

На правах рукописи



Кандрашкина Юлия Андреевна

**Особенности течения атопического дерматита у беременных с учетом
нейроиммунологических нарушений и оптимизация терапии**

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Орлова Екатерина Александровна

Официальные оппоненты:

Елисютин Ольга Гурьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение аллергологии и иммунопатологии кожи, ведущий научный сотрудник

Мигачёва Наталья Бегиевна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии Института профессионального образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «17» сентября 2024 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Атопический дерматит (АтД) является одним из самых распространенных дерматитов, существенно снижающий качество жизни больных и представляющий значимую социально – экономическую проблему современной медицины. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных АтД среди беременных женщин. В более 50% случаев течение АтД на фоне беременности ухудшается (Передкова Е.В. и др. 2019).

Согласно данным литературы, в основе АтД лежит совокупность сложных механизмов взаимодействия иммунной, нервной систем, кожи, а также влияние генетических факторов и факторов окружающей среды (Жильцова Е.Е. и др. 2018; Sroka–Tomaszewska J. et al. 2021). Важным звеном патогенеза считается дисфункция иммунной системы (Дрождина М.Б. и др., 2021; Bieber T., 2012). В развитии кожного воспалительного процесса принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток, а также секретируемые ими цитокины (Варламов Е.Е., 2018; Harris V.R. et.al., 2017).

Практически в 100% случаев при АтД отмечается кожный зуд (Tominaga M. et al., 2022; Yosipovitch G. et al., 2020). Наиболее значимыми цитокинами, принимающими участие в механизмах образования зуда, признаны интерлейкин (IL) 31 и IL-33 (Furie M. et al., 2019; Bonzano L. et al., 2023), в то же время они являются малоизученными при АтД на фоне беременности. IL-33 индуцирует выработку IL-31, запуская механизмы образования кожного зуда и расчесов. Расчесывание кожи, как механический фактор, способствует дополнительному высвобождению IL-33 из кератиноцитов (Imai Y., 2019). IL-33 подавляет выработку защитных белков кожи, что ведет к нарушению её барьерной функции (Imai Y., 2019; Thyssen J.P., 2014). Интерес представляет определение иммунологических маркеров (IL-31 и IL-33) при обострении АтД во время беременности.

Изучение психонейроиммунных взаимодействий при АтД у беременных женщин является актуальным в современной науке. Одним из значимых триггеров

АтД признан стресс (Meštrović–Štefekov J. et.al., 2018). Для комплексной оценки триггерных факторов развития АтД при беременности важно определить наличие тревоги.

Значимая роль в развитии АтД принадлежит нейропептиду – веществу Р (SP). Предполагается, что SP является одним из ключевых медиаторов зуда при АтД (Paramita D.A. et al., 2021). Однако при АтД у беременных женщин ранее не проводилась оценка нейромедиаторов.

Немаловажное значение в патогенезе АтД представляет дисфункция кожного барьера (Yang G. et al., 2020). Одним из возможных проявлений данного состояния является нарушение механизмов образования и распада защитных белков кожи, в частности, белка филаггрина (FLG) (Drislane C. et al., 2020). Чрезмерное накопление мономеров FLG в кератиноцитах приводит к преждевременной гибели данных клеток, поэтому внеклеточные везикулы/ экзосомы захватывают белок FLG и транспортируют в кровоток (Kobiela A. et al., 2023).

На сегодняшний день существует много работ по изучению мутаций гена FLG, определению FLG в коже при АтД, однако исследований содержания FLG в сыворотке крови проведено крайне мало.

На данный момент отсутствуют четкие рекомендации по ведению и лечению АтД у беременных женщин, поскольку во время беременности невозможно использовать весь арсенал лекарственных средств, применяемых для терапии АтД. Эмоленты при АтД эффективны в качестве базового ухода (Моисеева И.В. и др. 2017; Камаев А.В. и др. 2019) и не запрещены к применению при беременности. Топические противозудные средства, содержащие синтетический танин и полидоканол использовались ранее у беременных женщин с АтД (Монахов К.Н. и др. 2019). Тем не менее, применение комбинации эмолента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин), а также оценка безопасности и эффективности данного лечения обострения АтД при беременности ранее не проводились.

Исходя из сказанного выше, актуальность изучения особенностей течения АтД у беременных с позиции нейроиммунных взаимодействий в первую очередь заключается в малоизученности проблемы в целом и отсутствии четких рекомендаций по лечению данного заболевания у беременных.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по исследованию механизмов развития АтД (Варламов Е.Е. и др., 2018; Дрождина М.Б. и др., 2021; Dusa E. et.al., 2022; Bonzano L. et.al., 2023), однако особый научный и практический интерес представляет изучение иммунопатогенеза АтД у беременных женщин. Объектом исследования являются беременные женщины в период обострения АтД. Известно, что в основе патогенеза АтД лежит совокупность сложных механизмов взаимодействия иммунной, нервной систем и кожи (Sroka–Tomaszewska J. et.al., 2021; Li H. et.al., 2021). Тем не менее особенности взаимодействия цитокинов, нейропептидов и защитных белков кожи при обострении АтД во время беременности недостаточно изучены и представляют интерес. До настоящего исследования не проводилась комплексная оценка нейроиммунологических (IL-31, IL-33, SP) и биохимических (маркер дисфункции кожного барьера – FLG) маркеров АтД при беременности. Изучение механизмов обострения АтД на фоне беременности позволит оценить характер воспалительного процесса и на этой основе предложить патогенетический подход к лечению.

