ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Мурашкин Н.Н.

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЦСПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……...4
ВВЕДЕНИЕ……...6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……16
1.1. Атопический дерматит. Определение, эпидемиология……16
1.2. Этиопатогенез атопического дерматита……19
1.3. Сопутствующие аллергические заболевания при АтД……33
1.4. Классификация и клиническая картина атопического дерматита. Клинические особенности детского атопического дерматита……...37
1.5. Особые формы и инфекционные осложнения АтД……..45
1.6. Диагностика и дифференциальная диагностика АтД. Диагностические критерии и определение степени тяжести АтД……....50
1.7. Принципы и методы терапии атопического дерматита……56
1.8. Профилактика АтД……...67
1.9. Течение и прогноз АтД……68
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..70
2.1. Объем исследования……70
2.2. Клинические методы обследования пациентов……....71
2.3. Лабораторные методы обследования пациентов……..77
2.4. Методы терапии пациентов……82
2.5. Дизайн исследования……...86
2.6. Распределение на группы, характер проводимой терапии……..88
2.7. Сбор и статистическая обработка данных……88
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ……..91
3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов……91
3.2. Анализ динамики лабораторных показателей в исследуемых группах…..95

3.2.1. Распределение нормы и патологии ОАК и ОАМ в разные периоды наблюдения……..95
3.2.2. Динамические характеристики биохимических лабораторных показателей в разные периоды наблюдения……..…98
3.2.3. Динамика уровня общего IgE в исследуемых группах в разные периоды наблюдения……118
3.3. Анализ динамики показателей индексов степени тяжести АтД у пациентов в исследуемых группах в разные периоды наблюдения…….……124
3.3.1. Динамика дерматологических индексов в группе 1……124
3.3.2. Динамика дерматологических индексов в группе 2……129
3.3.3. Динамика дерматологических индексов в группе 3……135
3.3.4. Сравнительная характеристика динамики дерматологических индексов в группах при применении различных методов комплексного алгоритма….140
3.4. Анализ профиля безопасности……148
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……149
ВЫВОДЫ……...156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….……..……158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……159
ПРИЛОЖЕНИЕ А……..181
ПРИЛОЖЕНИЕ Б…….....183

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АР – аллергический ринит

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

НЯ – нежелательные явления

ВНС – вегетативная нервная система

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МЗ – министерство здравоохранения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААКИ – Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов

РФ – Российская Федерация

США – Соединенные Штаты Америки

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ФДЭ4 – фосфодиэстераза 4

ФНО – фактор некроза опухоли

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

FLG – filaggrin (филаггрин)

IFN-γ– интерферон гамма

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей)

PARs – рецепторы, активируемые протеазами

TLR – толл-подобные рецепторы

Th– Т-хелперы

IL – интерлейкин

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

DLQI – DermatologyLifeQualityIndex (индекс качества жизни в дерматологии)

IGA – InvestigatorsGlobalAssessment (глобальная оценка исследователей)

POEM – Patient-OrientedEczemaMeasure (пациент ориентированная оценка экземы)

EASI – EczemaAreaandSeverityIndex (индекс распространенности и тяжести экземы)

IgE – иммуноглобулин Е

GBD – GlobalBurdenofDisease (глобальное бремя болезней)

JAK-STAT – сигнальный путь Янус-киназы и активатора транскрипции

TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин

TYK2 – тирозинкиназа 2

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Атопический дерматит (АтД) — наиболее часто встречаемое кожное заболевание у детей раннего возраста, занимающее ведущее место в структуре общего бремени заболеваний кожи [29].

АтД болеют около 20% детей и 2-8% взрослых в разных странах мира. Около трети случаев развивается в зрелом возрасте, но чаще всего АтД начинается в детстве[29]. Согласно данным европейского когортного исследования распространенность симптомов АтД составила от 11 до 17% в течение первых 6 лет жизни [83]. В России 72% всех случаев АД в 2016 г. приходилось на детей в возрасте 0-17 лет [25]. Распространенность АД в группе 0-4 года составляла 20%; в группе 0-14 лет - 16,6% [24].

