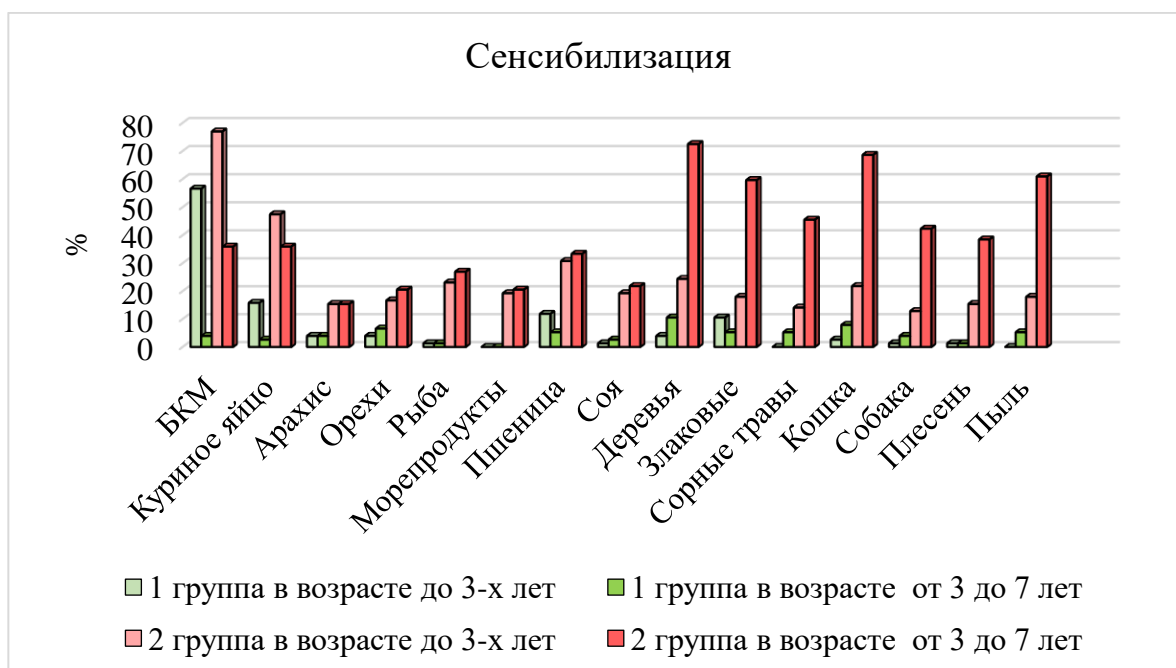


Рисунок 3 – Характер сенсibilизации у пациентов в зависимости от степени тяжести атопического дерматита и возраста

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 домашними животными. Среди исследуемых прогностических факторов достоверно чаще в группе с тяжелым течением АтД встречались сопутствующие атопические заболевания, длительная и ранняя манифестация заболевания, тяжелое течение АтД в возрастном промежутке от 3-х до 7 лет, гиперлинеарность ладоней и подошв, вторичное инфицирование, а также поливалентная сенсibilизация. Для оценки диагностической точности целевого показателя («Тяжелое течение АтД») была произведена оценка относительных рисков. (Таблица 6). Таким образом, были отобраны ключевые факторы развития рисков событий, которые в последующем были использованы для построения прогностических моделей.

Первая прогностическая модель - дерево решений, позволяющая последовательно изучать эффект влияния отдельных переменных. Предложенная модель достоверна по статическим показателям: AuROC=0.95, эффективность=90%, что значит, что более 90 % всех случаев идентифицированы верно. В ходе статистического анализа было выделено 10 групп пациентов с разной степенью риска развития тяжелого течения АтД. При этом в дерево решений были включены следующие критерии: возраст манифестации, наличие гиперлинеарности ладоней, поливалентной сенсibilизации и коморбидных атопических заболеваний, а также тяжесть течения в возрасте 3-х лет. Последний признак дает ограничение по возрасту в применении данного метода. Наибольшую группу риска составляют пациенты с дебютом заболевания в возрасте до 5 месяца жизни, гиперлинеарностью ладоней, поливалентной сенсibilизацией и коморбидными атопическими заболеваниями, риск составляет практически 100% (Рисунок 4).