При беременности большинство лекарственных средств, используемых для лечения АтД, не разрешены к применению, поэтому важной задачей представляется определение биомаркеров обострения АтД с целью оптимизации терапии.

Цель и задачи исследования

Цель работы – изучить особенности течения и определить нейроиммунологические маркеры обострения АтД при беременности для оптимизации терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности обострения АТД и показатель тревоги у беременных женщин.
2. Определить концентрацию нейроиммунологических показателей (IL-31, IL-33, SP), защитного белка кожи (FLG) в сыворотке крови при обострении АТД во время беременности в сравнении с небеременными женщинами с АТД.
3. Изучить взаимосвязи уровней IL-31, IL-33 и FLG в сыворотке крови с индексом SCORAD и кожным зудом при обострении АТД.
4. Оценить эффективность и безопасность комбинации эомолента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин) в терапии АТД у беременных.
5. На основании полученных результатов создать математическую модель для прогнозирования эффективности лечения комбинацией эомолента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин). Разработать алгоритм ведения и лечения АТД при беременности.

Научная новизна

Впервые были изучены и выделены нейроиммунологические маркеры АТД при беременности. Впервые определено значение цитокинов (IL-31 и IL-33) при обострении АТД у беременных. Впервые проведено исследование уровня FLG в сыворотке крови при обострении АТД во время беременности. Впервые проанализирована роль психоэмоционального состояния при обострении АТД во время беременности.

На основании результатов исследования сформирован комплекс маркеров, что может способствовать оптимизации терапии АТД при беременности.

Впервые применена комбинация эомолента и топического противозудного средства для лечения АТД при беременности и проанализирована эффективность и безопасность данной комбинации. Разработана модель прогнозирования исхода

терапии. Доказана значимость определения индекса SCORAD, уровней FLG и IL-31 в сыворотке крови для оценки вероятности эффективного лечения.

Предложен алгоритм ведения АтД при беременности, что позволяет персонализировать подход к терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в определении биомаркеров (FLG, IL-31, IL-33) обострения АтД у беременных женщин. Исследованные иммунологические и биохимические показатели могут быть использованы для прогнозирования эффективности лечения АтД у беременных.

Полученные в ходе исследования результаты позволили научно обосновать и подтвердить эффективность предложенной комбинации эолента и топического противозудного средства.

Разработанный способ прогнозирования эффективности лечения послужил основой для формирования алгоритма ведения беременных женщин с АтД.

Методология и методы исследования

Методология спланирована исходя из поставленной цели и задач исследования. Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 гг. на базе ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. В работе были использованы следующие методики: способ диагностики степени тяжести по индексу SCORAD (согласно клиническим рекомендациям по АтД, 2020), оценка кожного зуда по шкале зуда 5 D (Elman S. et.al., 2010), анализ наличия и тяжести тревоги по шкале тревоги Бека (Beck A.T. et.al., 1988), характеристика качества жизни с применением дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) (Finlay A.Y. et.al., 1992).

Исследования, направленные на определение уровней цитокинов (IL-31, IL-33), SP и FLG методом иммуноферментного анализа (ИФА) были выполнены в Центральной научно – исследовательской лаборатории ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (к.б.н. Левашова О.А.).

Анализ и интерпретация полученных данных проводилась на кафедре

аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (зав. кафедрой– д.м.н., доцент Орлова Е.А.) при помощи статистических методов. Для лечения беременных пациенток с АтД применялась комбинация эмоленга и топического противозудного средства.

Личный вклад автора

Автором выполнен весь объем клинических исследований: отбор и курация пациенток, проведение забора материала для иммунологического исследования, обобщение и анализ полученной информации, составление базы данных и ее статистическая обработка. Автор совместно с научным руководителем осуществлял интерпретацию полученных результатов и подготовку материалов для публикации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для АтД на фоне беременности характерно наличие выраженного кожного зуда и нарушение психоэмоционального состояния с проявлением тревоги. Выявлена значимая взаимосвязь кожного зуда и тревоги.

2. Иммунопатогенез АтД при беременности характеризуется повышением уровней IL-31 и защитного белка кожи – FLG. Концентрация FLG в сыворотке крови зависит от индекса SCORAD, выраженности кожного зуда и значений иммунологических показателей (IL-31, IL-33) в сыворотке крови. IL-31 находится в прямой зависимости от показателя индекса SCORAD, выраженности кожного зуда, уровней IL-33 и FLG.

