На правах рукописи

РУСАКОВА ЛЮДМИЛА ЛЕОНИДОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ПРИ ДОЛГОСРОЧНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРА IL - 4, 13

3.1.21. Педиатрия
3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Мурашкин Николай Николаевич**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Пампура Александр Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2025 года в «____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 или на сайте http://www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025года

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Атопический дерматит (АтД, нейродермит, атопическая экзема) представляет собой мультифакторное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением кожи и зудом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями в отношении локализации и морфологии очагов воспаления, генетической предрасположенностью, с нарушением барьерной функции, дефектами иммунных механизмов и влиянием факторов окружающей среды (Кубанов А. А. с соавт., 2022; Матушевская Е.В. с соавт., 2022; Мурашкин Н.Н. с соавт., 2016).

У детей с АтД среднетяжелого и тяжелого течения очаги поражения кожи зачастую занимают большую площадь поверхности тела, а связанные с этим зуд, отсутствие сна, ограничения активности, плохая школьная успеваемость, депрессия и тревожность оказывают большое негативное влияние, чем другие распространенные заболевания кожи (Кубанов А. А. с соавт., 2019; Bawany F. et al., 2021).

Атопический дерматит является актуальной проблемой, как дерматологии, так и педиатрии, в связи с тем, что дебют заболевания приходится у 60-70% пациентов на первый год жизни и сохраняет свои клинические признаки на многие года, приобретая хроническое течение и этим снижает качество жизни, как себе, так и своей семье (Феденко Е.С. с соавт., 2021; Березина А. С. с соавт., 2023; Матушевская Е.В. с соавт., 2022). Распространенность АтД составляет примерно от 3% до 10% у взрослых и до 20% у детей во всем мире (Bylund S. et al., 2020; GBD 2017).

Роль наружной терапии в повышении эффективности лечения АтД среднетяжелого или тяжелого течения до конца не освещена в исследованиях по применению Дупилумаба у детей в возрасте старше 2-х лет. Назначение наружных препаратов с противовоспалительным действием в качестве средств проактивной терапии, в частности совместного использования топических кортикостероидных средств (метилпреднизолона ацепонат) с последующим переключением на топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами у пациентов, получающих дупилумаб в повышении эффективности системной биологической терапии и в поддержании контроля над течением АтД вообще не исследовались в мировой литературе. Разработка данной комплексной терапии направлено на предотвращение обострений атопического дерматита и, следовательно, длительную стабилизацию поражений кожи, что снижает скорость сенсибилизации кожи к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям и является фактором, пролонгирующим ремиссию, повышающий качество жизни пациентов с АтД. В связи с этим необходимо научно обосновать и внедрить в широкую дерматологическую и педиатрическую практику результативный и оптимальный алгоритм комплексного лечения атопического дерматита, способствующий повышению эффективности системной терапии ингибитором IL-4 и IL-13 (дупилумаб).

Степень разработанности темы

С учетом растущей распространенности атопического дерматита и хронического характера данного дерматоза, необходимы терапевтические меры, которые помогут быстро снизить симптомы основного заболевания, улучшить качество жизни больных с АтД, поддерживать длительную ремиссию, восстановить барьерные функции

эпидермиса и предотвратить обострения, что, в свою очередь, поспособствует профилактике аллергических заболеваний в будущем и улучшению приверженности к лечению (Джавахян М.А. с соавт., 2024; Кочергин Н.Г., 2024; Орлова Е.А. с соавт., 2024).

Несмотря на наличие обширного количества работ, посвященных лечению наружными и системными методами при атопическом дерматите, отсутствуют исследования, затрагивающие влияние конкретных схем комплексной терапии долгосрочного использования ингибитора IL - 4, 13 (дупилумаб) на эффективность и безопасность проактивной и биологической терапии в детском возрасте (Ann Allergy Asthma Immunol, 2024; Calzavara–Pinton P. et al., 2025; Deva M. et al., 2024; EuroGuiDerm, 2025). В связи с отсутствием на сегодняшний день научно обоснованных схем комплексного лечения, обеспечивающих эффективность, как в лечении атопического дерматита, так и в профилактике среднетяжелых и тяжелых форм АтД у детей, можно утверждать, что тема данной диссертации является весьма актуальной и имеет практическое значение.

Цель исследования: Разработать комплексный алгоритм ведения детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита, повышающий эффективность системной терапии ингибитором IL - 4, 13 (дупилумаб).

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность терапии ингибитором IL-4,13 (Дупилумаб) в сочетании с топическим применением кортикостероидных средств (метилпреднизолона ацепонат) в сочетании с эмолентами у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в аспекте 2х-летнего наблюдения.
2. Оценить клиническую эффективность терапии ингибитором IL-4,13 (Дупилумаб) в сочетании с топическим применением кортикостероидных средств (метилпреднизолона ацепонат), с последующим переключением на ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в аспекте 2х-летнего наблюдения.
3. Оценить клиническую эффективность терапии ингибитором IL-4,13 (Дупилумаб) в сочетании с использованием эмолентов, на основе церамидов у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в аспекте 2х-летнего наблюдения.
4. Провести сравнительную оценку клинической эффективности различных методов комплексной терапии пациентов, получающих ингибитор IL- 4,13 (Дупилумаб) в зависимости от метода наружной терапии у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита в аспекте 2х-летнего наблюдения.
5. Оценить безопасность использования ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) в аспекте 2х-летнего наблюдения на основании регистрации сведений о побочных эффектах и данных лабораторного мониторинга у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита.

Научная новизна

- Впервые в Российской Федерации изучена эффективность и безопасность ингибитора IL- 4,13 (Дупилумаб) в аспекте 2х-летнего его применения у детей.

- Впервые показан вклад различных наружных терапевтических методов в эффективность системных методов лечения атопического дерматита в детском возрасте старше 2х лет.
- Впервые представлен алгоритм длительного контроля над заболеванием у детей с использованием наружных и системных методов биологического лечения.
- Впервые продемонстрировано отсутствие необходимости мониторинга лабораторных показателей в процессе использования биологического агента дупилумаба в лечении атопического дерматита в детском возрасте.
- Впервые проведен анализ эффективности комбинированного применения системного ингибитора IL – 4,13 в сочетании с топическим ингибитором кальциневрина.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов исследования была научно обоснована и подтверждена эффективность предложенной комплексной терапевтической тактики, направленной на профилактику обострений АтД среднетяжелого и тяжелого течения у детей старше 2 лет, уменьшения тяжести течения заболевания и увеличение продолжительности ремиссии. Было продемонстрировано, что комбинированное использование ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) вместе с топическим кортикостероидом (метилпреднизолона ацепонат), с последующим переключением на ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами для длительной поддерживающей терапии, оказывает значительное положительное влияние на течение заболевания, снижает риск рецидива, улучшает качество жизни пациента и при этом обладает высоким профилем безопасности при его длительном применении. Долгосрочная оценка лабораторных показателей у пациентов, получавших данную терапию, показала отсутствие необходимости лабораторного мониторинга в процессе лечения.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике поликлинического и стационарного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Владимирской области «Областной кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Владимирской области, государственного бюджетного учреждения Брянской области «Брянская областная детская больница» Департамента здравоохранения Брянской области, в клиническую практику отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, а также в учебный процесс при реализации программ ординатуры в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации по специальности «Дерматовенерология» и «Педиатрия», в образовательный процесс для обучающихся по учебной дисциплине «Дерматовенерология» и «Педиатрия» кафедры дерматовенерологии, косметологии и ДПО ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автором был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, сформулированы цель и задачи исследования, а также подготовлены положения, которые будут представлены на защите. Также автор собрал необходимые данные, создал базу данных пациентов, а затем выполнил ее обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов, завершив написанием публикаций и подготовкой докладов на тему диссертационной работы.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного когортного наблюдательного исследования с использованием клинических, лабораторных и статистических методов. У всех пациентов было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании, проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте заболевания, наследственной предрасположенности, особенностях клинического течения, коморбидных состояниях и данных о предшествующей терапии. Всем пациентам был проведён физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса. Лабораторные исследования проводились с целью исключения сопутствующих соматических заболеваний и противопоказаний к проведению системной терапии: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), определялся уровень общего IgE. Лабораторный мониторинг проводился до лечения, на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения.