По данным ISAAC (международное исследование астмы и аллергии у детей), распространенность атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации составляет от 6,2% до 15,5%, а исследования с промежутком в 5 лет продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции [67, 208].

Атопический дерматит, развивающийся в раннем детском возрасте, может стать началом формирования «атопического марша», представляющего одну из возможных траекторий развития аллергических заболеваний в типичной последовательности (от пищевой аллергии до бронхиальной астмы и аллергического ринита) с вовлечением различных органов-мишеней, таких как кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система [69]. Почти 66% пациентов с атопическим дерматитом имеют предрасположенность к развитию дополнительного аллергического заболевания к 3-летнему возрасту, что, в свою очередь, коррелирует с более тяжелым течением атопического дерматита и более низким уровнем качества жизни в дальнейшем [69, 133].

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 на качество жизни детей и лиц, осуществляющих уход, чем другие распространенные заболевания кожи [2, 72, 31].

Более чем у 85 % пациентов АтД начинается в возрасте младше 5 лет; в половине случаев заболевание продолжается до достижения взрослого возраста [9]. У детей лечение АтД несмотря на хроническое его течение, зачастую ограничивается коротким курсом топических кортикостероидов (ТГКС) с назначением ингибиторов кальциневрина (ТИК) и эмолентов для местного применения в качестве второй линии терапии [29, 35, 38]. Клинические руководства не рекомендуют применения системных кортикостероидов в связи с риском развития синдрома отмены после короткого курса лечения, неблагоприятным профилем «польза-риск» и многочисленными нежелательными явлениями (НЯ), ассоциирующимися с применением этого класса препаратов. Хотя другие системные препараты назначают по незарегистрированным показаниям (off-label), риск серьезных нежелательных явление (НЯ), вызванных их применением, и отсутствие доказательств долгосрочной эффективности высокого уровня делают использование этих препаратов особенно неприемлемым для такой возрастной группы [22, 35, 36].Таким образом, системную терапию рассматривают только в качестве средства «последней надежды» для наиболее сложных случаев, не поддающихся лечению; данный подход привел к появлению огромной неудовлетворенной клинической потребности у детей, у которых на фоне местной терапии не удается достичь контроля заболевания.

Дупилумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело, разработанное с применением технологии VelocImmune, блокирующее общий компонент интерлейкина-4 и интерлейкина-13 [164]. Клинические исследования дупилумаба показали, что эти цитокины играют ключевую роль в патогенезе многочисленных воспалительных заболеваний 2-го типа. Дупилумаб способствует

значительному уменьшению выраженности признаков и симптомов заболевания и улучшению качества жизни у взрослых и детей с АтД среднетяжелого и тяжелого течения при приемлемом профиле безопасности [74, 85,173, 192].

Роль наружной терапии в повышении эффективности лечения атопического дерматита 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 топического ингибитора кальциневрина (пимекролимус) у пациентов получающих дупилумаб и использованием топических кортикостероидных средств (метилпреднизолона ацепонат) у пациентов получающих дупилумаб в повышении эффективности системной биологической терапии и в поддержании контроля над течением атопического дерматита вообще не исследовались в мировой литературе. Использование данной прерывистой противовоспалительной 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 и терапии пациентов с атопическим дерматитом.

В настоящее время нет единого алгоритма с доказанной эффективностью и безопасностью комбинированных методов, направленного как на лечение АтД, так и на профилактику обострений атопического дерматита среднетяжелого или тяжелого течения у детей в возрасте старше 2-х лет, а системная терапия биологическими агентами появилась сравнительно недавно и вопрос долгосрочного лечения и профилактики АтД является важнейшей задачей современной педиатрии и дерматологии, в связи с чем, тема данной работы является актуальной.