3. Разработан и научно обоснован метод лечения АтД при беременности, основанный на сочетании эмоленга и топического противозудного средства. Определены маркеры эффективности комбинированной терапии АтД у беременных. Наиболее значимыми показателями для лечения являются индекс SCORAD, уровни FLG и IL-31 в сыворотке крови. Разработана модель прогнозирования эффективного лечения АтД при беременности комплексом эмоленга и топического противозудного средства.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология. Направление исследования: 6. «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов», поскольку в ходе исследования были изучены механизмы развития АтД, разработаны биомаркеры обострения АтД и оптимизирована терапия АтД у беременных женщин.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала и использованием современных методик статистической обработки.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании Пензенского института усовершенствования врачей – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №21 от 28.11.23г.).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XXI Межрегиональном медицинском форуме акушеров – гинекологов ПФО «Неделя женского здоровья – 2020», г. Н. Новгород, 2020г., 70 Межрегиональной научно – практической конференции РНМОТ, г. Пенза, 2021г., XV Международной научно – практической конференции молодых ученых – медиков – СОВА 2021, г. Курск, 2021г., VIII Медицинском конгрессе – Актуальные вопросы врачебной практики, г. Ялта, 2021г., IX Межрегиональной научно – практической конференции «Сурская осень», г. Пенза, 2021г., Научно – практической конференции «Аллергические заболевания – расширение горизонтов возможностей. Вызов времени», г. Пенза, 2021г., III Республиканской научно – практической конференции с международным участием, посвященной памяти

профессора Д.К. Новикова «Витебская весна 2022: Инновации аллергологии и иммунологии» г. Витебск, 2022г., XXII Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», г. Пенза, 2022г., IV Республиканской научно – практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Д.К. Новикова «Витебская весна 2023: Инновации аллергологии и иммунологии» г. Витебск, 2023 г., 2nd International Symposium «Frontiers in Anatomy & Physiology Research & Education», Sarawak, 2023г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ: в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 статей – в иных изданиях; 5 публикаций в сборниках материалов научных конференций.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в лечебный процесс ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста, содержит 7 рисунков и 17 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (272 источника: из них 81- отечественный и 191- зарубежный).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: простой, открытый, клинический, сравнительный, проспективный, рандомизированный, контролируемый. В исследовании приняли участие 139 женщин.

На первом этапе были сформированы 4 группы исследования: 1 группу (основную) составили беременные женщины с обострением АтД ($n = 76$); 2 группу (группу сравнения) – небеременные женщины с обострением АтД ($n = 23$); 3 группу (группу сравнения) – беременные женщины без АтД ($n = 20$); 4 группу (контрольную группу) – небеременные женщины без АтД ($n = 20$).

Критерии включения: обострение АтД, информированное добровольное согласие.

Критерии исключения: крайне тяжелая степень тяжести АтД, психические заболевания, туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе, тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно – сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, нежелание участвовать в исследовании.

На втором этапе было проведено комплексное обследование пациентов, включающее в себя общее клиническое, лабораторное и иммунологическое исследования. Клиническое исследование включало в себя осмотр, сбор анамнеза, определение степени тяжести АтД, оценку ДИКЖ, уровня тревоги и зуда. Для диагностики степени тяжести АтД использовалась валидизированная шкала – индекс SCORAD (scoring atopic dermatitis). Для анализа степени негативного воздействия АтД на жизнь пациента применялся ДИКЖ. Для оценки зуда была использована шкала зуда 5 D. Для определения наличия и степени выраженности тревоги применялась шкала тревоги Бека.

В качестве биологического материала для проведения иммунологического исследования были приняты образцы крови, полученные от пациенток. Для оценки

уровня IL-31, IL-33, SP, FLG в сыворотке крови проводилось специальное исследование методом ИФА с использованием коммерческих наборов Bender Med Systems, BMS 2014 human IL-31 Elisa (Австрия), BMS 2014 human IL-33 Elisa (Австрия), Cloud – Clone Corp. (ССС, США) Elisa Kit for Substance P, Cloud – Clone Corp. (ССС, США) Elisa Kit for Filaggrin.

Беременным женщинам с АтД было назначено комбинированное лечение эмоментом и топическим противозудным средством. В составе эмомента – комплекс натуральных масел, мочевины, молочная кислота и витамин Е. Торговое название препарата – Липобейз (Инструкция по применению). Топические противозудные средства включали в себя полидоканол и синтетический танин. Торговое название – Неотанин (Инструкция по применению). Схема применения комбинации эмомента и топического противозудного средства: эмомент использовался в виде крема с нанесением на проблемные участки кожи равномерным слоем, через 10 минут применялось топическое противозудное средство в форме крема. Кратность применения комбинации: 3-4 раза в день в зависимости от клинической картины АтД. В случае выявления выраженных психоэмоциональных нарушений проводилась консультация психолога.

На третьем этапе проводилась статистическая обработка полученных данных. Определение взаимосвязей изучаемых показателей, выделение значимых маркеров активности АтД при беременности.

На четвертом этапе было выполнено повторное комплексное обследование группы беременных женщин с АтД спустя 4 недели (28-30 дней) от начала терапии с целью оценки эффективности назначенного лечения.

На пятом этапе определены наиболее значимые маркеры эффективности терапии эмомента и топического противозудного средства. На основании полученных результатов разработана математическая модель прогноза эффективности комбинации эмомента и топического противозудного средства.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и IBM SPSS Statistics 23.0 на персональном

компьютере. Качественные признаки оценивались и сравнивались по методу χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки средней ($M \pm m$), медианы (Me) и квартилей [$P25\%$; $P75\%$]. При статистическом анализе данных был использован тест Mann–Whitney для двух независимых выборок. Для сравнения двух зависимых выборок был использован тест Wilcoxon. Использован многофакторный анализ для определения значимых факторов и их взаимосвязи с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (R). Для расчета вероятности эффективного лечения применялась бинарная логистическая регрессия.