Для оценки тяжести атопического дерматита, а в дальнейшем эффективности проводимой терапии исследовались показатели шкал EASI, SCORAD, DLQI, IGA, ЧРШ, POEM перед включением в исследование, на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения. В эти же периоды наблюдения также проводилась оценка нежелательных явлений. Распределение пациентов по группам было осуществлено рандомно по 40 человек в каждой группе, которые отличались характером проводимой терапии. Все дети соблюдали гипоаллергенную диету.

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу в соответствии с единственным стандартом представления результатов рандомизированных клинических испытаний CONSORT. Оценка значимости различий средних значений, при нормальном распределении, а также частоты проявления признаков в различных группах пациентов осуществлялась с использованием параметрического критерия t-Стьюдента. Связь между качественными признаками анализировалась с помощью $\chi 2$ Пирсона.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб) является эффективным и безопасным препаратом для долгосрочной терапии среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте.

2. Использование стадийного алгоритма методов наружной терапии с применением тГКС, ТИК и эмолентов, содержащих церамиды повышает эффективность биологической терапии атопического дерматита.

3. Долгосрочное применение ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) значимо улучшает качество жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопического дерматита у детей.

4. Ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб) эффективно и быстро купирует зуд, длительно сохраняя эффективный контроль над данным симптомом атопического дерматита.

5. В долгосрочной перспективе для терапии Дупилумабом характерна высокая выживаемость. Эффективность лечения Дупилумабом увеличивается, отсутствует феномен «ускользания» клинического эффекта.

Степень достоверности результатов

Надежность результатов диссертации обеспечивается репрезентативностью выборки пациентов и тщательно продуманным дизайном исследования, соответствующим поставленным задачам. Данные работы подтверждаются достаточным числом участников и проведением комплексных клинико-лабораторных исследований. Для анализа клинических показателей использовались объективные методы и современные статистические подходы. В результате полученные данные, выводы и рекомендации имеют статистическую достоверность.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» (Смоленск, 2021г.), IV-й конференции «Интегративная и синтетическая дерматовенерология» (Смоленск, 2022 г.), научно-практической конференции «Новые возможности комплексного ухода при дерматозах» (Брянск, 2022г.), на Всероссийском конгрессе пациентов «Актуальные вопросы доступа пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями к инновационной терапии. Проблемы и пути решения» (Москва, 2022г.), на научном медицинском обществе «Медицинская практика» в рамках регионального совещания "Ключевые аспекты оплаты медицинской помощи пациентам, получающим ГИБП" (Москва, 2022г.), в дискуссионном клубе «Опыт применения препарата Дупилумаб в лечении тяжелого и среднетяжелого атопического дерматита» (Москва, 2022г.), в научно-практической конференции «Зудящие дерматозы, осложненные вторичным инфицированием. Тактика ведения пациентов» (Брянск, 2022г.), на научно-практической конференции «Современные подходы к терапии атопического дерматита» (Брянск, 2024г.), на форуме «Актуальные вопросы врачебной практики. Деснянские зори» (Брянск, 2023г.), на V Общероссийском форуме с кожными и аллергическими болезнями «Возможности врача при оказании помощи пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями кожи» (Москва, 2023г.), на научно-практической школе по обмену передовым опытом ведения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями кожи (Тула, 2023г.), на научно-практической конференции «Современная терапия атопического дерматита» (Брянск, 2025 г.), на VII межвузовской, междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология», посвященная 105-летию Смоленского государственного медицинского университета (Смоленск, 2025г.).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, 3 из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ для

публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 215 источников, среди которых 62 отечественных и 153 иностранных, так же имеются 2 приложения. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 59 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа проводилась на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии (заведующий отделением, д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор, профессор А.П. Фисенко). Проведение исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 2 от 20.02.2023 г).

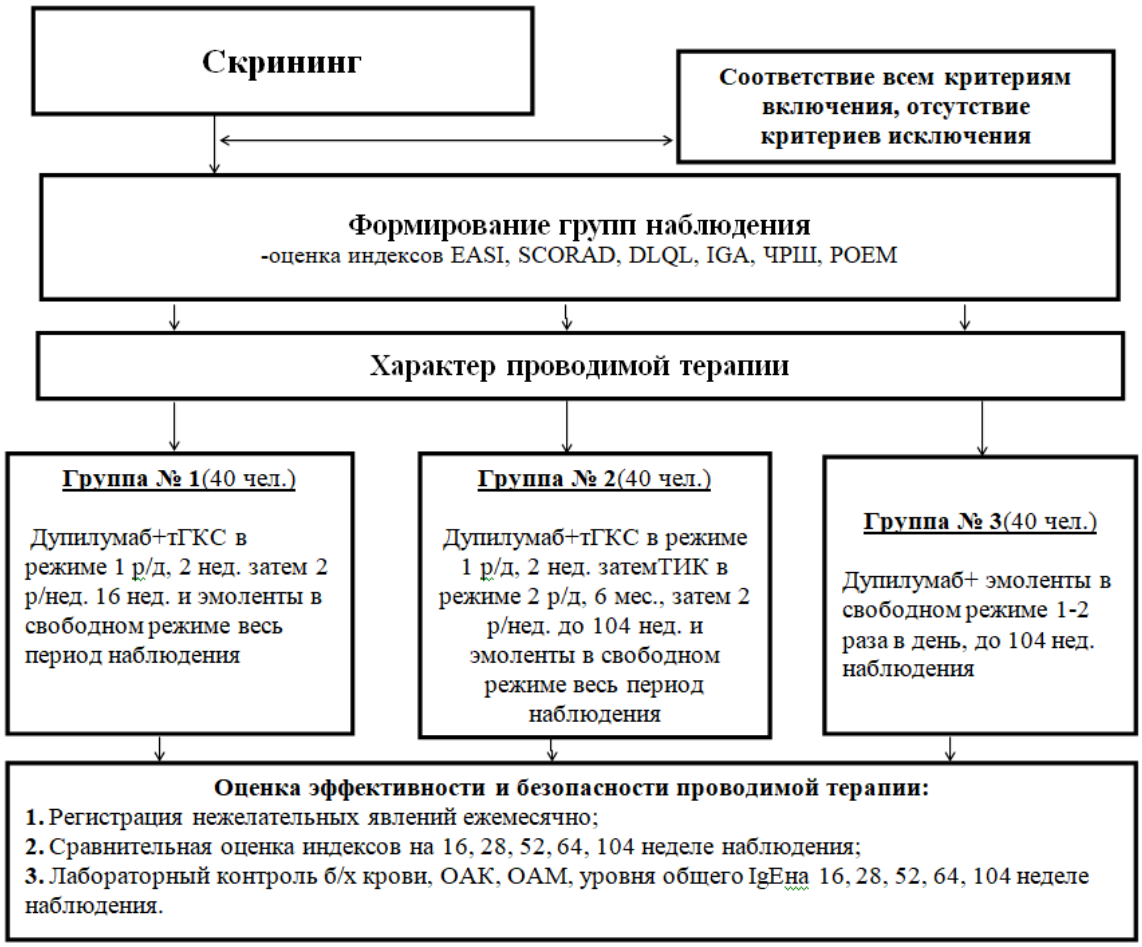


Рисунок 1 –Дизайн исследования

В ходе научного исследования было проведено ретроспективное и проспективное когортное наблюдательно исследование. В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1), сформирована группа из 120 пациентов в возрасте старше 2х лет. Все участники исследования имели диагноз атопический дерматит, при этом заболевание протекало в средней или тяжелой форме. Все дети соблюдали гипоаллергенную диету.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 2 до 17 лет;
2. SCORAD ≥25 (Scoring of Atopic Dermatitis);
3. Атопический дерматит среднетяжелого или тяжелого течения;
4. Применение в терапии ГИБП (Дупилумаб).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующие тяжелые неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринологические, печеночные и почечные заболевания в анамнезе;
2. Наличие острых бактериальных, вирусных инфекций;
3. Клинически значимые изменения в ОАК, ОАМ, биохимическом анализе крови.
4. Отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические методы обследования пациентов

У всех пациентов был проведён сбор анамнеза заболевания, включающего данные о дебюте заболевания, особенностях клинического течения и данных о предшествующей терапии. Всем пациентам был проведён физикальный осмотр с описанием локального статуса кожного патологического процесса. Диагноз АтД выставлялся на основании комплексного подхода: требовалось присутствие трех базовых критериев в сочетании с тремя или более дополнительными признаками заболевания, согласно классификации, разработанной Ханифином и Райком (Rudzki E. et al., 1994; Samochocki Z. et al., 2012; Samochocki Z. et al., 2000).

