

На правах рукописи



Аун Рами Юсефович

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

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Баткаев Эдгем Абдулахатович

Официальные оппоненты:

Соколова Татьяна Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, профессор кафедры

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» октября 2023 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент  **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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

Согласно современным представлениям, АД является мультифакториальным дерматозом, в развитии которого принимают активное участие разнообразные экзогенные и эндогенные факторы (Балаболкин И.И., 2017). Считается, что одним из ключевых факторов в развитии АД является генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма на различные экзогенные и эндогенные факторы, выражающаяся усилением функциональных возможностей Th2 лимфоцитов и синтеза IgE антител. Часто наследственно обусловленные атопические IgE – опосредованные реакции появляются вследствие медленно формирующейся сенсibilизации к различным по происхождению факторам внешней среды (Олисова О.Ю., 2015). Не подлежит сомнению, что значительное влияние на характер иммунопатологических реакций, приводящих к возникновению АД оказывают различные пищевые продукты. Определенное значение в формировании АД играют пищевые продукты и аллергены ингаляционного характера. Первично возникающие явления аллергии на пищевые ингредиенты многими авторами определяются как стартовая позиция (Ганиев А.Г., 2020), приводящая в дальнейшем вследствие схожести антигенных детерминант к развитию гиперчувствительности к

разнообразным по происхождению аллергенам, включая пыльцевые, эпидермальные, бактериальные и грибковые (Nutten S., 2015; Zaleska M., 2017). Доказано, что клиническая симптоматика АД возникает на фоне нарушений микробиомы кожи с доминированием золотистого стафилококка, выступающего как суперантиген (Gong J.O., 2006). Немаловажным моментом в формировании АД являются снижение уровня местной реактивности кожи, защитных свойств эпидермального барьера, смещение рН кожи к нейтральным значениям, что усугубляет транскутанную сенсibilизацию (Титова Н.Д., 2020; Fujii M., 2020). Кроме того, определенное значение в развитие воспалительной реакции при atopическом дерматите придается повышенному синтезу противовоспалительной химазы тучных клеток кожи, что определяет её гиперреактивное состояние и является одним из факторов, определяющих реализацию atopии.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении многих сторон патогенеза АД (Nakamura K., 2015; Waldman A.R., 2018), однако это не дает оснований считать, что у больных АД удастся в полной мере контролировать течение воспалительного процесса и предотвращать развитие тяжелых форм дерматоза, приводящих к значительному ухудшению качества жизни, а в целом ряде случаев и к инвалидизации больных (Beck K.M., 2019; Theodosiou G., 2019; Tsai T.F., 2019). Революционным достижением в разработке высокоэффективных методов лечения больных с тяжелыми, торпидно протекающими формами АД являлось создание медикаментозных средств, представляющих собой моноклональные антитела, дающие возможность селективного воздействия на различные звенья иммунных реакций, ингибируя продукцию ключевых цитокинов и блокируя таким образом аллергическое воспаление в коже (Смолкин Ю.С., 2020; Newsom M., 2020; Nguyen H.L., 2019).

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

Степень разработанности темы исследования

В последние годы в результате применения новых методов генетического и иммунологического анализа достигнут значительный прогресс в понимании сущности АД. Выявлено, что АД в значительной степени возникает вследствие суммации генетически детерминированных нарушений, приводящих при возникновении определенных предпосылок к активации различных иммунопатологических механизмов (Chiesa Fuxench Z.C., 2017). Большое внимание в исследованиях, касающихся АД, было уделено особенностям нарушений иммунного статуса у больных с различными по тяжести течения разновидностями заболевания (Gooderham M.J., 2018). Продемонстрировано, что у больных АД иммунный ответ, возникающий в ответ на внешнее воздействие аллергена, в силу генетической предрасположенности приводит к формированию IgE-сенсibilизации. Однако нередко дебют заболевания не сопровождался IgE-зависимой сенсibilизацией, которая появляется на более поздних этапах течения патологического процесса (Guttman-Yassky E., 2017). Сейчас рассматриваются две основные патогенетические теории развития АД (Shaker M., 2018). Согласно одной из них «Outside to Inside – снаружи – внутрь», ведущими механизмами, приводящими к развитию АД, являются нарушение проницаемости эпидермального барьера (ЭБ) и трансэпидермальная потеря воды. Согласно второй гипотезе «Inside to Outside – изнутри – наружу», первичными являются иммунные нарушения, а изменения ЭБ возникают на последующих этапах развития патологического процесса. До сих пор остаются не изученными первичные механизмы, инициирующие возникновение воспалительного процесса при АД, взаимосвязь нарушений иммунного ответа и патологических изменений основных морфофункциональных характеристик кожного барьера на последующих этапах течения заболевания. Остаются не выясненными ключевые базисные процессы, приводящие к развитию атопического марша. В последние годы наметилась неблагоприятная тенденция к частому развитию тяжелых в клиническом аспекте, протекающих без ремиссий, рефрактерных к рутинным методам лечения разновидностей АД (Huang E., 2018). Это обуславливает значительные сложности при назначении адекватной терапии АД. В ряде исследований (Çetinkaya G. P., 2019) показана достаточно низкая клиническая эффективность антигистаминной терапии