Результаты исследования

Особенности течения атопического дерматита при беременности

При оценке степени тяжести в структуре АД у беременных женщин было выявлено среднетяжелое течение в 51,3% (39/76 женщин), легкое течение – 30,3% (23/76), тяжелое – 18,4% (14/76). У небеременных женщин с АД легкое течение в 30,4% (7/23 женщин), среднетяжелое – 43,5% (10/23), тяжелое – 26,1% (6/23). Статистически значимого различия не выявлено ($p > 0,05$).

ДИКЖ у беременных женщин с АД (17,50 баллов) статистически значимо не отличался от данного показателя в группе небеременных с АД (14,00 баллов) (Mann–Whitney тест, $p > 0,05$). Поскольку в группах беременных и небеременных женщин без АД ДИКЖ был равен 0 баллов, то полученные данные подтверждают негативное влияние АД на качество жизни, в том числе и при беременности.

Уровень тревоги у беременных женщин с АД составил 14,50 баллов, что статистически значимо выше, чем у беременных женщин без АД (3,00 баллов), небеременных женщин без АД (0,00 баллов) (Mann–Whitney тест, $p < 0,05$). При детальном анализе тревоги выявлено статистически значимое различие между беременными и небеременными женщинами с АД по среднему уровню (χ^2 , $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженных тревожных расстройств во время обострения АД при беременности.

Анкетирование по шкале зуда 5D показало, что между группой беременных женщин с АтД, где среднее значение уровня зуда составило 20,00 баллов, и группой небеременных женщин с АтД (14,00 баллов) не имелось статистически значимого различия (Mann–Whitney тест, $p>0,05$). Однако у беременных женщин с АтД максимальное количество баллов по уровню интенсивности определено в 42,1% (32/76), у небеременных женщин с АтД в 13% (3/23) (χ^2 , $p=0,012$), по уровню длительности максимальное количество баллов у беременных женщин с АтД получено в 38,2% (29/76), у небеременных женщин с АтД в 8,7% (2/23) (χ^2 , $p=0,009$). Таким образом, при наличии обострения АтД у беременных женщин отмечается более длительный и интенсивный кожный зуд, чем у небеременных.

Течение АтД на фоне беременности имеет ряд отличительных особенностей. Согласно полученным результатам, АтД при беременности характеризуется интенсивным и длительным кожным зудом ($p<0,05$) и нарушением психоэмоционального состояния с повышенным уровнем тревоги ($p<0,05$).

Роль нейропептида SP в патогенезе атопического дерматита при беременности

При изучении показателя SP в сыворотке крови достоверных различий между группой беременных с АтД (139,03 пг/мл) и небеременных с АтД (143,25 пг/мл) выявлено не было (тест Mann – Whitney, $p>0,05$) (рисунок 1).

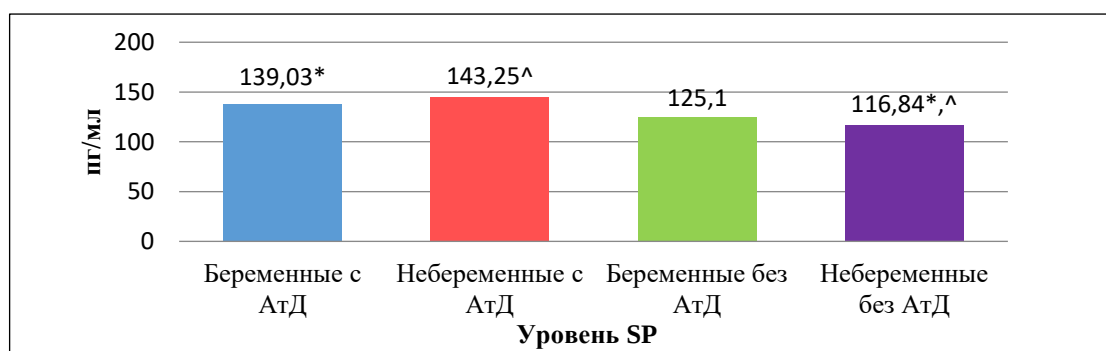


Рисунок 1 – Уровни SP у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Примечание: *, ^ – статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p<0,05$)

Однако уровень SP у беременных и небеременных женщин с АтД статистически значимо выше, чем в группе небеременных женщин без АтД (116,84 пг/мл) ($p<0,05$).

Таким образом, SP можно признать важным нейропептидом, принимающим участие в реализации кожного воспалительного процесса при АтД, в том числе и при беременности.

Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенезе атопического дерматита при беременности

Согласно полученным результатам, уровень IL-31 у беременных женщин с АтД статистически значимо выше, чем в других группах ($p<0,05$, тест Mann–Whitney) (рисунок 2). Однако и небеременные женщины с АтД имеют более высокие значения IL-31, чем группы без АтД ($p<0,05$).