Шкалы оценки степени тяжести

Для оценки тяжести атопического дерматита основывались на данных показателей шкал EASI, SCORAD, DLQI, IGA, ЧРШ, POEM.

При оценке тяжести АтД по шкале SCORAD (индекс степени тяжести экземы) значения индекса может варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АтД). Тяжесть АтД при использовании шкалы SCORAD определяется следующими показателями: SCORAD < 25 – легкая степень тяжести; SCORAD от 25 до 50 – средняя степень тяжести; SCORAD > 50 – тяжелое течение атопического дерматита (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993).

Индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе/атопическом дерматите (Eczema Area and Severity Index) также использовался в нашей работе для оценки степени тяжести АтД. Для легкой степени тяжести заболевания характерно значение ≤ 6 баллов, для средней степени тяжести — от 6 до 22,9 баллов, а для тяжелой степени тяжести — значение ≥ 23 баллов (Chopra R. et al., 2000).

Шкала IGA (Investigators Global Assessment) - оценка общей степени тяжести АтД использовалась для оценки тяжести заболевания с помощью определения визуального и

пальпаторного поражения кожи на момент осмотра пациента. Оценка 0 баллов соответствует чистой коже, максимальная оценка 4 балла соответствует АтД тяжелой степени тяжести (Silverberg J I. et al., 2020).

Дерматологический Индекс Качества Жизни (DLQI) применялся для оценки степени негативного воздействия АтД на разные аспекты жизни пациента, характеризующий качество его жизни в целом. Значение индекса меняется от 0 (отсутствия) до 30 баллов (максимально выраженное влияние).

С помощью опросника выраженности экземы (POEM) пациент и/или его родители самостоятельно оценивали выраженность и интенсивность симптомов за последние 7 дней, отвечая на вопросы анкеты. Результаты POEM включали следующие диапазоны: 0-2 (чистая или почти чистая кожа); 3-7 (легкий АтД); 8-16 (АтД средней степени тяжести); 17-24 (тяжелый АтД); 25-28 (очень тяжелый АтД) (Charman C R. et al., 2004).

Для оценки наибольшей степени тяжести зуда за последние 24 часа использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ). Результаты оценивались по следующим показателям: 0 - отсутствие зуда, 10 - сильнейший зуд, который можно только представить.

Лабораторные методы обследования пациентов

У каждого пациента проводился забор венозной крови для общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), уровня общего IgE и общего анализа мочи перед включением в исследование, на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения.

Определение показателей общего анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе XN-2000 (Sysmex) и/или гематологическом анализаторе BC-800M (Mindray). Определение биохимического анализа крови проводилось на биохимическом анализаторе BC-800M (Mindray). Определение уровня общего IgE проводилось на иммунохимическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobase 412 (Roche). Определение показателей общего анализа мочи проводился на анализаторе мочи автоматическом Urine Cell Analyzer UF - 1000i (Sysmex) и автоматической мочевой станции DIRUI, Дируи Индастриал.

Методы терапии пациентов

Комплекс проводимой терапии пациентов состоял из наружных и системных методов лечения, которые включали использования тГКС высокой степени активности - 0,1% метилпреднизолона ацепонат (Адвантан). Другим препаратом, входящим в схему используемых комбинированных методов лечения, был крем для наружного применения ТИК - 1% пимекролимус (Элидел). В качестве средств базового ухода, использовали лечебную дерматологическую косметику, которой являются современные эмоленты на основе церамидов. Для системного метода биологической терапии был использован ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб), представляющий собой рекомбинантное моноклональное антитело человеческого происхождения. Дупилумаб вводился подкожно, рекомендуемая доза:

- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели;

- для пациентов с массой тела от 30 до < 60 кг: начальная доза - 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели.
- для пациентов с массой тела 60 кг и более: начальная доза - 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели.

Рекомендуемая доза у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет:

- для пациентов с массой тела от 5 до < 15 кг: начальная доза – 200 мг (1 инъекция 200 мг), далее по 200 мг каждые 4 недели;
- для пациентов с массой тела от 15 до < 30 кг: начальная доза - 300 мг (1 инъекция 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели.

Препарат вводиться с помощью предварительно заполненного одноразового шприца в область бедра или живота, исключая область диаметром 5 см вокруг пупка, также можно вводить в верхнюю часть плеча. При каждом введении препарата рекомендуется менять места инъекций.

Распределение на группы, характер проводимой терапии

Распределение по группам осуществлялось с целью разработки комплексного алгоритма терапии и профилактики атопического дерматита среднетяжелого или тяжелого течения у детей в возрасте старше 2х лет, направленного на эффективность и безопасность проактивной терапии у пациентов, получающих ингибитор IL- 4, IL- 13 (Дупилумаб):

1. Группа №1 – Пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL- 4, IL-13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) в режиме 1 раз в день – 2 недели, затем 2 раза в неделю на период 16 недель, далее эмоленты в свободном режиме весь период наблюдения до 104 недели;
2. Группа №2 – Пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL- 4, IL-13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) в режиме 1 раз в день – 2 недели, далее топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в режиме 2 раза в день на период 16 недель, затем 2 раза в неделю в сочетании с эмолентами в свободном режиме весь период наблюдения до 104 недели;
3. Группа №3 – Пациенты, получавшие в качестве первой линии терапии IL- 4, IL-13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии эмоленты, используемые в свободном режиме 1-2 раза в день, до 104 недель.

Сбор и статистическая обработка данных

Ввод, накопление, хранение, первичная сортировка и группировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Результаты подверглись статистическому анализу по стандартам CONSORT.

Оценка значимости различия средних значений, при нормальности их распределения, и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического критерия t-Стьюдента (Поляков Л.Е. с соавт., 1971; Урбах В.Ю. с соавт., 1975; Юнкеров В.И., 2000). Сравнение средних значений в трех и более группах проводили с помощью однофакторного и двухфакторного

дисперсионного анализа (Боровиков В.П. с соавт., 1997; Ревякина В.А. с соавт., 2004; Трухачёва Н.В., 2013; Юнкеров В.И. с соавт., 2011). Связь между качественными признаками осуществлялась с помощью χ^2 Пирсона, рассчитываемого на основе многопольных таблиц сопряженности. В исследовании альфа-уровень принимался < 5% ($p<0,05$). Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалах исследования, математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение (Генкин А.А., 1999; Гринхальх Т., 2009; Ким Дж.О., 1989; Кувакина В.И., 1993).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика исследовательских групп пациентов

В исследование всего было включено и обследовано 120 детей, которые были рандомно распределены в три группы наблюдения по 40 человек в соответствии с характером проводимой терапии.

При распределении пациентов различной степени выраженности патологического процесса по полу, анализ показателей продемонстрировал отличие значимой связи между ними. Антропометрические данные у пациентов сравниваемых групп продемонстрировали статистическую однородность, о чем свидетельствует уровень значимости p, рассчитанный с помощь параметрического критерия Стьюдента.

Результаты изучения связи степени тяжести с анамнестическими показателями, продемонстрировали отсутствие статистически значимой связи между степенью поражения и такими предикторами, как применение ранее в анамнезе у пациентов фототерапии, системных ГКС и иммуносупрессоров ($p>0,05$). Статистически значимой оказалась связь тяжести с приемом ингибиторов янус-киназ, коморбидностью и наследственностью ($p<0,01$).