больных АД, которая не позволяет снизить активность воспалительного процесса и уменьшить площадь пораженной кожи. В настоящее время при тяжелых формах АД и недостаточной эффективности наружной терапии часто прибегают к назначению системных иммуносупрессоров, кортикостероидов и фототерапии, применение которых может вызвать серьезные нежелательные явления (Nygaard U., 2017, Cox L. J., 2016). Новые возможности и перспективы значительного повышения эффективности и безопасности терапии АД появились с разработкой биологических препаратов (Мурашкин Н.Н., 2020; Cabanillas B., 2017; Serra-Baldrich E., 2018). Поэтому актуально изучение эффективности различных режимов иммуносупрессивной терапии и целесообразности их сочетания у детей и подростков со среднетяжелыми, тяжелыми и очень тяжелыми вариантами течения атопического дерматита.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить характер изменений цитокинового статуса под влиянием дупилумаба, циклоспорина и сочетанного их применения у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.
2. Изучить динамику уровня сывороточного иммуноглобулина Е и эозинофилов под воздействием дупилумаба, циклоспорина и сочетанного их применения у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.
3. Оценить эффективность и безопасность сочетанного применения дупилумаба и циклоспорина и монотерапии дупилумабом и циклоспорином у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.
4. Разработать алгоритм выбора терапии у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой

Научная новизна

Выявлены разнонаправленные изменения в состоянии иммунного статуса больных атопическим дерматитом, характеризующиеся системными нарушениями

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

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, позволили расширить представления о процессах, приводящих к развитию клинической симптоматики тяжелых форм atopического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, заключавшихся в системных нарушениях гуморальной регуляции иммунного ответа. Показано, что в основе иммунометаболических нарушений при atopическом дерматите лежит процесс активация Т-клеток с преимущественным вовлечением клона Th2 и гиперпродукцией IgE. То есть прослеживается поляризация Th2 зависимого иммунного ответа, с гиперпродукцией определенного набора интерлейкинов, определяющих в конечном итоге направление развития иммунного процесса. Проведенные научные исследования послужили базисом для разработки нового патогенетически обоснованного подхода к оптимизации терапии больных с

тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, осложненного бронхиальной астмой, причём данный подход сочетает поэтапную иммуносупрессию дупилумабом и циклоспорином; также были разработаны критерии алгоритма назначения лечебных мероприятий при различных формах АД. Впервые разработанный сочетанный метод терапии больных АД дупилумабом и циклоспорином показал высокую клиническую эффективность и безопасность, позволившую в подавляющем большинстве случаев добиться стойкой клинической ремиссии или значительно смягчить течение воспалительного процесса, обеспечив выраженное улучшение качества жизни детей и подростков с АД. Разработанные клиничко-лабораторные критерии могут быть использованы для выбора вида иммуносупрессивной терапии, контроля эффективности проводимого лечения и имеют прогностическое значение.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования разработана с учетом поставленной цели и реализована на основе существующих в настоящее время основных принципов научного познания. В проведенной работе применялся общепринятый комплекс клинических, параклинических (анамнез жизни и настоящего заболевания, тяжесть клинического течения АД (с использованием EASI) и сопутствующей бронхиальной астмы, эффективность ранее проведенной терапии, частота и длительность рецидивов заболевания, оценка терапевтических возможностей и безопасности использованных лечебных методик согласно принципам доказательной медицины) и общелабораторных (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование уровня провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови) методов. В работе представлены результаты проведенной монотерапии дупилумабом, а также сочетанного лечения, включавшего дупилумаб и циклоспорин, направленных на нормализацию функциональной активности различных клонов Th с параллельно проведенной клиничко-лабораторной оценкой полученных результатов лечения.

Положения, выносимые на защиту

У детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, выявлены нарушения адаптивного иммунитета. Развитие клинической симптоматики атопического дерматита протекало на фоне

системных диспропорций в состоянии цитокиновой системы в виде повышения продукции IL10 на фоне сниженной концентрации IL12, что привело к доминированию клеточного ответа по Th₂ пути, усиленной выработки MIF и активации антигенов клеточной адгезии.

У больных с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, наблюдалось значительное повышение уровня общего IgE, сопровождавшегося эозинофилией. Была выявлена определенная корреляция между тяжестью течения атопического дерматита и уровнем общего IgE.