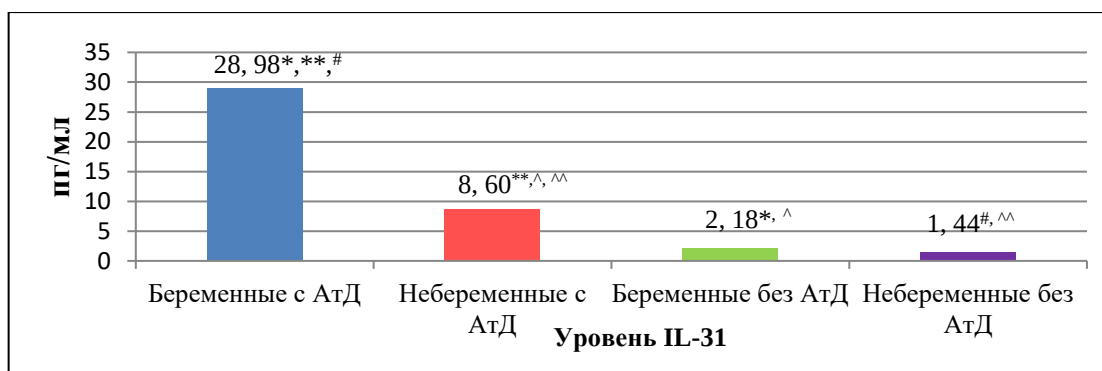


Рисунок 2 – Уровень IL-31 в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Примечание: *, **, #, ^, ^^ – статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p<0,05$)

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли IL-31 в механизмах развития кожного воспалительного процесса и зуда при АтД во время беременности.

Поскольку, согласно данным научной литературы, индукция IL-31 находится под контролем IL-33, было проведено исследование уровня данного цитокина в сыворотке крови (рисунок 3). Статистически значимых различий уровней IL-33 у беременных и небеременных женщин с АтД выявлено не было ($p>0,05$),

следовательно, беременность не оказывает значимого влияния на продукцию данного цитокина.

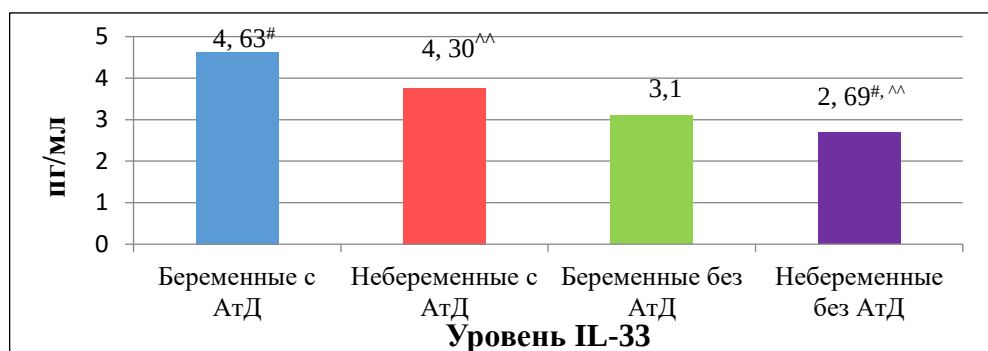


Рисунок 3 – Уровень IL-33 в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Примечание: #, ^^ – статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$)

Таким образом, течение АтД на фоне беременности сопровождается выраженными изменениями в продукции IL-31.

Роль филаггрина в патогенезе атопического дерматита при беременности

У беременных женщин с АтД уровень FLG в сыворотке крови значительно выше, чем в других группах (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$) (рисунок 4).

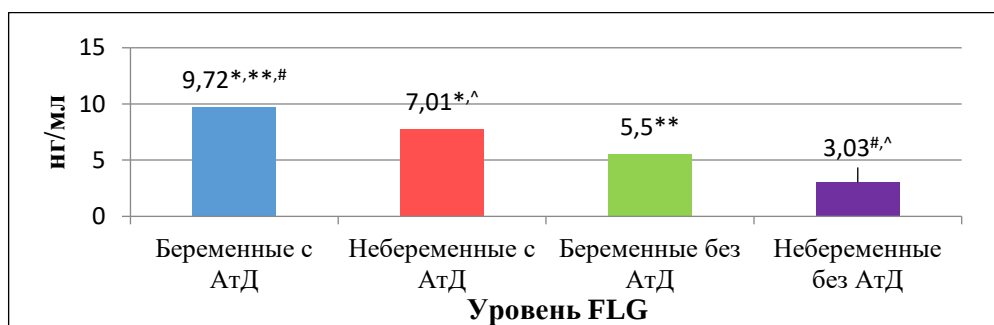


Рисунок 4 – Уровень филаггрина в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с атопическим дерматитом, беременных и небеременных женщин без атопического дерматита

Примечание: *, **, # , ^ статистически значимое различие (тест Mann–Whitney, $p < 0,05$)

При сравнении группы небеременных женщин с АтД и группы небеременных женщин без АтД выявлено статистически значимое различие (тест Mann – Whitney, $p < 0,05$), что может косвенно свидетельствовать о нарушении

метаболизма FLG в кожном покрове при АтД. Полученные результаты можно объяснить наличием последовательных изменений в экспрессии и локализации FLG. Предшественником FLG является профилагтрин, который на ранних этапах дифференцировки кератиноцитов способен свободно проникать в цитоплазму путем диффузии. В результате протеолиза и дефосфолирования профилагтрина увеличивается экспрессия FLG. Накопление мономера FLG в кератиноцитах в большом количестве приводит к преждевременной гибели клеток. Для поддержания «безопасного» внутриклеточного уровня FLG существует защитный механизм в результате которого происходит захват FLG внеклеточными везикулами – экзосомами и транспорт в сыворотку крови. Согласно данным литературы относительное содержание в везикулах остается неизменным, но у пациентов с АтД отмечается увеличение содержания экзосом с FLG (Kobiela A. et al., 2023).