Степень разработанности темы

С учетом растущей распространенности атопического дерматита и хронического характера данного дерматоза у детей, важно углубить понимание

патогенетических процессов, связанных с аллергическими болезнями у детей с атопическим дерматитом. Также необходимы терапевтические меры, которые помогут быстро снизить симптомы основного заболевания, улучшить качество жизни больных с АтД, поддерживать длительную ремиссию, восстанавливать барьерные функции эпидермиса и предотвращать обострения, что, в свою очередь, поспособствует профилактике аллергических заболеваний в будущем и улучшению приверженности к лечению [11, 21, 38].

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 [65, 85, 93, 106]. 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 переходом 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 аллергологииНИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Минздрава России,а также внедрены 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.

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 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 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 результаты подвергали статистическому анализу согласно единому стандарту представления результатов РКИ («CONSORT – CONsolidated Standards Of Reporting Trials»).

Оценка значимости различия средних значений, при нормальности их распределения, и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического критерия t-Стьюдента.

Связь между качественными признаками осуществлялась с помощью χ^2 Пирсона, рассчитываемого на основе многопольных таблиц сопряженности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб) является эффективным и безопасным препаратом для долгосрочной терапии среднетяжелых и тяжелых форм АтД в детском возрасте.
2. Использование стадийного алгоритма методов наружной терапии с применением тГКС, ТИК и эмолентов, содержащих церамиды повышает эффективность биологической терапии АтД.
3. Долгосрочное применение ингибитора IL-4,13 (Дупилумаб) значимо улучшает качество жизни пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД у детей.
4. Ингибитор IL-4,13 (Дупилумаб) эффективно и быстро купирует зуд, длительно сохраняя эффективный контроль над данным симптомом АтД.
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 с участием медицинских сообществ, экспертных организаций и ведущих профильных организаций «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 содействия защите прав и интересов пациентов с кожными, аллергическими и пульмонологическими болезными «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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Атопический дерматит. Определение, эпидемиология

Атопический дерматит (АтД, нейродермит, атопическая экзема) является мультифакторным заболеванием, проявляющееся 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 фактор окружающей среды [2,29,36, 60].

Во все времена среди специалистов не утихают споры по поводу классификации, терминологии, механизмов развития и подходов в диагностике, терапии и профилактике АтД. В последнее время наблюдается патоморфоз АтД, который позволяет считать его не только первым проявлением аллергической патологии у детей, а еще и фактором риска формирования других форм аллергии, таких как бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР), а научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика» утвержденная МЗ России помогает достичь консенсуса между аллергологами-иммунологами, педиатрами и дерматологами [10, 27, 43].

АтД 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 [2, 3, 29].

Затяжное и тяжелое течение заболевания более вероятно у пациентов с ранним и тяжелым началом, семейным анамнезом АтД и ранней сенсибилизацией к аллергенам [175]. АтД несет значительную нагрузку на здоровье, а такие симптомы, как зуд и лишение сна, влияют на качество жизни, как пациентов, так и их родственников. Более того, сопутствующие заболевания АтД (астма, аллергическая сенсибилизация, депрессия, тревога и другие проблемы нервного

характера, такие как синдром дефицита внимания) также оказывают важное экономическое влияние на общество [2, 10, 29].

Исследование «Глобальное бремя болезней» (GBD) 2017 года, показывает АтД заболеванием кожи с самым высоким показателем продолжительности жизни с поправкой на инвалидность (128,7 на 100 000 человек) среди всех кожных заболеваний, что ставит его на 21-е место среди причин не смертельного бремени среди всех болезней [114]. Кроме того, следует отметить, что атопический дерматит представляет собой наибольшую нагрузку в детском и подростковом возрасте, при этом наблюдается постепенное увеличение этого бремени в среднем возрасте (рис. 1) [67].