Анализ динамики лабораторных показателей в исследуемых группах

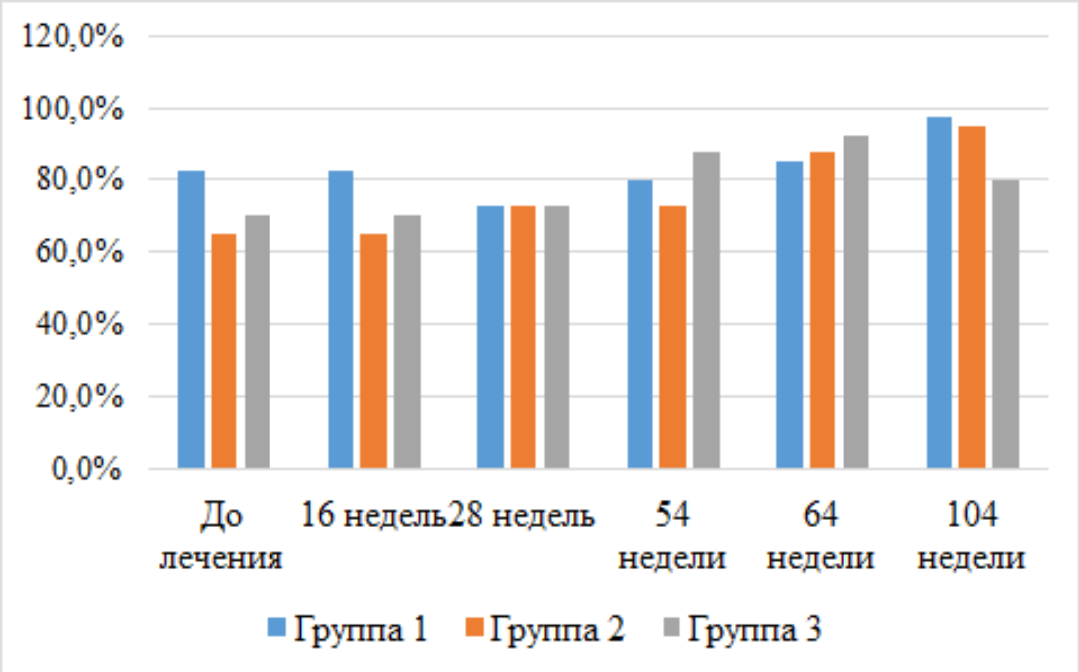


Рисунок 2 – Сравнительная оценка трех групп в разные периоды наблюдения

Примечание. Отсутствие статистически значимых изменений ($p> 0,05$) в 1-й исследовательской группе (Chi-square = 2,51) и достоверная динамика во 2-й и 3-й группе ($p <0,01$).

Приведенные результаты изучения влияния проводимой терапии в различные периоды наблюдения на показатели общего анализа крови (рисунок 2), продемонстрировали отсутствие статистически значимой связи ($p>0,05$) в 1-й исследовательской группе и показывают значимую статистическую связь во 2-й и 3-й группе пациентов ($p<0,01$).

При обследовании детей в трех исследовательских группах, было выявлено, что в 1 группе, отмечается незначительное повышение эозинофилов от начала лечения до 16 недели наблюдения, к 28 неделе наблюдения отмечается снижение показателей, а затем снова устойчивая тенденция к повышению уровня эозинофилов с 72,50% до 97,50% к 104 неделе наблюдения. Во второй группе отмечается стабильное повышение эозинофилов с 16 недели наблюдения с 65,00% до 95,00% к 104 неделе наблюдения. И в 3й исследовательской группе отмечается повышение уровня эозинофилов до 64 недели наблюдения с 70,00% до 92,50%, однако с 64 недели наблюдения отмечается устойчивое его снижение до 80,00%.

Таким образом, скрининг показателей ОАК показал незначительную эозинофилию. Небольшое увеличение средних значений циркулирующих эозинофилов крови разрешилось при продолжении лечения. Такое временное повышение при лечении не влияло на эффективность и не имело клинических последствий, тем самым не требовало отмены терапии.

Со стороны общего анализа мочи во всех исследуемых группах, независимо от характера проводимой терапии, не выявлено статистически значимых изменений.

Динамические характеристики биохимических лабораторных показателей в различные периоды наблюдения

Если рассмотреть динамику лабораторных показателей одновременно в трех исследуемых группах по каждому из биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), то достоверных различий между показателями во всех трех группах в различные периоды наблюдения (от начала лечения до его окончания) по критерию Фишера (F) не выявлено ($p\geq0,05$). Это указывает на то, что применяемые препараты не оказывают негативного воздействия на биохимические показатели крови.

Таким образом, все проанализированные биохимические показатели крови статистически значимо ($p<0,001$) снижались уже к 16 неделе от начала лечения во всех исследуемых группах. В ходе последующего наблюдения во все его периоды, динамика лабораторных показателей не проявила существенных девиаций, оставаясь стабильной в коридоре референсных значений.

Следовательно, ингибитор IL- 4,13 (Дупилумаб) в составе комплексной терапии не оказывает негативного влияния на исследуемые биохимические показатели крови, что позволяет рекомендовать использование наружных и системных методов биологического лечения, как безопасного и эффективного метода терапииу детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД на протяжении 2-х летнего наблюдения, при этом постоянный мониторинг лабораторных показателей не требуется. Так же установлено, что нежелательных явлений, которые требовали бы отмену препаратов, не было выявлено на всем протяжении исследования.

Динамика уровня общего IgE в разных исследуемых группах до лечения, на 16, 28, 52, 64 и 104 неделе наблюдения

Во всех трех исследуемых группах, независимо от характера лечебной программы, наблюдалось устойчивое от начала лечения до его окончания, статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня IgE. При этом достоверных различий во влиянии лечебных программ на снижение IgE не выявлено ($p>0,05$).

Анализ динамики показателей индексов степени тяжести АтД у пациентов в исследуемых группах в разные периоды наблюдения

Оценка динамики комплексных показателей основывалась на данных дерматологических шкал EASI, SCORAD, DLQI, IGA, ЧРШ, POEM, изучалась в отдельности для каждой группы и проводилась сравнительная оценка индексов перед началом терапии, на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения.

Динамика дерматологических индексов в группе 1

Пациенты в данной группе получали в качестве первой линии терапии ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) и эмоленты в свободном режиме.

Динамика индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) демонстрирует статистически значимое ($p<0,001$) снижение в два раза с момента поступления на лечение (28,8±3,3) до 16 неделе катамнестического наблюдении (14,2±1,7) и дальнейшее опять двух кратное снижение к 28 неделе до 7,6±0,7. До 52 недели снижение оставалось статистически значимым с уровнем надежности по сравнению с 28 неделей 99% ($p<0,01$). В дальнейшем ситуация стабилизировалась на уровне 5,8±0,3–4,8±0,1($p\geq0,05$).

Несколько другую динамику продемонстрировал индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD). Стремительной и достоверно значимой ($p<0,001$) оказалось его снижение к 16-ой неделе наблюдений по отношению к исходным данным – 46,0±3,6 и 22,5±1,7 соответственно. К 28 недели по сравнению с 16-ой неделей динамика несколько замедлилась, составив 17,0±1,2, но сохранив статистическую значимость ($p<0,05$). В дальнейшем незначительно увеличившись до 17,6±0,1, индекс стабилизировался и до конца наблюдения достиг среднего значения равного 14,0±0,7. Динамика оценки общей степени тяжести, наглядно демонстрирует значимое ($p<0,001$) снижение оценки к 16-ой недели наблюдения с 3,4±0,08 до 1,6±0,09 и дальнейшую ее стабилизацию к 28-ой недели. После этого наблюдается значимое ($p<0,01$) повышение оценки до 1,9±0,11 к 52-ой недели и ее удержание на близком к этому уровне.

Динамика дерматологического индекса качества жизни (DLQI) практически повторилась по сравнению с индексом оценки степени тяжести экземы. Данный метод лечения продемонстрировал выраженную клиническую эффективность: уже к 16-й неделе терапии было зафиксировано существенное и статистически значимое ($p<0,001$) улучшение показателей. Начальное значение показателя составляло 16,4±1,2, которое значительно снизилось до 8,1±0,6. Столь выраженное уменьшение свидетельствует о быстром достижении клинического эффекта и подтверждает высокую эффективность терапии. Разность значений является статистически значимой, что подтверждает достоверность полученных результатов и надежность терапевтического эффекта. В последующем он достоверно снизился к 28 неделе, достигнув значения 4,0±0,3 и оставаясь практически на этом уровне (3,7±0,2) до завершения срока наблюдения.

Результаты оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику IGA демонстрируют снижение более чем в два раза уже к 16 неделе и остается приблизительно в таких же значениях до 28 недели ($p<0,001$): с 3,4±0,08 до 1,6±0,09 и до 1,5±0,09 соответственно, затем повышается до 1,9±0,11. В дальнейшем динамика приняла стационарный характер, и ее значение оказалось близким к 1,8±0,11.