Результаты уровня FLG в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин с АтД сопоставимы с данными исследований зарубежных авторов в группах детей и взрослых (Ghada A. et al., 2018 ; Rasheed et al., 2018). Однако в нашем исследовании у беременных женщин с АтД отмечаются более высокие значения FLG в сыворотке крови, чем в других группах, что свидетельствует о наличии выраженных изменений в функционировании кожного барьера при обострении АтД во время беременности.

Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита при беременности

Для определения наиболее значимых маркеров обострения АтД при беременности была проведена оценка корреляционных связей между наиболее важными факторами. Корреляционный анализ показал наличие сильной достоверной связи тяжести течения АтД (индекс SCORAD) и параметров IL-31 ($R = 0,716$, $p=0,001$, прямая связь), кожного зуда (шкала зуда 5D) ($R = 0,734$, $p=0,001$, прямая связь), а также наличие умеренной достоверной связи тяжести течения АтД (индекс SCORAD) и IL-33 ($R = 0,580$, $p=0,001$, прямая связь), FLG ($R = 0,653$,

$p=0,001$, прямая связь), тревоги (шкала Бека) ($R = 0,561$, $p=0,001$, прямая связь). Кроме того, в результате корреляционного анализа было выявлено наличие сильной достоверной связи между IL-31 и IL-33 ($R = 0,713$, $p=0,001$, прямая связь), IL-31 и кожным зудом ($R = 0,843$, $p=0,001$, прямая связь) и умеренной достоверной связи между IL-33 и кожным зудом ($R = 0,625$, $p=0,001$, прямая связь), кожным зудом и FLG ($R = 0,650$, $p=0,001$, прямая связь), а также FLG и IL-31 ($R = 0,675$, $p=0,001$, прямая связь), FLG и IL-33 ($R = 0,464$, $p=0,001$, прямая связь), SP и кожным зудом ($R = 0,430$, $p=0,001$, прямая связь).

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что значимыми показателями обострения АД при беременности являются IL-31, IL-33, FLG в сыворотке крови, кожный зуд по шкале зуда 5D, уровень тревоги по шкале тревоги Бека.

Оптимизация базисной терапии у беременных женщин с атопическим дерматитом

Клиническую эффективность применения комбинации эомолента и топического противозудного средства оценивали на 28-30 день с начала лечения. При сравнении параметра «Индекс SCORAD» до и после лечения было выявлено статистически значимое различие (тест Wilcoxon, $p<0,05$). Согласно полученным данным в большинстве случаев (76,3% – 58/76 женщин) достигнуто значительное снижение показателя и улучшение течения АД. На фоне лечения отмечено улучшение качества жизни по ДИКЖ в 98,7 % (75/76) случаев (тест Wilcoxon, $p<0,05$). На 30 день с начала лечения показатель уровня тревоги по шкале Бека составил 6,00 баллов, что достоверно ниже данного показателя до начала терапии (тест Wilcoxon, $p<0,05$). На фоне лечения отмечен значительный регресс кожного зуда по шкале 5D (6 баллов), что подтверждается статистически значимым различием (тест Wilcoxon, $p<0,05$).

Безопасность применения комбинации эомолента и топического противозудного средства оценивалась по наличию побочных эффектов. Только в

9,2% случаев (7/76) беременные женщины предъявляли жалобы на чувство жжения после применения топического противозудного средства.

Изменения на фоне комбинированного лечения эмоленом и топическим противозудным средством были отмечены и среди лабораторных показателей. В результате исследования было получено статистически значимое снижение концентрации IL-31 и FLG в сыворотке крови после лечения (тест Wilcoxon, $p < 0,05$). При сравнении уровня IL-33 до и после лечения отмечается лишь тенденция к снижению данного показателя ($p > 0,05$). При изучении уровня SP после лечения комбинацией эмоленга и топического противозудного средства не было получено статистически значимого различия (тест Wilcoxon, $p > 0,05$).

Согласно результатам проведенного исследования, применение эмоленга и топического противозудного средства при беременности благоприятно влияет не только на клиническое проявление АтД, но и на уровни биомаркеров обострения АтД при беременности.

Модель прогнозирования эффективности лечения атопического дерматита при беременности комбинацией эмоленга и топического противозудного средства

Математическая модель, позволяющая прогнозировать эффективность лечения АтД при беременности комбинацией эмоленга и топического противозудного средства, построена с применением многофакторного анализа. Корреляционный анализ показал наличие зависимости критерия эффективности от параметров индекса SCORAD (баллы) ($R = 0,725$, $p = 0,001$, прямая связь), FLG (уровень в сыворотке крови, нг/мл) ($R = 0,735$, $p = 0,001$, прямая связь) и IL-31 (уровень в сыворотке крови, пг/мл) ($R = 0,619$, $p = 0,001$, прямая связь).

При помощи метода пошагового регрессионного анализа была построена математическая модель: $y = 12,293 - 0,138x_1 - 0,468x_2 - 0,008x_3$, где y – коэффициент вероятности эффективного лечения комбинацией эмоленга и топического противозудного средства, x_1 – индекс SCORAD, баллы; x_2 – уровень FLG в сыворотке крови, нг/мл; x_3 – уровень IL-31 в сыворотке крови, пг/мл;

вероятность эффективности $p = \frac{1}{1+e^{-y}}$. При значении $p < 0,5$ – лечение комбинацией эомолента и топического противозудного средства АтД у беременных женщин будет неэффективно, при $p > 0,5$ – эффективно.