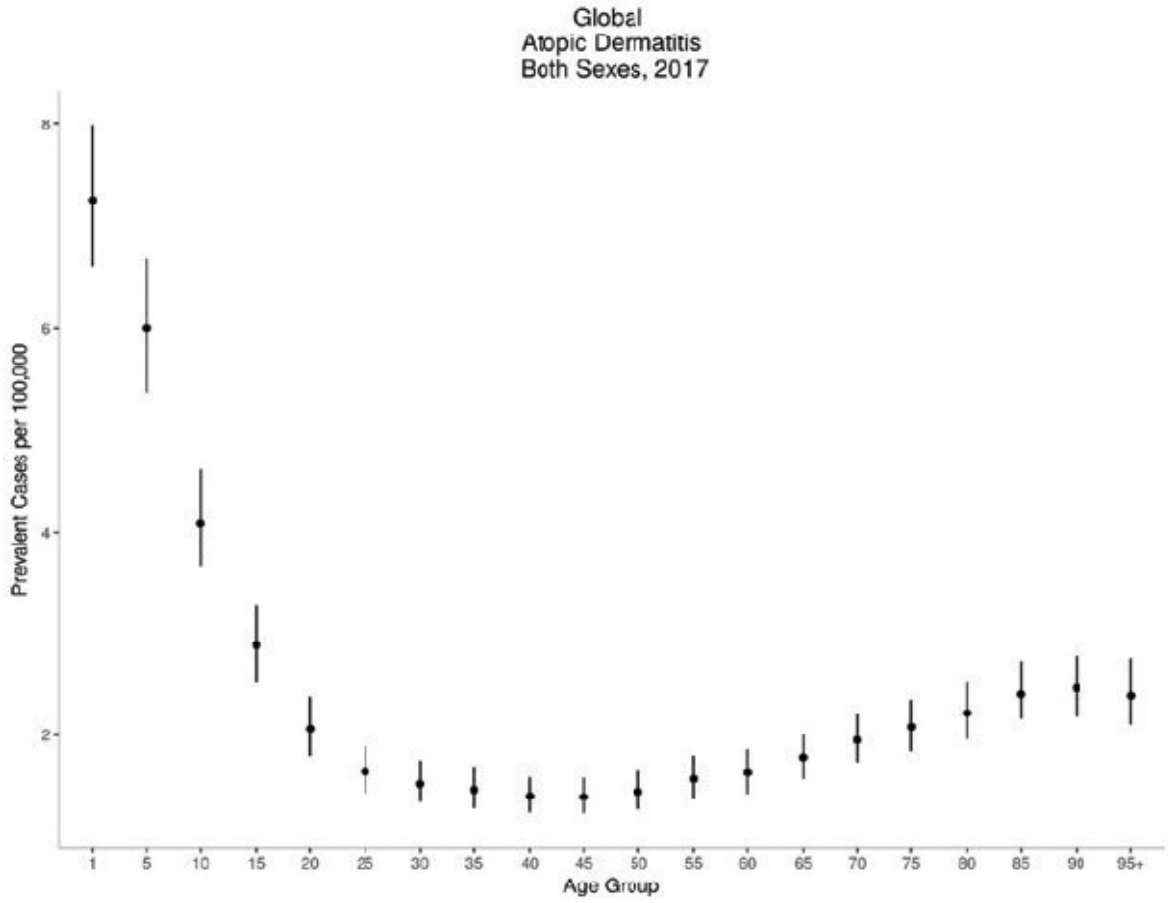


Рисунок 1 - Распространенность атопического дерматита на 100 000 для разных возрастных групп (в годах)

Заболеваемость АтД, можно считать одним из критериев оценки социального благополучия общества, а в структуре заболеваемости детей

болезнями кожи и подкожной клетчатки АтД занимает одну из ведущих позиций, в связи с ежегодным ростом доли данного дерматоза [15, 16].