Таблица 6 – Оценка относительных рисков развития тяжелого течения АтД по ключевым характеристикам. ДИ – доверительный интервал

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  $p \leq 0,05$

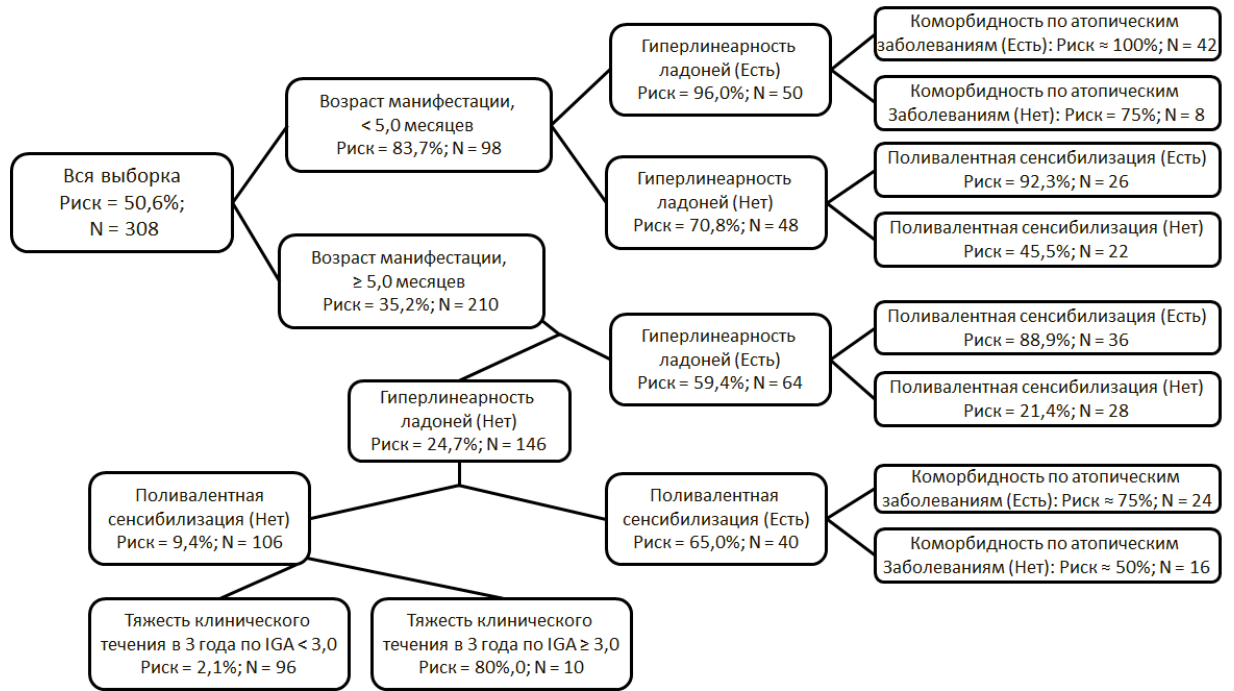


Рисунок 4 – Дерево решений в прогнозировании персистенции тяжелого течения АД

Для оценки вклада каждой изучаемой характеристики в развитии тяжелого течения АД был проведен множественный регрессионный анализ, в котором независимыми переменными (предикторами) были некоторые количественные показатели. Отбор факторов для модели выполнялся методом исключения по методу Вальда, по результатам которого в регрессионный анализ вошли следующие переменные: «поливалентная сенсibilизация» (есть/нет), «гиперлинеарность ладоней» (есть/нет), «тяжесть течения АД в возрасте 7 лет по шкале IGA» в баллах. Результаты регрессионного анализа для каждого показателя в отдельности приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Характеристики взаимосвязи факторов, вошедших в анализ, с вероятностью развития тяжелого течения. ДИ – доверительный интервал

Предиктор	AuRO C	Отноше ние шансов (95% ДИ)	Коэффицие нт регрессии	Урове нь P
Константа	-	-	-7,346	<0,0001
Поливалентная сенсibilизация	0,884	68,98 (8,01; 594,18)	4,2338	0,0002
Гиперлинеарность ладоней	0,897	5,68 (1,26; 25,53)	1,7361	0,0484
Тяжесть клинического течения в 7 лет по IGA	0,995	15,58 (5,97; 40,63)	2,7460	<0,0001
Качество модели	$r^2=0,995$ ; $F(308)=1\ 074,34$ ; $p<0,0001$			