Процент правильного прогноза достигает 94,7%, в результате чего данную модель можно использовать для прогнозирования эффективности лечения АтД при беременности комбинацией эомолента и топического противозудного средства.

Алгоритм ведения и лечения беременных женщин с обострением атопического дерматита

Согласно полученной модели был разработан алгоритм ведения и лечения беременных женщин с обострением АтД (рисунок 5).

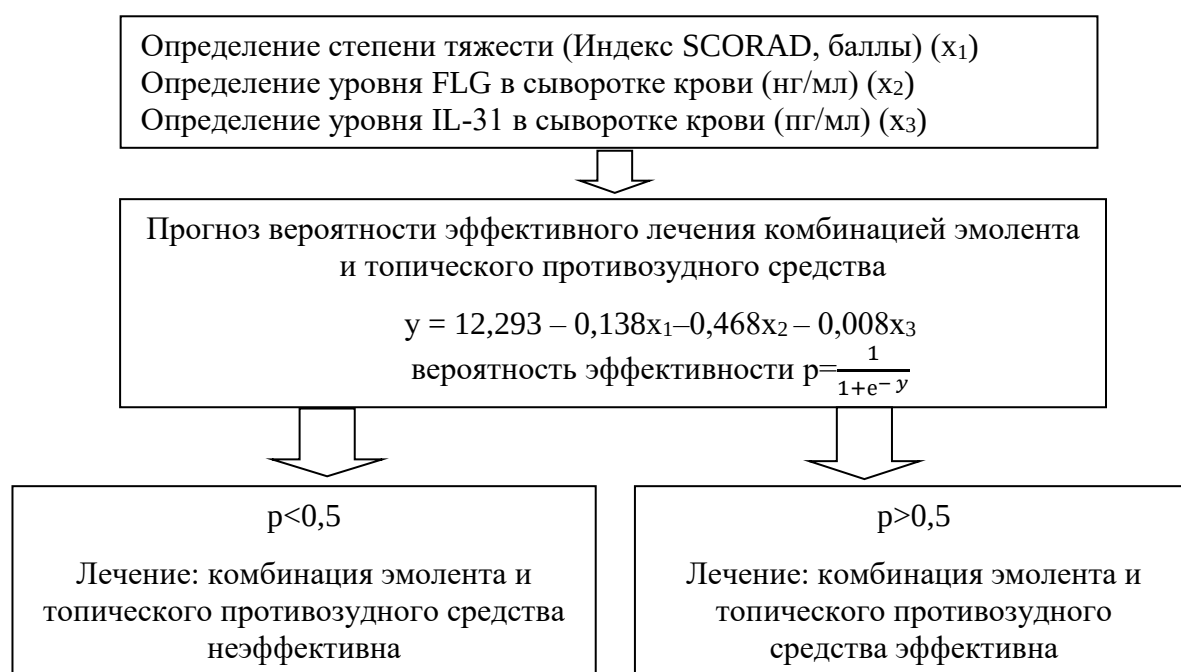


Рисунок 5 – Алгоритм ведения и лечения атопического дерматита при беременности

Разработанный алгоритм с использованием математической модели в практической деятельности врача способствует дифференцированному подходу к ведению и лечению беременных пациенток с АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенной работе были изучены и выделены иммунопатогенетические маркеры обострения АтД при беременности. Впервые проведено отечественное

исследование уровня FLG в сыворотке крови у беременных женщин с обострением АтД. Впервые определена роль и взаимосвязь FLG и цитокинов (IL-31, IL-33) при обострении АтД во время беременности. Проведена оценка эффективности и безопасности применения комбинированного лечения эмоментом и топическим противозудным средством. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии комбинацией эмомента и топического противозудного средства, в связи с чем, удалось персонализировать подход к лечению АтД у беременных. Терапия комбинацией эмомента и топического противозудного средства безопасна и патогенетически обоснована.

ВЫВОДЫ

1. АтД на фоне беременности характеризуется более длительным и интенсивным кожным зудом по сравнению с небеременными женщинами с АтД. Показатель тревоги у беременных женщин с АтД выше, чем у небеременных женщин с АтД.
2. Обострение АтД на фоне беременности сопровождается повышением уровня IL-31 в сыворотке крови, что в 3,4 раза выше, чем у небеременных женщин с АтД. Концентрация FLG в сыворотке крови у беременных женщин с АтД в 1,4 раза выше по сравнению с небеременными женщинами с АтД. Уровень SP и IL-33 у беременных и небеременных женщин с АтД не различается.
3. Определена прямая сильная корреляционная связь концентрации IL-31 в сыворотке крови с индексом SCORAD, уровнем IL-33 в сыворотке крови и выраженностью кожного зуда. Выявлена прямая умеренная корреляционная связь показателя FLG в сыворотке крови с уровнем IL-31 и IL-33 в сыворотке крови, индексом SCORAD и кожным зудом, показателем IL-33 в сыворотке крови с индексом SCORAD.
4. Применение комбинации эмомента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин) является эффективной и безопасной тактикой лечения АтД во время беременности.

Эффективность комбинированной терапии выявлена в 76,3% случаев, что выражалось в снижении индекса SCORAD, кожного зуда, ДИКЖ, уровня тревоги, концентрации FLG и IL-31 в сыворотке крови.

5. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии комплексом эмолента (комплекс натуральных масел, церамиды, фитостеролы, мочевины, молочная кислота, витамин Е) и топического противозудного средства (полидоканол, синтетический танин) у беременных женщин с АтД. На основании данной модели предложен алгоритм ведения и лечения беременных женщин с АтД с учетом установленных наиболее значимых маркеров (индекс SCORAD, FLG, IL-31).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации терапии АтД у беременных женщин целесообразно включение в алгоритм обследования определение индекса SCORAD и уровней FLG и IL-31 в сыворотке крови.
2. Беременным женщинам с обострением АтД, учитывая эффективность и хороший профиль безопасности, рекомендована комбинация эмолента и топического противозудного средства для купирования клинических проявлений заболевания. Женщинам из группы высокого риска по развитию обострения АтД при беременности показано применение наружной увлажняющей терапии для профилактики обострения и снижения вероятности развития тяжелой степени АтД при беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Тактика ведения больных атопическим дерматитом в период беременности/ Е. А. Орлова, О. П. Виноградова, Е. М. Костина, **Ю. А. Кандрашкина** // **Лечащий врач**. – 2021. – № 4. – С. 12 – 15.
2. **Кандрашкина Ю. А.** Нейроиммунные механизмы зуда при атопическом дерматите / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова, А. А. Прибытков // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 41. – С. 12 – 16.

3. Орлова Е. А. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе атопического дерматита: современное состояние проблемы / Е. А. Орлова, **Ю. А. Кандрашкина**, Е. М. Костина // **Фарматека**. – 2021. – Т. 28. – № 8. – С. 27 – 33.
4. Орлова Е. А. Роль филаггрина в развитии атопического дерматита / Е. А. Орлова, **Ю. А. Кандрашкина**, Е. М. Костина // **Практическая аллергология**. – 2021. – № 2. – С. 96 – 100.
5. Орлова Е. А. Особенности лечения атопического дерматита при беременности / Е. А. Орлова, **Ю. А. Кандрашкина**, Е. М. Костина // **Практическая аллергология**. – 2022. – № 1. – С. 15 – 19.
6. **Кандрашкина Ю. А.** Клиническая характеристика течения атопического дерматита при беременности / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова, А. Ф. Штах // **Медицинский совет**. – 2022. – №16(6). – С. 210 – 215. [Scopus]
7. **Кандрашкина Ю. А.** Нейроиммунные изменения при атопическом дерматите во время беременности / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова // **Молекулярная медицина**. – 2022. – №20(3). – С. 41 – 46.
8. **Кандрашкина Ю. А.** Психоэмоциональное состояние и уровень филаггрина при атопическом дерматите у беременных женщин / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова // **Иммунопатология, аллергология, инфектология**. – 2022. – № 2. – С. 55 – 57.
9. Изучение роли филаггрина в патогенезе атопического дерматита при беременности / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова, О. А. Левашова [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2022. – № 1(133). – С. 45 – 50. [Scopus]
10. **Кандрашкина Ю.А.** Роль интерлейкинов 31 и 33 в патогенетических механизмах атопического дерматита при беременности / **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова, А.Ф. Штах// **Иммунопатология, аллергология, инфектология**. – 2023. – №2. – С.36 – 39.
11. Филаггрин как маркер обострения атопического дерматита при беременности /**Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова, О.А. Левашова, Е.М. Костина // **Фарматека**. – 2024. – №1–2. – С.183 – 187.

12. **Кандрашкина Ю.А.** Изучение роли кортизола в патогенезе атопического дерматита при беременности/ **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова, Е.М. Костина// **Медицинский совет.** – 2024. – №18(2). – С.28–32. [Scopus]

13. **Кандрашкина Ю.А.** Клинико – эпидемиологическая характеристика атопического дерматита у беременных женщин Пензы и Пензенской области / **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: Материалы XX Межрегиональной научно – практической конференции. – Пенза, 2020. – С. 152 – 155.

14. **Кандрашкина Ю.А.** Некоторые особенности течения атопического дерматита у беременных женщин / **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова // 14 – й Международный форум дерматовенерологов и косметологов 17 – 19 марта 2021: сборник тезисов. – С. 37 – 38.

15. **Кандрашкина, Ю. А.** Кожный зуд как основной симптом атопического дерматита при беременности / **Ю. А. Кандрашкина**, Е. А. Орлова // Advances in Science and Technology: Сборник статей XXXVII международной научно – практической конференции. – Москва: ООО "Актуальность. РФ", 2021. – С. 34 – 35.

16. **Кандрашкина Ю.А.** Эффективность применения комбинации эмоленов и топических противозудных средств при обострении атопического дерматита / **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы XXI Межрегиональной научно – практической конференции. – Пенза: Тритон, 2022. – С.145 – 148.

17. **Кандрашкина Ю.А.** Оценка уровня филагтрина при атопическом дерматите у беременных женщин / **Ю.А. Кандрашкина**, Е.А. Орлова // «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных»: Материалы XXII Межрегиональной научно – практической конференции с международным участием. М.: Типография «Профессионал». – 2022. – С.160 – 162.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни

ИФА – иммуноферментный анализ

FLG – filaggrin (филаггрин)

IL – interleukin (интерлейкин)

SCORAD – Scoring Atopic Dermatitis (оценка атопического дерматита)

SP – substance P (вещество P)