Результаты симптоматики АтД по опроснику POEM показал, что уже к 16-й неделе наблюдается значительное снижение оценочного показателя более чем в два раза. Эта тенденция наблюдается и на 28-й неделе, где отмечается значительное снижение значений ($p<0,001$). Начальный показатель составлял 15,6±0,9, который последовательно уменьшился: к 16-й неделе до 7,5±0,5; к 28-й неделе до 3,6±0,2. В дальнейшем оценка приняла стационарный характер, и ее значение оказалось близким к 4,2.

Числовая рейтинговая шкала демонстрирует сильно выраженное статистически значимое ($p<0,001$) снижение, более чем в два раз, уже к 16-й неделе от начала лечения с последующим значимым ($p<0,001$) снижением к 28-й неделе (7,2, 3,5 и 2,1 соответственно). К 52 неделе показатель значимо увеличился и в дальнейшем оставался на стационарном уровне от 2,9 до 2,7.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что значимые и устойчивые изменения показателей, характеризующих тяжесть симптоматики атопического дерматита и общего состояния детей в условиях адекватного стационарного лечения, достигались сочетанием препаратов дупилумабом и топическим глюкокортикостероидом (метилпреднизолона ацепонат) (тГКС) уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель катамнестического наблюдения. Однако следует отметить, что такие показатели как POEM, IGA и ЧРШ существенно и значимо ($p<0,001$) снижались до 28 недели. Затем к 52 неделе достоверно ($p<0,01$) повышались и сохраняли свои значения практически на одном уровне ($p>0,05$) до завершения периода наблюдения.

Динамика дерматологических индексов в группе 2

Пациенты получали в качестве первой линии терапии ингибитор IL- 4,13 (Дупилумаб), а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат), затем топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами.

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) статистически значимо ($p<0,001$) снизился более чем в два раза с момента поступления на лечение (29,2±3,0) уже к 16 неделе от начала наблюдения (13,3±1,4), а к 28 неделе последовало опять двух кратное снижение по сравнению с предыдущим до 6,8±0,8 ($p<0,001$). До 52 недели снижение оставалось статистически значимым с уровнем надежности по сравнению с 28 неделей 99% ($p<0,01$). В дальнейшем ситуация перешла в стабильную фазу на уровне 2,6±0,2 – 2,3±0,2.

Индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD) стремительно и статистически значимо ($p<0,001$) снижался со значения 48,1±3,3 при поступлении ребенка в стационар до 11,0±0,5 к 52 неделе. Затухание интенсивности индекса произошло к 64 неделе (9,6±0,2) и практически на таком же уровне сохранилось к 104 неделе – 9,4±0,2.

Динамика дерматологического индекса качества жизни (DLQI) практически повторилась по сравнению с индексом оценки степени тяжести экземы. Данная терапия продемонстрировала выраженную динамику в улучшении показателей уже к 16-й неделе

терапии. Наблюдалось значительное и статистически достоверное ($p<0,001$) снижение исходного значения. Исходный показатель составил 19,1±3,3, который существенно уменьшился до 9,3±0,6. Такой стремительный регресс свидетельствует о быстром достижении клинического эффекта и подтверждает высокую эффективность лечения. Статистическая значимость полученных результатов ($p<0,001$) указывает на достоверность достигнутых изменений. В последующем он продолжил снижение, достигнув значения 4,6±0,3 к 28 неделе. В последующие периоды наблюдения динамика изменений оставалась стабильно минимальной. Показатели оставались практически неизменными: на следующем этапе 2,5±0,1; затем 1,9±0,1; и, наконец, к последнему измерению 1,8±0,1.Такая стабильная минимальная динамика свидетельствует о том, что после первоначального улучшения состояние стабилизировалось, и дальнейшие изменения были незначительными, что подтверждает сохранение достигнутого эффекта на протяжении всего периода наблюдения.

Оценка общей степени тяжести (IGA), изменялась за период наблюдения не столь динамично, но тем не менее до 28 недели динамика была статистически значимой ($p<0,001$) с 3,5±0,16 – при поступлении на лечение до 1,4±0,15 к 28 недели. За период последующего наблюдения уровень степени тяжести снизился до 1,1±0,10, что говорит о достигнутой стабильности показателя ($p>0,05$).

Из результатов оценки симптоматики АтД по опроснику POEM, следует, что оценка снижается в два раза уже к 16 неделе и следом столь же стремительное снижение к 28 неделе ($p<0,001$): с 16,7±0,9 до 8,2±0,5 и до 4,0±0,2 соответственно. В дальнейшем оценка приняла стационарный характер, и ее значение оказалось в интервале 2,2±0,1 до 1,9±0,1.

Числовая рейтинговая шкала статистически достоверно ($p<0,001$) снизилась уже к 16-й неделе от начала лечения с последующим значимым ($p<0,001$) снижением и к 28-й неделе (6,3±0,3, 3,1±0,2 и 1,8±0,1 соответственно). В дальнейшем и до конца наблюдения значение показателя не превышало уровня 1,5±0,1.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что значимые и устойчивые изменения показателей, характеризующих тяжесть симптоматики атопического дерматита и общего состояния детей в условиях адекватного стационарного лечения, достигались сочетанием препаратов дупилумабом, топическим глюкокортикостероидом (метилпреднизолона ацепонат) и топическим ингибитором кальциневрина (пимекролимус) в сочетании с эмолентами уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель катамнестического наблюдения.

Динамика дерматологических индексов в группе 3

Пациенты получали в качестве первой линии терапии ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб), в качестве поддерживающей терапии эмоленты.

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) статистически значимо ($p<0,001$) снизился почти в два раза с момента поступления на лечение (24,1±2,7) к 16 неделе от начала наблюдении (12,7±1,4), а к 28 неделе последовало опять почти двух кратное снижение по сравнению с предыдущим до 6,8±0,7 ($p<0,001$). До 52 недели снижение оставалось статистически значимым с уровнем надежности по сравнению с 28 неделей 99% ($p<0,01$). В дальнейшем ситуация перешла в стабильную фазу на уровне статистической погрешности – 5,1–4,9 ($p>0,05$).

Индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD) стремительно и статистически

значимо (p<0,001) снижался со значения 43,6±3,0 с момента поступления в стационар до 30,8±2,1 к 16 неделе. В дальнейшем прослеживалось устойчивое статистически значимое (p<0,05) от срока до срока снижение индекса на протяжении всего периода наблюдения.

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) продемонстрировал существенную (p<0,01) динамику с момента начала наблюдения до 28 недели с 14,9±1,2 до 6,6±0,6. В дальнейшем он продемонстрировал статистически не значимую (p>0,05) тенденцию к снижению до 5,4±0,2 на 104 неделе наблюдения.

Оценка общей степени тяжести (IGA), изменялась за период наблюдения не столь динамично. Первое статистически значимое (p<0,001) снижение оценки произошло к 16 неделе с 3,38±0,08 до 2,40±0,08, к 28 неделе динамика незначимая 2,25±0,09, с последующим существенным снижением к 52 неделе. За период последующего наблюдения уровень степени тяжести практически не изменялся (p>0,05), что говорит о достигнутой стабильности показателя и, естественно, степени тяжести заболевания.

Из результатов оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM, следует, что оценка существенно (p<0,001) снизилась к 16 неделе, а затем и к 28 неделе: с 15,7±0,9 до 9,2±0,6 и до 6,0±0,3 соответственно. С данного момента времени наблюдалось практически полное отсутствие изменений в оценочных показателях. Значения оставались стабильными в течение всего периода наблюдения, колеблясь в узком диапазоне: начальный уровень: 6,0±0,2; последующие измерения: 5,8±0,2 (p>0,05). Такая стабильность свидетельствует о том, что после достигнутого уровня показатели практически не изменялись, оставаясь в пределах незначительных колебаний, что подтверждает отсутствие существенной динамики и стабильность состояния пациентов.