Иммунокоррекция дупилумабом больных с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, позволила снизить интенсивность клеточного ответа по Th₂ пути, нормализовать соотношение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов и уменьшить продукцию IgE антител. Включение циклоспорина в сочетанное лечение давало возможность погасить нарастающую активацию продукции провоспалительных цитокинов, способствуя окончательному регрессу воспалительного процесса.

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

Методы статистической обработки данных

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

данных учитывали 51 поправку Бонферрони на множественность сравнений. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистическая значимость считалась состоятельной при $p < 0.05$.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования базируется на результатах, полученных при использовании в работе научно-методического подхода, обеспечивающего объективность методик исследования и проведённых расчётов, достоверность полученных данных, а также основывается на аналитических методах описания полученных результатов. Основные положения доложены и обсуждены на заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Поспелова (18 апреля 2023 г.); на научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (май 2023 г.); на межкафедральной конференции кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (11 мая 2023 г.).

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

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы, в котором проведен анализ представленных сведений по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик атопического дерматита по данным медицинской документации, разработана анкета и с её помощью выполнен опрос пациентов. Автором лично отобрана группа больных АД с учетом показаний и противопоказаний к проведению настоящего исследования. Диссертант самостоятельно проводил клиническое обследование пациентов, анализировал данные полученные при клинико-лабораторном обследовании пациентов, осуществлял мониторинг клинико-иммунологических показателей в процессе проводимого лечения, проводил сравнительную оценку клинической эффективности и безопасности использованных в настоящем исследовании лечебных методик, интерпретировал результаты динамического наблюдения за пациентами после окончания терапии. Диссертантом осуществлена статистическая обработка результатов проведенных исследований, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, и выводы проведенного исследования, даны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы автором опубликовано 8 работ, из них научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий

Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 6; иные публикации по результатам исследования – 1; 1 - учебное пособие.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследованы и получили стационарное и амбулаторное лечение на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, в условиях дерматологического отделения Российской детской клинической больницы г. Москвы, в клинике «Личный Доктор» и медицинском центре «Эскулап» 85 детей и подростков с атопическим дерматитом.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 7 до 17 лет; среднетяжелая, тяжелая и очень тяжелая степень АД (индекс EASI более 18 баллов); наличие бронхиальной астмы, торпидное к ранее проводимой стандартной терапии течение АД; больные, чьи родители подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

В исследовании приняли участие 36 детей и подростков мужского пола и 49 – женского пола (Д:М=1,36). Возраст детей с атопическим дерматитом варьировал от 7

до 17 лет (медиана 11 лет 3 мес.). Согласно индексу EASI, атопический дерматит у 30 пациентов (35,3%) протекал как среднетяжелый, у 35 (41,1%) больных – в виде тяжелой разновидности заболевания и у 20 (23,6%) – в виде очень тяжелой разновидности дерматоза. Определялся высокий уровень таких заболеваний атопического генеза, как бронхиальная астма, выявленная у 30 (35,3%) детей и подростков, поллиноз – у 21 (24,7%); дисбиотические нарушения кишечника - у 44 детей (51,8%). Отягощенный семейный анамнез, заключающийся в наличии атопического дерматита у одного из родителей или у обоих, определен у 39 (45,9%) наблюдавшихся нами детей.

В рамках исследования в зависимости от вида проводимого лечения методом рандомизации были сформированы 2 группы больных (Таблица 1). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести клинического течения АД до начала лечения. Первую группу составили 45 детей и подростков с АД, причем 20 из них (подгруппа 1А) получали сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином, а 25 пациентов (подгруппа 1Б) – монотерапию дупилумабом. Во вторую группы вошли 40 больных, которым проводилась терапия циклоспорином.

Таблица 1 – Количество пациентов в группах

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

Всем пациентам до начала лечения назначался комплекс общеклинических исследований: общий анализ крови (исследование гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), биохимический анализ крови (исследование общего белка, креатина, билирубина, триглицеридов, АлАТ, АсАТ, глюкозы, щелочной фосфатазы), общего анализа мочи; проводилось исследование содержания общего IgE, цитокинового статуса. В ходе лечения всем больным назначался контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего IgE, цитокинового статуса, а также определялась концентрация циклоспорина каждые 2 недели до начала снижения дозы препарата.