Результаты анализа (Таблица 6) показывают, что коэффициент детерминации  $r^2=0,995$  чрезвычайно высок, что свидетельствует об адекватности модели. Регрессионная модель может быть представлена следующим образом:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где}$$

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

где  $X_{\text{пол.сенсibil.}}$  – наличие поливалентной сенсбилизации (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. 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 0,9989. При значениях функции 0,9989 и выше прогнозировался высокий риск развития тяжелого течения. При значениях ниже 0,9989 – низкий риск. Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции  $P$  составила 97,44%, а специфичность – 98,63%

Вторым этапом исследования являлось практическое применение полученных прогностических моделей для пациентов со среднетяжелым течением АТД, как обоснование применения генно-инженерного терапии препаратом дупилумаб. В отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 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%.

Данным пациентом была проведена терапия дупилумабом строго в соответствии с аннотацией к препарату 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).

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 8). 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 (Рисунок 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 7.

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 течении 7 дней. В исследуемой выборке не было отмечено явлений герпетических инфекций. Покраснение и отек в месте инъектирования 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.

Таблица 8 – Изменение показателей у пациентов с тяжелым АтД на фоне лечения препаратом дупилумаб на 13-й и 26-й неделях

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		$49,8 \pm 3,5$	$21,1 \pm 3,5$	$13,7 \pm 2,8$
Среднее значение EASI, баллы		$24,2 \pm 2,5$	$12,5 \pm 4,1$	$5,3 \pm 3,3$
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

## 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±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±7,33 балла, EASY - 25,22±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 АтД характерен высокий уровень (не менее 560 пг/мЛ) хемокина, регулируемого тимусом и активацией (CCL17/ TARC), в сыворотке крови по сравнению с больными с легким течением АтД (уровень CCL17/ TARC 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, характеризующиеся наличием факторов рисков и предикторов персистенции тяжелого течения, целесообразно раннее назначение генно-инженерной биологической терапии

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тамразова, О. Б. Изменённый микробиом кожи – важнейший признак атопического дерматита / О. Б. Тамразова, **Е. А. Глухова**, А. В. Тамразова, Н. Ф. Дубовец // Российский аллергологический журнал. – 2021. – № 18(4). – С. 107–115.

2. 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. [Scopus]

3. 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. – № 16(13). – С. 47–53. [Scopus]

4. Ревякина В.А. Успешное применение ингибитора янус-киназ для лечения атопического дерматита / В. А. Ревякина, В. А. Мухортых, И. А. Ларькова, **Е. А. Глухова** [и др.] // **Российский педиатрический журнал**. – 2022. – № 25(4). – С. 225–229.

5. **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. – № 3(70). – С. 14-23.

6. **Глухова, Е. А.** Предикторы тяжелого течения атопического дерматита / Е. А. Глухова, В. А. Мухортых, О. Б. Тамразова, А. В. Таганов, В. А. Ревякина // Вопросы питания. – 2022. – № 91(1). – С. 76–85.

7. 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.

8. Тамразова О.Б. Рецидивирующее течение атопического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова, **Е. А. Глухова Е.А.** [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т.17. – №6. – С. 193–200.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АР– аллергический риноконъюнктивит

АтД – атопический дерматит

БА –бронхиальная астма

БКМ – белок коровьего молока

ДИ – доверительный интервал

ИФА – иммуноферментный анализ

Общ. IgE – общий иммуноглобулин класса E

ПА – пищевая аллергия

сГКС – системные глюкокортикостероиды

Спец. IgE – специфические иммуноглобулин класса E

тГКС – топические глюкокортикостероиды

CCL17/ TARC –хемокин, регулируемый тимусом и активацией

EASI (EczemaAreaandSeverityIndex) – индекс распространенности и тяжести экземы

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

М – среднее значение

Me – медиана значений

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

SCORAD (ScoringofAtopicDermatitis) – шкала оценки степени тяжести атопического дерматита

SD – стандартное отклонение