Числовая рейтинговая шкала статистически достоверно (p<0,001) снизилась уже к 16-й неделе от начала лечения с последующим значимым (p<0,001) снижением и к 28-й неделе (6,4±0,3, 3,9±0,2 и 2,8±0,1 соответственно). К 52 неделе произошло существенное повышение шкалы до 3,4±0,1, которое, в последующем, не изменялось до завершения срока наблюдения (p>0,05).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что значимые и устойчивые изменения показателей, характеризующих тяжесть симптоматики атопического дерматита и общего состояния детей в условиях адекватного стационарного лечения, достигались уже к 16 неделе наблюдения. А с 28 недели обеспечивалась стабилизация состояния на весь последующий период, до 104 недели катамнестического наблюдения.

Сравнительная характеристика динамики дерматологических индексов в группах при применении различных методов комплексного алгоритма

Сравнительная оценка эффективности лечебных программ демонстрирует, что среднее значение индекса распространения и тяжести экземы (EASI) в каждом из трех первых срезов наблюдения во всех группах с различными лечебными программами находилось в пределах 95% доверительных интервалов. Однако, начиная с 52 недели и до конца наблюдения среднее значение индекса у больных, пролеченных дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты оказалось достоверно (p<0,01) ниже чем в двух других группах, что свидетельствует в пользу его большей эффективности (рисунок 3).

Значения индекса оценки степени тяжести атопического дерматита (SCORAD) показало однородность (>0,05) в интервале от 43,6±3,0 до 48,1±3,3 только при первичном осмотре больных детей.

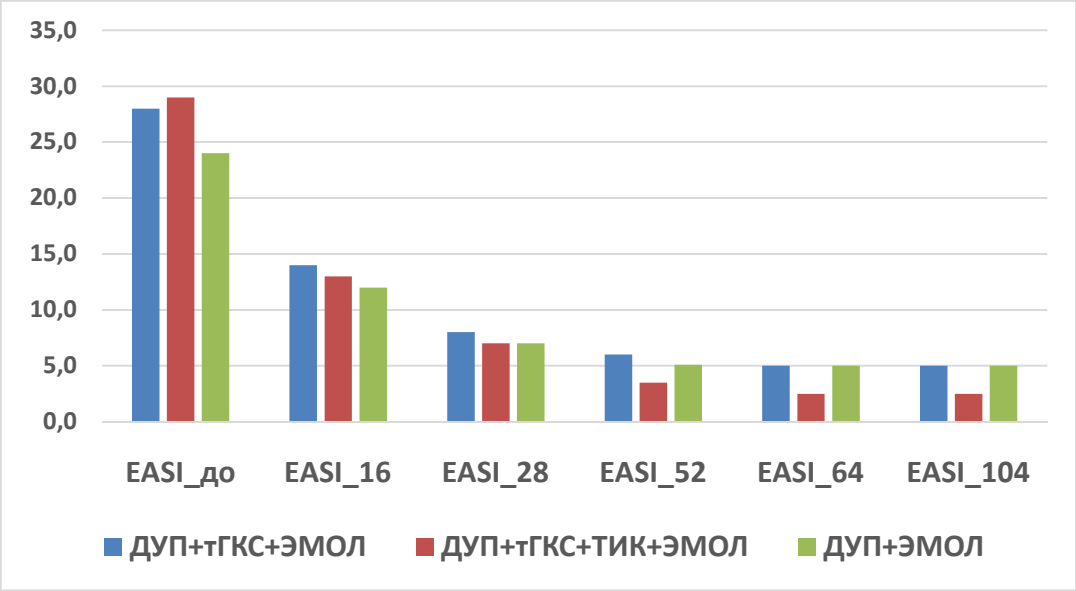


Рисунок 3 - Сравнительная оценка значений индекса распространения и тяжести экземы (EASI) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Но уже к 16 неделе средние значения индекса оказались статистически более низким ($p<0,05$) у детей первых двух групп. Статистически значимое ($p<0,05$) превышение индекса в третьей группе сохранялось до завершения срока наблюдения.

Достоверную эффективность по сравнению с другими продемонстрировал показатель в группе больных, проходивших лечение по программе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты начиная с 28 недели до завершения срока наблюдения (рисунок 4).

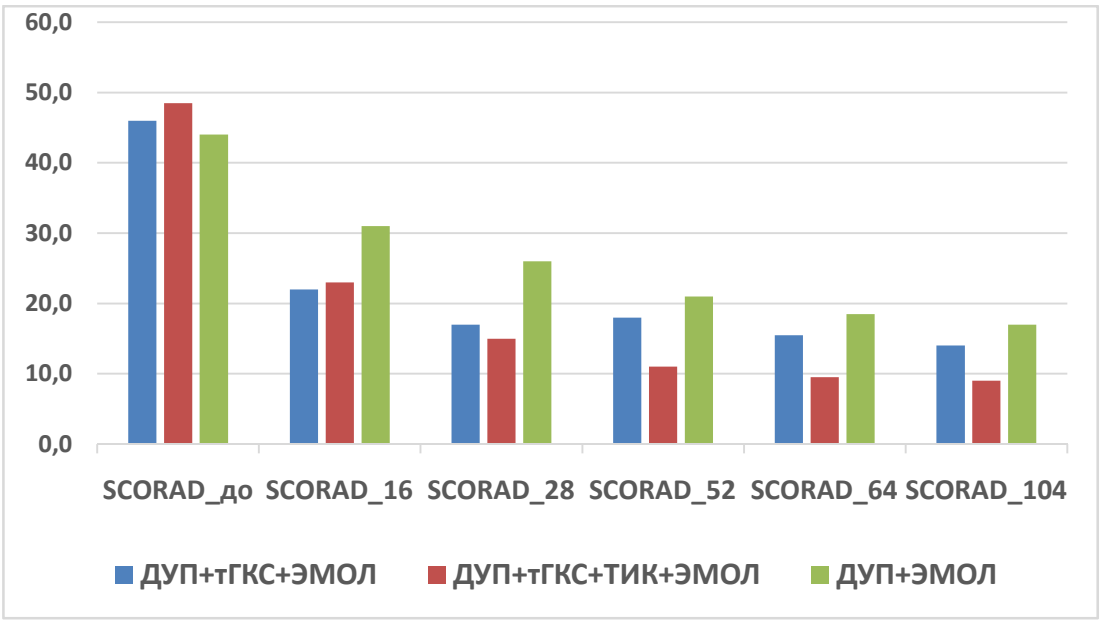


Рисунок 4 - Сравнительная оценка значений индекса оценки степени тяжести АтД (SCORAD) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) значимо ($p<0,01$) снижался во всех группах до 28 недели, не демонстрируя существенных различий между группами ($p>0,05$). При осмотре на 28 неделе оказалось, что значение индекса в группе

дупилумаб+эмоленты существенно превосходит его в группах других лечебных программ. К завершению срока наблюдения это преимущество сохранялось. При этом с 52 недели существенным оказалось снижение показателя в группе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты, как непосредственно в этой группе, так и по сравнению с другими группами, указывая на большую эффективность именно этой программы (рисунок 5).

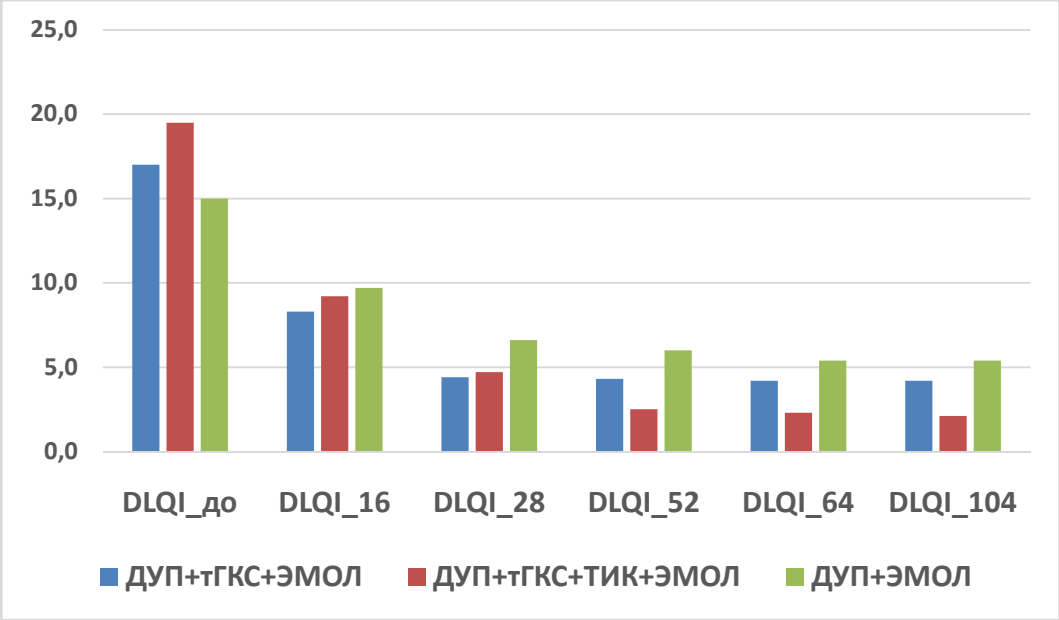


Рисунок 5 - Сравнительная оценка значений DLQI в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Оценка общей степени тяжести атопического дерматита (IGA) к началу наблюдения показала полную статистическую однородность от 3,38 до 3,5 ($p>0,05$). К 16 неделе от начала лечения оценка значимо ($p<0,001$) снизилась во всех лечебных группах и проявились существенные различия между группами.