Уровень цитокинов (ФНО- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-12, IL-13) определяли в сыворотке крови с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа, применяя диагностические наборы реактивов BioSource Camarillo (США). Содержание МИФ в сыворотке крови и продукцию МИФ периферическими мононуклеарными клетками измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Дупилумаб вводился с интервалом в 14 дней в дозе от 0,2 до 0,3 г. В группе 1А дупилумаб применялся 12 недель, после чего спустя 2 недели назначался курс циклоспорина в суточной дозе 2,5 мг/кг в 2 приема в течение 4 недель и топический антагонист кальциневрина. В группе 1Б дупилумаб применялся 16 недель, после чего назначался топический антагонист кальциневрина. Больным 2-й группы назначался циклоспорин в суточной дозе 3,0 мг/кг в 2 приема; по достижении выраженного клинического эффекта суточная доза препарата постепенно снижалась до полной отмены; лечение проводилось на протяжении 12 недель, после чего назначались топические антагонисты кальциневрина.

Результаты исследования

Изучение динамики изменений индекса EASI показало, что к окончанию 12-й недели лечения наблюдалось более значительное падение индекса EASI у больных 1А и 1Б групп по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе (Таблица 2). В дальнейшем такая направленность изменений местного статуса сохранялась, что подтверждается значениями индекса EASI к концу 18-й недели с момента начала лечения (индекс EASI у больных 1А - $1,9 \pm 0,2$ балла, у 1Б группы - $4,0 \pm 0,4$ балла, у пациентов 2-й группы - $13,1 \pm 0,9$ балла). У пациентов 1А группы интенсивность кожного зуда по шкале Pruritus VAS score снизилась с $7,7 \pm 0,8$ балла до $2,8 \pm 0,3$ балла, у пациентов 1Б группы – с $7,3 \pm 0,8$ балла до $4,8 \pm 0,4$ балла и у больных 2-й группы – с $7,3 \pm 0,8$ балла до $5,7 \pm 0,5$ балла. Таким образом, наибольшая степень угасания зуда достигнута у пациентов, получавших сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином.

Таблица 2 – Динамика индекса EASI у больных АД под влиянием различных лечебных методик

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

Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями EASI в исходном фоне и процессе лечения

В результате проведенных лечебных мероприятий удалось снизить негативную нагрузку АД на состояние пациентов, что в свою очередь привело к выраженному уменьшению значений ДИКЖ у пациентов всех лечебных групп. Так, показатель ДИКЖ у больных 1А группы статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшился на 85%, составив 2,8 (Q1=2,2; Q3=3,3) балла, у пациентов 1Б группы - на 82,4%, став равным 3,5 (Q1=2,6; Q3=3,9) балла, у больных 2-й группы – на 72,9%, составив 5,5 (Q1=4,9; Q3=5,9) балла.

В результате проведенного лечения клиническое выздоровление в виде полного разрешения патологического процесса достигнуто у 14 (70%) пациентов 1А группы, 15 (60%) больных 1Б группы и 19 (47,5%) больных второй группы (Таблица 3). Значительное улучшение с регрессом большей части эффоресценций наблюдалось у 4 (20%) пациентов 1А группы, 5 (20%) больных 1Б группы и 8 (20%) больных второй группы. Улучшение в состоянии местного статуса, характеризующееся регрессом определенной части высыпаний и прекращением появления новых элементов, достигнуто у 2 (10%) пациентов 1А группы, 4 (16%) больных 1Б группы и 9 (22,5%) больных второй группы. Положительных сдвигов в течении патологического процесса не отмечено у 1 (4%) больного 1Б группы и 4 (10%) пациентов второй группы.

Таблица 3 – Результаты применения различных лечебных методов у больных АД

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

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

За время наблюдения и лечения у больных, получавших различные лечебные методики, не возникали побочные нежелательные явления, требующие отмены препарата.

Динамические наблюдения за 65 больными АД, у которых в результате проведенной терапии наступило клиническое выздоровление или значительное клиническое улучшение показали, что наиболее благоприятные результаты наблюдались у пациентов, получавших сочетанное лечение. Так, у 12 (66,7%) из них состояние стойкой клинической ремиссии сохранялось в течение всего периода наблюдения (более года).

Комплексные иммунологические исследования позволили выявить значительные диспропорции в состоянии цитокиновой системы у больных АД