Атопический дерматит является глобальной проблемой и одним из наиболее распространенных кожных заболеваний даже в странах с низким уровнем дохода. АтД страдают во всех странах, лица обоего пола и разных возрастных групп [114].

Распространенность АтД составляет примерно от 3% до 10% у взрослых и до 20% у детей во всем мире [83, 114].

Атопический дерматит — наиболее частое воспалительное заболевание кожи у новорожденных и детей, появляющееся в возрасте до 6 месяцев в 45% случаев, в возрасте до 1 года в 60% и в течение первых 5 лет в 89% всех случаев [2, 5]. Недавний анализ среди детей в возрасте 6-11 лет показал распространенность до 20%; тяжелая форма АД составляла до 8% случаев [134].

Большая распространенность АтД в индустриальных странах связана с повышенным уровнем загрязнения воздуха, изменениями в питании, в поведении и окружающей среде, и городской образ жизни так же вносит свои изменения. Например, в Восточной Германии у детей 5-6 лет, выросла распространенность АтД с 9,6% в 1991 г. до 23,4% в 1997 г., после принятия западного образа жизни [182]. А в Западной Германии распространенность АтД в эти года держалась на уровне 12%. Поэтому исследование ISAAC (International Study of Asthmaand Allergiesin Childhood) проанализировав ассоциацию АтД с диетой, пришли к мнению, что это связано с урбанизацией и увеличением полиненасыщенных жирных кислот в западных диетах, а также употребление продуктов быстрого питания [134, 208].

В настоящее время распространенность АтД в детском возрасте в США достигла 17,2%, у детей в Европе — 15,6%, в Японии — 24%, что показывает неуклонный рост частоты выявления АтД за последние три десятилетия [83, 134, 142]. В Испании — 1,5%. в Норвегии — 26%. А в Австралии и Северной Европе заболеваемость выше, чем в Азии, Центральной и Восточной Европе [142, 201]. В тоже времяв Африке наблюдается увеличение распространенности заболевания с 12% в 1995 г. против 19 % в 2002 г. Международное исследование

ISAACпредставилираспространенностьАтД в возрасте 6-7лет от 0,9 % в Индии до 22,5 % в Эквадоре, аналогичные наблюдения в Латинской Америке и Юго-Восточной Азии [67,208,213].

В тропических странах и сельских районах распространенность АтД ниже. Что же касается Финляндии, то АтД среди детей, проживающих в сельских районах, ниже, чем у проживающих в промышленно развитых районах [114]. Подобная картина складывается в сельских районах Китая, у детей распространенность АтД - 7,2%, а в Гонконге - 20,1% [201].

В Российской Федерации распространенность АтД составляет 5,9%, в то время как 72% всех случаев АД в 2016 г. приходилось на детей в возрасте 0-17 лет [5, 54]. Распространенность АД в группе 0-4 года составляла 20%; в группе 0-14 лет - 16,6% [25, 54]. Распространенность атопического дерматита в различных регионах Российской Федерации по данным ISAAC (международное исследование астмы и аллергии у детей), достигала от 6,2% до 15,5%, а исследования с промежутком в 5 лет продемонстрировали увеличение данного показателя в 1,9 раза в детской популяции [208]. В соответствии с данными Федерального статистического наблюдения 2018 года, заболеваемость АтД на 100000 населения составила 188,2, в то время как распространенность составила 426,3 случая на 100000 населения (0,4%) [24]. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АтД составила 774,4 случаев на100 000 населения, распространенность- 1589,4 случаев на 100000 соответствующего населения. Среди детей в возрасте от 15 до 17 лет заболеваемость АтД в РФ составила 374,1 случаев на 100000 населения, распространенность –1134,0 случаев на 100000 соответствующего населения (1,1%) [5, 24, 25, 54].

1.2. Этиопатогенез атопического дерматита

Механизмы и факторы, принимающие участвующие в этиологии и патогенеза АтД, очень сложны и многообразны. В современном представлении в основе патогенеза АтД лежит взаимодействие эндогенных и экзогенных

факторов, которые приводят к кожной и системной иммунной дисрегуляции, дисбактериозу микробиоты и дисфункции кожного барьера (рис. 2) [3, 29, 60].