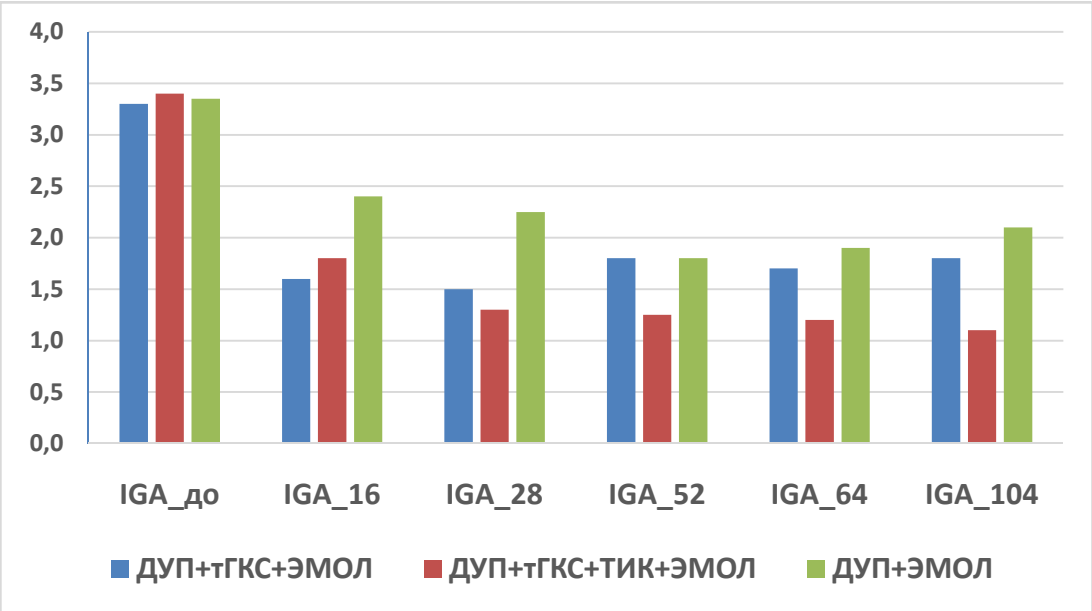


Рисунок 6 - Сравнительная оценка общей степени тяжести АтД (IGA) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Максимальной она оказалась в группе дупилумаб+эмоленты (2,40±0,08), средней в группе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты (1,9±0,08) и минимальной в группе дупилумаб+тГКС+эмоленты (1,6±0,09).

Дальнейшее интенсивное и стабильное снижение наблюдалось в группе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты и к завершению наблюдения оценка оказалась равной 1,1±0,10, в то время как в двух других группах она практически не изменялась и составила 1,8±0,11 в группе дупилумаб+тГКС+эмолентыи 2,05±0,03 в группе дупилумаб+эмоленты (рисунок 6).

Оценка симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM, демонстрирует статистически значимую динамику (p<0,001) от начала лечения до 16 недели и оказалась однородной (>0,05) в группах с различными лечебными программами.

К 28 неделе проявилось различие в оценках между группами. Максимальной и стабильной до завершения наблюдения оказалась оценка в группе дупилумаб+эмоленты в интервале от 6,0±0,3 до 5,8±0,2.

Столь же стабильно обозначалась оценка и в группе дупилумаб+тГКС+эмолентыот 3,6±0,2 до 4,3±0,2. А вот в группе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты она продолжала снижаться от 4,0±0,2 до 1,9±0,1 (рисунок 7).

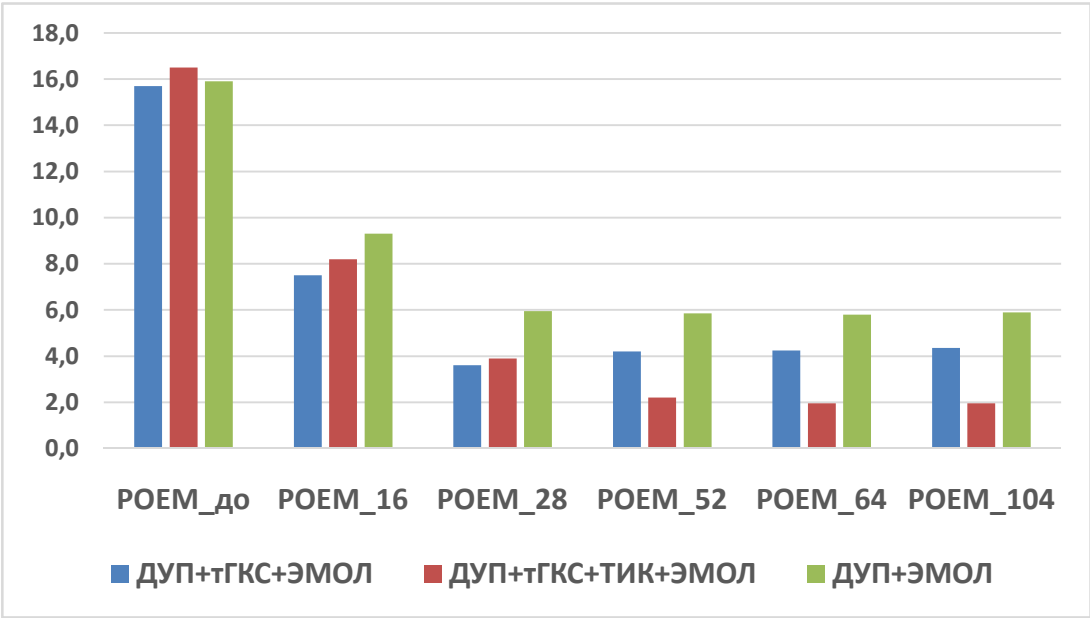


Рисунок 7 - Сравнительная оценка симптоматики АтД (POEM) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Такая разница в динамике свидетельствует о более выраженном эффекте комбинированной терапии с ТИК по сравнению с режимом, включающим только тГКС и эмоленты. Полученные данные позволяют сделать вывод о различной эффективности терапевтических подходов в исследуемых группах.

В представленных результатах обследования пациентов по числовой рейтинговой шкале интенсивности зуда (ЧРШ) к началу наблюдения различия результатов обследования оказались статистически не значимыми.

Статистически значимая динамика определилась к 16 неделе во всех группах и продолжилась к 28 неделе. К этому времени обозначились значимые (<0,05) различия

между группами.

Минимальными значения оказались в группе дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты (1,8±0,11), средними в группе дупилумаб+тГКС+эмоленты (2,1±0,11) и максимальными в группе дупилумаб+эмоленты (2,8±0,15). Такая ситуация, с незначительными вариациями, сохранилась до конца наблюдения (рисунок 8).