(таблица 4, 5, 6). Так, концентрация ФНО- α и IFN- γ в периферической крови практически не отличалась от референсных значений. Уровень IL-12 был статистически достоверно снижен по сравнению с референсными значениями (в 1Б группе - $25,0 \pm 2,0$ пг/мл, в 1А группе - $24,1 \pm 1,9$ пг/мл, во 2-й группе - $23,3 \pm 1,8$ пг/мл, при норме - $37,4 \pm 3,5$ пг/мл). Выявлено повышение уровня в сосудистом русле IL-10 до $28,8 \pm 3,1$ пг/мл – у больных 1Б группы, $29,7 \pm 3,2$ пг/мл – у больных 1А группы и $30,8 \pm 3,4$ пг/мл – у больных 2-й группы (при норме - $16,7 \pm 1,5$ пг/мл). Таким образом, было показано, что статистически достоверное повышение в крови количественного содержания IL-4 и IL-13, которые находятся в антагонистических взаимоотношениях с провоспалительными интерлейкинами, тормозя их продукцию через систему STAT, способствовало направленности иммунного ответа у больных АД по Th2 пути. Количественное содержание MIF в крови в среднем по всей группе больных АД статистически достоверно превышало референсные значения ($34,7 \pm 4,9$ нг/мл при норме - $6,3 \pm 1,1$ нг/мл). Спонтанная продукция MIF культурой моноцитов, как и после стимуляции мононуклеаров конковалином А статистически достоверно превышала аналогичные значения у здоровых лиц. Проведенные исследования показали, что у больных с АД уровень сывороточных антигенов sCD50 и sCD54 значительно превышал референсные значения (в группе 1Б – $315,8 \pm 28,1$ Ме/мл и $242,4 \pm 21,8$ Ме/мл соответственно, в группе 1А – $312,3 \pm 28,0$ Ме/мл и $249,3 \pm 30,3$ Ме/мл, во 2-й группе – $314,5 \pm 28,3$ Ме/мл и $240,4 \pm 32,4$ Ме/мл, при норме - $54,9 \pm 8,1$ Ме/мл и $38,4 \pm 5,1$ Ме/мл соответственно). В то же время наблюдалось статистически достоверное снижение относительного количества клеток CD50⁺ и CD54⁺ в периферической крови больных АД относительно референсных значений.

Результаты проведенных клинико-иммунологических исследований позволили выявить разнонаправленные сдвиги в состоянии адаптивного иммунитета в процессе применения различных медикаментозных средств.

Так, в группе 1Б (больные, получавшие монотерапию дупилумабом) в процессе лечения наблюдалось постепенное нарастание в сыворотке крови количественного содержания провоспалительных цитокинов, которое к 18-й неделе с момента начала лечения значительно превышало референсные значения (IFN- γ - $28,4 \pm 1,6$ пг/мл – до лечения и $34,5 \pm 1,9$ пг/мл – после лечения; ФНО- α - $22,3 \pm 1,4$ пг/мл - до лечения и

27,9±1,4 пг/мл – после лечения, при референсных показателях: 29,8±1,6 пг/мл и 23,0±1,4 пг/мл соответственно) (Таблица 4). Уровень противовоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-13) статистически достоверно уменьшившись, достиг референсных значений. Динамика изменений концентрации IL-12 и IL-10 носила разнонаправленный характер: уровень IL-12 повысился с 25,0±2,0 пг/мл – в исходном фоне до 39,1±3,5 пг/мл – после лечения; концентрация IL-10 упала с 28,8±3,0 пг/мл – в исходном фоне до 14,2±1,5 пг/мл – после лечения, при норме - 37,4±3,5 пг/мл и 16,7±1,5 пг/мл соответственно. У пациентов, находившихся на сочетанном лечении, в процессе терапии происходила нормализация количественного содержания в крови помимо IL-4, IL-13, IL-12, IL-10 также IFN-γ (29,8±1,6 пг/мл – до лечения и 31,0±1,9 пг/мл – после лечения, при норме - 29,8±1,6 пг/мл) и ФНО-α (22,9±1,4 пг/мл – до лечения и 22,0±1,4 пг/мл – после лечения, при норме - 23,0±1,4 пг/мл) (Таблица 5). У больных, которым проводилось терапия циклоспорином, наблюдалось снижение концентрации интерлейкинов, в результате чего их уровень стал ниже референсных показателей (IL-4 - 30,3±3,3 пг/мл – до лечения, 10,1±3,4 пг/мл – после лечения, при норме - 11,5±1,9 пг/мл; IL-10 - 29,0±3,2 - пг/мл – до лечения, 13,9±1,3 пг/мл – после лечения, при норме - 16,7±1,5 пг/мл) (Таблица 6). Применение различных лечебных методик у больных АД способствовало значительному снижению уровня MIF в сыворотке крови (Рисунок 1). Так, количественное содержание MIF в крови у больных 1Б группы уменьшилось с 33,8 ± 4,8 нг/мл до 8,5 ± 0,4 нг/мл, у больных 1А группы - с 35,2 ± 4,9 нг/мл до 5,5 ± 0,4 нг/мл, у больных 2-ой группы - с 34,1 ± 4,9 нг/мл до 3,8 ± 0,3 нг/мл при норме - 5,0 ± 0,4 нг/мл.