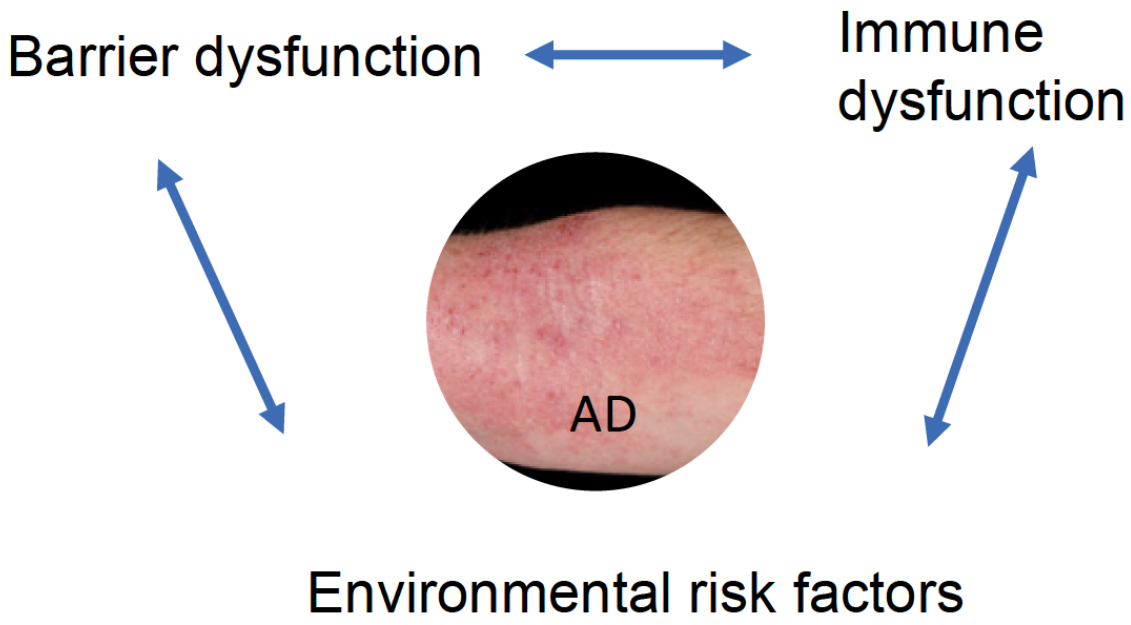


Рисунок 2 - Факторы риска атопического дерматита

К экзогенным факторам развития АтД можно отнести: высокий социально-экономический статус (избыточное воздействие моющих средств, питание и воздействие других ирритантов), западный образ жизни, инфекционное бремя (снижение количества случаев инфекционных заболеваний в раннем детстве), увеличение применения вакцин и антибиотиков, небольшие семьи, урбанизация и промышленное производство (воздействие загрязняющих воздух веществ, что усиливает IgE-опосредованный иммунный ответ) и многие другие [9, 39, 40].

К эндогенным факторам риска развития АтД можно отнести: наследственную предрасположенность, обусловленную особенностями врожденного, а в дальнейшем и адаптивного иммунитета, кроме этого, структурно-функциональные характеристики кожного барьера, обусловленные дефицитом филаггрина (FLG) [75, 101, 113].

Важным эпидермальным белком является филаггрин, он происходит от молекулы-предшественника — профилаггрина, который по структуре представляет собой цепь повторяющихся филаггриновых единиц. Таким образом,

филаггрин и продукты его распада являются важными компонентами эпидермального гомеостаза. По результатам исследований, количество филаггрина и продуктов его деградации в разных анатомических областях у детей неодинаково. Например, в области щек у детей ниже, чем на коже носа или в области локтевого сустава, возможно с этим связана локализация первых проявлений АтД. Такое распределение филаггрина указывают на первостепенную важность снижения транскутанной сенсибилизации в этих областях кожи [34, 38].