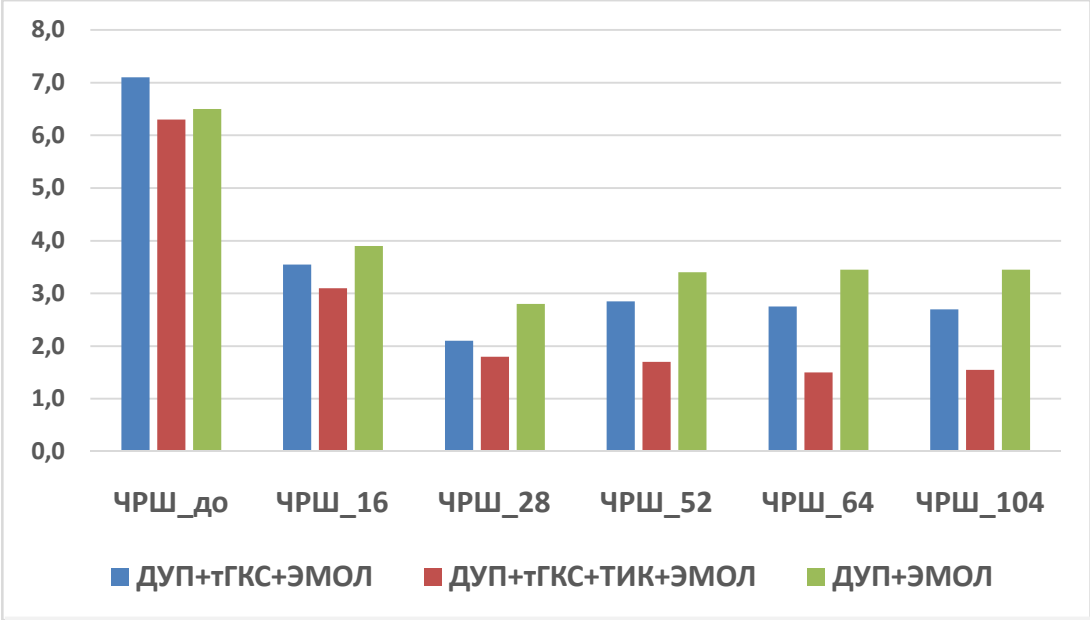


Рисунок 8 - Сравнительная оценка числовой рейтинговой шкалы интенсивности зуда (ЧРШ) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Таким образом, обобщенная оценка изученных комплексных показателей свидетельствует о положительной статистически значимой ($p<0,001$) динамике патологического процесса к 16 и 28 неделе с последующей стабилизацией показателей в последующие периоды наблюдения.

При этом следует отметить, что, начиная с 52 недели наибольшую эффективность, продемонстрировал программа дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты, на втором месте по эффективности оказалась программа дупилумаб+тГКС+эмолентыи с наименьшей эффективностью проявила себя программа дупилумаб+эмоленты.

Анализ профиля безопасности

За весь период наблюдения нежелательные реакции на проводимую терапию у преимущественного количества пациентов отсутствовали, и только у 10 детей из 120 из исследуемых больных были зарегистрированы побочные реакции, которые составили от 7,5% до 10% в каждой группе.

Конъюнктивит и местные реакции в области инъекции препарата протекали в легкой степени тяжести в начале лечения, которые в дальнейшем были купированы использованием антигистаминных препаратов, что не потребовало отмены комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Значительное клиническое улучшение продемонстрировало сочетанное использование ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) с топическим глюкокортикостероидом (метилпреднизолона ацепонат) и эмолентами у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД к 16-й неделе, а с 28-й недели терапии стабильное состояние на весь период до 104-й недели наблюдения. Однако такие показатели как POEM, IGA и ЧРШ существенно и значимо снижались до 28-й недели, а к 52-й неделе увеличивались и сохраняли свои значения практически на одном уровне до завершения периода наблюдения.

2. Наибольшую эффективность продемонстрировало сочетанное использование ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) с топическим глюкокортикостероидомс последующим переключением на ингибитор кальциневрина и эмолентами, данная терапевтическая программа показала клиническое улучшение к 16-й неделе и поддерживала стабильное состояние до 104-й недели наблюдения. Начиная с 52-й недели, продемонстрировало наибольшую эффективность в улучшении субъективных ощущений (зуда, боли, жжения, нарушения сна), местных проявлений (сухости кожи, эритемы, лихенификации, экскориации) и их распространенности, что позволяет рекомендовать данную схему как основную терапевтическую стратегию для детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита.

3. Наименьшую клиническую эффективность продемонстрировало сочетанное использование ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) с эмолентами, показало недостаточную эффективность для полного контроля над среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД у многих пациентов в долгосрочной перспективе.

4. Сравнительная оценка клинической эффективности разных схем терапии у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита, получающих ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб) на протяжении 2х-летнего наблюдения показала, что наибольшую эффективность продемонстрировала комбинация дупилумаб + топический глюкокортикостероид + топический ингибитор кальциневрина + эмоленты. На втором месте оказалась схема дупилумаб + топический глюкокортикостероид + эмоленты, а наименьшую эффективность показала схема дупилумаб + эмоленты.

5. Установлено, что нежелательных явлений, которые требовали бы отмену препаратов, не было выявленона всем протяжении 2х-летнего наблюдения. Наиболее частым нежелательным явлением терапии Дупилумабом являлся конъюнктивит, при этом по мере продолжения лечения данный побочный эффект в большинстве случаев разрешался, что не требовало отмены препарата.

6. При лабораторных исследованиях, в начале терапии ингибитором IL- 4, IL- 13 (Дупилумаб), отмечалось увеличение циркулирующих эозинофилов крови, которое разрешалось при продолжении лечения, не влияло на эффективность лечения и не имело клинических последствий. Другие общеклинические лабораторные показатели отметали стабильность в пределах референсных значений, что продемонстрировало отсутствие необходимости мониторинга биохимических показателей в процессе терапии биологическим агентам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей старше 2х лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, в качестве основной терапевтической стратегии ведения пациентов рекомендуется использовать ингибитор IL- 4,13 (Дупилумаб), а в качестве дополнительной наружной терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) 1 раз в день в течение 2 недель, с последующим переключением на ингибитор кальциневрина (пимекролимус) 2 раза в день до 16 недели, затем 2 раза в неделю в сочетании с эмолентами, содержащими биомиметические церамиды рогового слоя - до 104 недели.
2. Рекомендуется длительное применение биологического агента ингибитора IL- 4, IL- 13 (Дупилумаб) в комбинации с наружной терапией у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД, что подтверждается его благоприятным профилем безопасности и высокой эффективностью в контроле заболевания.
3. Показаны длительные (не менее 2х лет) курсы терапии ингибитором IL-4,13 (Дупилумаб), поскольку по мере продолжения лечения эффективность терапии увеличивается, отсутствует «ускользание» эффекта.
4. Рекомендуется не проводить рутинный лабораторный контроль на основании анализа долгосрочной динамики лабораторных показателей у детей старше 2 лет со среднетяжелым и тяжелым АтД, получающих комбинированную терапию дупилумабом с наружными средствами; ограничить лабораторные исследования только клинически обоснованными случаями.
5. В случае развития конъюнктивита на фоне терапии ингибитором IL-4,13 (Дупилумаб) целесообразно использовать антигистаминные глазные капли для симптоматического лечения. Отмена Дупилумаба в этом случае не требуется, поскольку данный побочный эффект в большинстве случаев разрешается по мере продолжения биологической терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Русакова Л.Л., Мурашкин Н.Н. Динамика лабораторных показателей крови у детей с атопическим дерматитом, получавших биологическую терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 в сочетании с методами наружной терапии. Фарматека. 2025;32(1 прил. 1):40-49.

2. Русакова Л.Л., Мурашкин Н.Н. Оценка индексов степени тяжести атопического дерматита у пациентов, получавших терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 (дупилумаб) в сочетании с наружными методами лечения. Фарматека. 2024;31(10):69-75.

3. Русакова Л.Л., Мурашкин Н.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Фарматека. 2024;31(10):90-96.

4. Русакова Л.Л. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Брянский медицинский вестник. 2025; №2 (159): 8-21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит
тГКС – топические глюкокортикостероиды
ТИК – топические ингибиторы кальциневрина
IgE –иммуноглобулин класса Е
SCORAD – Scoring of Atopic Dermatitis (оценка степени тяжести АтД)
DLQI – Dermatology Life Quality Index (индекс качества жизни в дерматологии)
IGA – Investigators Global Assessment (глобальная оценка исследователей)
POEM – Patient-Oriented Eczema Measure (пациент ориентированная оценка экземы)
EASI – Eczema Area and Severity Index (индекс распространенности и тяжести экземы)
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ЩФ – щелочная фосфатаза
ГГТ–гамма-глутамилтрансфераза
CONSORT – CONsolidated Standards Of Reporting Trials (согласованные стандарты отчетности клинических испытаний)