Таблица 4 – Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе монотерапии дупилумабом

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

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

Таблица 5 – Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе применения сочетанного лечения

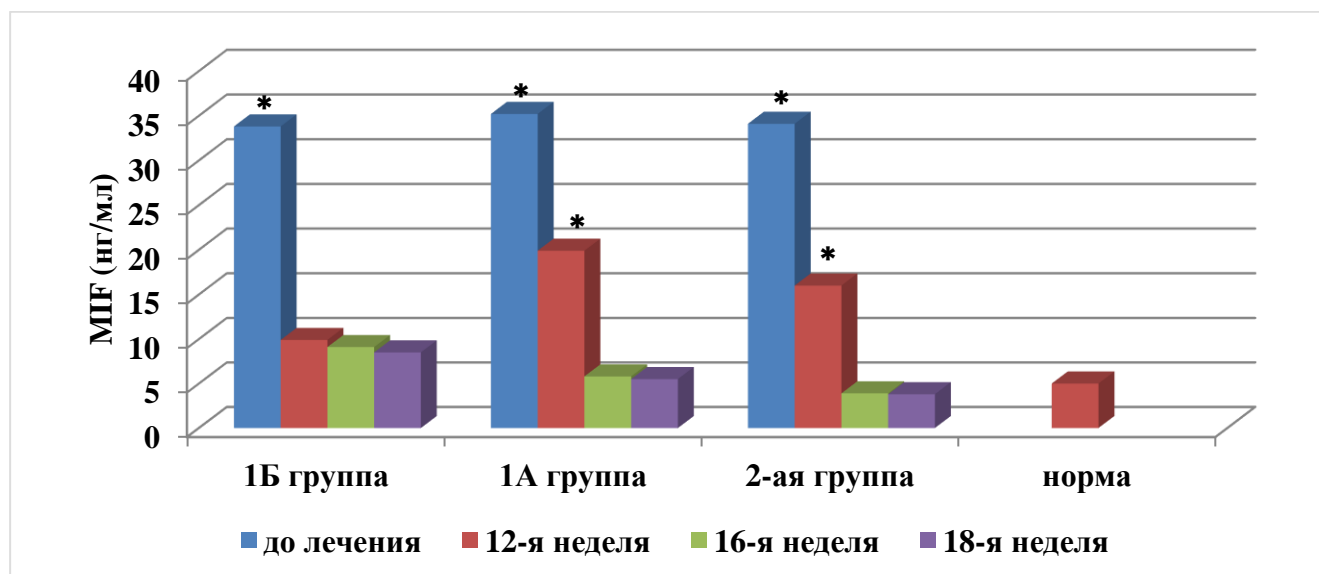
Больные 1А группы (дупилмаб + циклоспорин) (n=20)					
Цитокины (пг/мл)	До лечения	12-я неделя	16-я неделя	18-я неделя	Референсные значения
IFN- γ	29,8 \pm 1,6	28,8 \pm 1,6	30,3 \pm 1,9	31,0 \pm 1,9	29,8 \pm 1,6
ФНО- α	22,9 \pm 1,4	23,0 \pm 1,4	23,9 \pm 1,4	22,0 \pm 1,4	23,0 \pm 1,4
IL-4	29,1 \pm 3,3*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

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

Таблица 6 – Уровни цитокинов в крови детей и подростков с АД в процессе применения циклоспорина