Наследственная отягощенность, являясь одним из основных диагностических признаков по основным атопическим заболеваниям, таким как бронхиальная астма, аллергический респираторный синдром, крапивница, выявляется примерно у 80 % пациентов с АтД. Вероятность развития АтД в 2-3 раза выше у детей с одним из родителей, страдающих атопией, и увеличивается в 3-5 раз, если оба родителя страдают атопией [68, 75].

Ген FLG кодирует профилаггрин, который расщепляется до мономеров филаггрина, и эти белки играют ключевую роль в терминальной дифференцировке эпидермиса и формировании кожного барьера, включая роговой слой. Продукты распада филаггрина входят в состав природного увлажняющего фактора, который способствует увлажнению эпидермиса и барьерной функции. А мутации FLG повышают риск раннего начала АтД и его тяжелого и стойкого процесса [38,113]. Различные дефекты FLG были отмечены в разных этнических популяциях у больных АтД, что свидетельствует о его важности для патогенеза. Однако у значительного числа пациентов с АтД не выявлены мутации FLG, и наоборот, примерно, у 40% людей с нулевыми аллелями FLG не развивается АтД [148, 150].

Пациенты с атопическим дерматитом часто чувствительны к определенным продуктам питания, но отказ от аллергенных продуктов не влияет на риск развития АтД [118]. Большинство исследований модификации рациона матери или ребенка не показывают значимого фактора профилактики развития АтД, хотя недавно опубликованные исследования гидролизованных смесей и добавок с пробиотиками предполагают, что эти подходы могут иметь положительный

эффект в предотвращении развития заболеваний у некоторых детей из группы высокого риска, которые находятся на смешанном вскармливании [110]. Но в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какие-либо конкретные диетические или другие меры как эффективные для первичной профилактики АтД [118, 156].

Более высокий уровень образования родителей является фактором риска заболевания, но влияние социально-экономического статуса неясно [207]. Предыдущие исследования выявили более высокий риск АтД в более высоких социально-экономических группах, но более поздние исследования не смогли подтвердить эти результаты. Жизнь в городских районах, вероятно, увеличивает риск развития АтД [213].

Как уже известно, генетическая предрасположенность реализуется через разные триггерные механизмы. Воздействие фенотипических факторов, как правило, зависит от конституциональных особенностей человека, состояния его адаптивных систем организма и их функционирования, и в первую очередь это касается нейрогуморальной системы, вегетативной нервной системы (ВНС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 39]. У больных с АтД ведущую роль в его возникновении и рецидива принадлежит стрессам и психоэмоциональному перенапряжению, которое и приводит к развитию вегетативной дисфункции с нарушением типа реагирования ВНС по пути гиперсимпатикотонии. В подростковом возрасте, особенно отмечается высокая доля (более 90%) развития различных пограничных нервно-психических расстройств [43, 75].

Так же следует отметить особо важное воздействие средовых факторов внутриутробно или в младенчестве, так воздействие на организм матери аллергенов во время беременности способно передавать информацию Т-хелперным клеткам плода, что может стать предрасполагающим фактором к сенсибилизации специфическими аллергенам и развитию АтД у ребенка [37]. СнижениеобразованияIFN-γ (интерферона гамма) у младенцев, рожденных от больных матерей с АтД, может привести к тому, что баланс иммунной системы у этих новорожденных, будет смещен в сторону преобладания Т-хелперов 2 типа,

которое будет способствовать аллергическому воспалению. Кроме этого, воздействие антибиотиков на 1-2 году жизни детей определяет дозозависимый эффект для возникновения АтД [75].