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

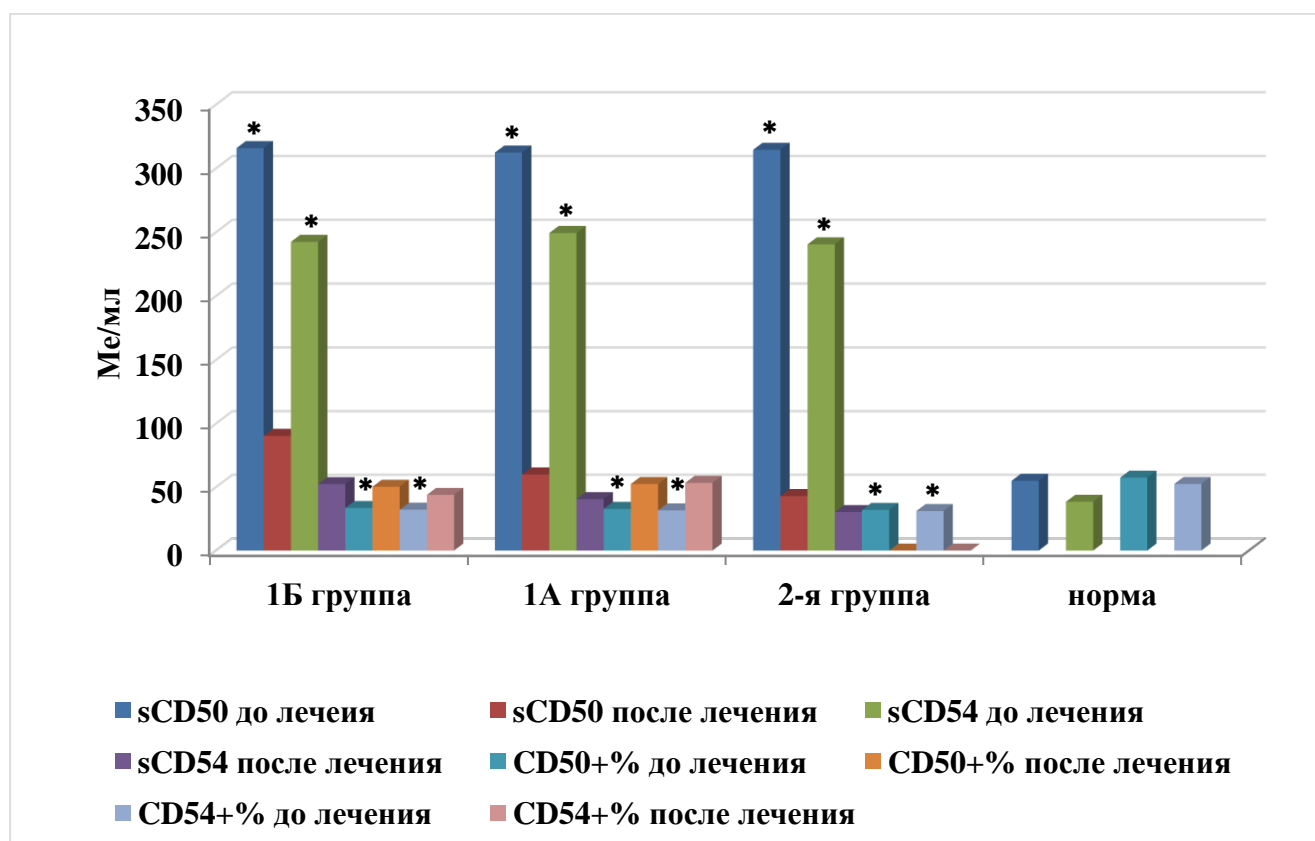
Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между показателями у больных и референсными значениями



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

Рисунок 1 – Динамика изменений MIF в крови на фоне применения различных лечебных методик у больных АД

Проведенная терапия привела к значительному снижению уровня спонтанного высвобождения MIF культурой моноцитов больных 1Б группы с $11,8 \pm 0,9$ нг/мл до $8,1 \pm 0,7$ нг/мл, у больных 1А группы - с $14,4 \pm 0,9$ нг/мл до $5,6 \pm 0,4$ нг/мл, и у больных 2-й группы - с $12,9 \pm 0,9$ нг/мл до $3,9 \pm 0,3$ нг/мл при референсных значениях - $5,0 \pm 0,4$ нг/мл. Параллельно отмечалось значительное снижение продукции MIF моноцитами при стимуляции их конковалином А у больных 1Б группы с $46,1 \pm 4,3$ нг/мл, до $27,9 \pm 1,9$ нг/мл, у больных 1А группы - с $45,2 \pm 4,2$ нг/мл, до $20,7 \pm 1,7$ нг/мл и у больных 2-й группы - с $46,9 \pm 4,3$ нг/мл, до $10,1 \pm 0,9$ нг/мл при норме равной $22,8 \pm 1,9$ нг/мл. Изучение системы молекул адгезии в процессе применения различных лечебных методик у больных АД показало, что наиболее выраженное положительное влияние на её состояние оказало сочетанное лечение, включавшее дупилумаб и циклоспорин (Рисунок 2).



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

Рисунок 2 – Динамика показателей системы молекул адгезии в процессе применения различных лечебных методик

Так, под его воздействием содержание сывороточных антигенов sCD50 и sCD54 статистически достоверно уменьшившись с $312,3 \pm 28$ ме/мл и $249,3 \pm 28,1$ ме/мл до $59,9 \pm 8,4$ ме/мл и $40,5 \pm 5,6$ ме/мл соответственно, достигло референсных значений ($54,9 \pm 8,1$ ме/мл и $38,4 \pm 5,1$ ме/мл). У больных, получавших сочетанное лечение, параллельно был отмечен значительной прирост относительного содержания в сосудистом русле мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺ с $32,8 \pm 4,0\%$ и $31,6\%$ до $52,4 \pm 5,9\%$ и $53,3 \pm 5,2\%$ соответственно, при норме $57,4 \pm 5,4\%$ и $52,4 \pm 5,1\%$. Таким образом, резкое снижение количественного содержания растворимых антигенов CD50 и CD54 в сыворотке крови и одновременной рост относительного количества CD50⁺ и CD54⁺ способствовали нормализации системы молекул адгезии, что в свою очередь предотвращало поступление фагоцитирующих клеток в зону воспаления в эпидермально-дермальном пространстве. У больных, получавших монотерапию дупилумабом, прослеживались такие же тенденции. Однако сдвиги показателей системы молекул адгезии были не столь значительны. Так, уровень содержания в крови сывороточных антигенов sCD50 и sCD54, как и относительное содержание мононуклеаров CD50⁺ и CD54⁺, после проведенной терапии существенно отличались от референсных значений. Особенностью влияния монотерапии циклоспорином на антигены молекул адгезии являлось то, что после проведенного лечения все показатели данной системы были значительно меньше референсных показателей.

Результаты обследования больных АД, включенных в различные группы в зависимости от вида проводимой терапии, показали, что до начала лечения у них наблюдалось значительное повышение числа эозинофилов в крови и общего IgE в сыворотке крови (Таблица 7). Под влиянием различных лечебных методик произошло падение количества эозинофилов и количественного содержания общего IgE в сыворотке крови. Однако наиболее выраженным снижением этих показателей было у больных АД, получавших монотерапию дупилумабом, менее демонстративным – у пациентов, находившихся на сочетанном лечении, и наименее значительным у пациентов в процессе лечения циклоспорином.

Таблица 7 – Содержание эозинофилов и общего IgE в крови больных АД в процессе применения различных лечебных методик

Показатель		1Б группа	1А группа	2-я группа	Референсные значения
EOS, $\times 10^9/\text{л}$	До лечения	0,96 \pm 0,22*	0,92 \pm 0,21*	0,98 \pm 0,24*	0,65 \pm 0,18
	После лечения	0,5 \pm 0,1	0,78 \pm 0,15	0,81 \pm 0,20	
Общий IgE (МЕ/мл)	До лечения	995 \pm 89,9*	984 \pm 82,6*	979 \pm 81,5*	32 \pm 8,1
	После лечения	29 \pm 7,5	38 \pm 9,2	232* \pm 21,2	

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

ВЫВОДЫ

1. Применение дупилумаба у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, способствует нормализации процессов интерлейкинзависимой клеточной кооперации, оптимизируя соотношение провоспалительных (ФНО- α , IFN- γ), противовоспалительных (И-4, И-13) и регуляторных (И-12, И-10) цитокинов на фоне снижения продукции MIF и уровня растворимых ICAM-3 и ICAM-1. Сочетанное применение дупилумаба и циклоспорина позволило избежать поляризации иммунного клеточного ответа по Th1 пути.
2. Терапия дупилумаба направлена на нормализацию числа эозинофилов и количественного содержания общего IgE в сыворотке крови детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой. При применении дупилумаба наблюдалось наиболее выраженное снижение этих показателей, менее демонстративное – при сочетанном лечении дупилумабом и циклоспорином, и наиболее слабое – при монотерапии циклоспорином.
3. Патогенетически обоснованный сочетанный метод терапии АД, включающий дупилумаб и циклоспорин, отличается высокой клинической эффективностью, позволяя без возникновения побочных действий и осложнений быстро купировать клинические проявления АД и в 67% случаев предотвратить развитие рецидивов заболевания. Терапевтические возможности монотерапии дупилумабом позволяют

его применение с хорошим профилем эффективности и безопасности при среднетяжелых формах атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Перспективы антицитокиновой терапии атопического дерматита / М.А. Гамара, **Р.Ю. Аун**, А.Ю. Фролова, А.Я. Инаури, В.Ю. Уджуху, Э.А. Баткаев // **Вестник последипломного медицинского образования**. – 2021. – № 2. – С. 3–8.

3. **Аун, Р.Ю.** Лечение тяжелой формы атопического дерматита / Р.Ю. Аун, Э.Р. Гуменная // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2022. – № 3. – С. 8–16.
4. Клинико-иммунологические результаты применения дупилумаба у детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / **Р.Ю. Аун**, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев // **Аллергология и иммунология.** – 2022. – Т. 23. – № 4. – С. 23–27.
5. Очоа, Л.Дж.Д.С. Перспективы применения ингибиторов фермента фосфодиэстеразы в лечении атопического дерматита / Л.Дж.Д.С. Очоа, **Р.Ю. Аун**, Л.Р.П. Очоа // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2022. – № 3. – С. 17-21.
6. **Аун, Р.Ю.** Таргетная терапия детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита: учебное пособие / Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, Э.А. Баткаев – М. – РУДН. – 2023. – 40 с.
7. **Аун, Р.Ю.** Эффективность и безопасность применения дупилумаба у детей с тяжелым дерматореспираторным синдромом / Р.Ю. Аун // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2023. – №1. – С.28–30.
8. Обоснование эффективности сочетанной терапии дупилумабом и циклоспорином детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / **Р.Ю. Аун**, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023 – Т.26. – № 3. – С. 349–356.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

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