Что же касается микрофлоры ЖКТ новорожденных, то у детей без АтД обнаружено более значимое количество лактобактерий, но меньше энтеробактерий, в сравнении с детьми с АтД, и что интересно, данные изменения предшествуют клинической манифестации заболевания. Поэтому, изменение микрофлоры кишечника у детей, нарушает функционирование иммунной системы в слизистой ЖКТ, а в связи с повышенной проницаемостью уровня воздействия аллергенов, приводит к развитию аллергии [12, 39].

Как известно, АтД заболевают в своем большинстве дети, и тяжесть заболевания снижаются с возрастом, это связано в основном с незрелостью физиологических механизмов в организме ребенка, т.е. незрелости кожного барьера, системного иммунитета, иммунитета слизистых оболочек и выработки пищеварительных ферментов [39, 43].

Имеются несколько гипотез, объясняющих патофизиологию АтД. Раньше была актуальна и предложена гигиеническая гипотеза, которая гласит, что подверженность бактериальной инфекции в раннем детском возрасте играет существенную роль в установке иммунного ответа, 1-го типа провоспалительный (Т-хелперный) или 2-го типа (проаллергический) [3, 49]. Хотя в настоящее время преобладает барьерная и иммунологическая гипотезы развития АтД [81, 214].

Иммунологическая гипотеза гласит, что первичный дефект, связан с иммунологическими нарушениями, что обуславливает IgE-опосредованную сенсибилизацию с воспалением, ответственный за развитие заболевания и следствием чего является нарушение эпителиального барьера [214].

Барьерная гипотеза же гласит, что первичным является дефект эпителиального барьера, который приводит к возникновению иммунологических нарушений и местному воспалению [133]. Учеными выяснено, что дефицит церамида 1 с короткой цепью и общим числом атомов углерода 34, на фоне снижения содержания длинноцепочечных ацилцерамидов, является одной из

причин дерматозов и АтД в том числе. Кроме того, общее содержание липидов в коже пациентов с атопическим дерматитом снижено как в пораженных участках, так и в неизмененных областях [145].

Н.Н. Потекаев и соавторы, в своих работах, интересным представили тот факт, что неатопические реципиенты, получающие трансплантацию костного мозга от атопических доноров, тут же получают положительные кожные пробы и атопические симптомы. Данные клинические исследования говорят о том, что проявления АтД опосредуются клетками, происходящими из костного мозга [43]. Давно известно, что кожа больных с АтД проявляет себя гистологически аномальной и показывает умеренный гиперкератоз и редкий периваскулярный клеточный инфильтрат, состоящий как правило, из Т-лимфоцитов. Острые проявления кожи характеризуются межклеточным отеком эпидермиса и редким эпидермальным инфильтратом, состоящим в основном из Т-лимфоцитов. Дерма же проявляется выраженным инфильтратом воспалительных клеток, состоящих из Т-лимфоцитов и редких моноцит-макрофагов. Поэтому раньше считалось, что патогенез АтД представлен функциональным иммунодефицитом, с измененным соотношением лимфоцитов Th1/Th2 в сторону Th2-хелперов, дисбалансом продукции сывороточных иммуноглобулинов, эозинофилией, приводящий к стимуляции лимфоцитов с гиперпродукцией IgE и снижению IgA и IgG и увеличением IL-4, IL-5 и IL-13 с сопутствующим снижением экспрессии IFN-γ[42, 43, 150, 159].

Согласно же современным представлениям, две другие генетические модели: outside-in и inside-out, нашли наибольшее признание [103, 128]. Гипотеза **inside-out,** говорит о том, что основное влияние на развитие АтД оказывают изменения в иммунной системе, а воспалительный ответ на ирританты и аллергены приводит к дисфункции кожного барьера и эпидермальной гиперплазии. Выявлено, что гены, ответственные за развитие атопии и бронхиальной гиперчувствительности, расположены на 5-й, 6-й, 11-й, 13-й и 14-й хромосомах (5q31-33,11 q 13,13q12-14 и т.д.), которые и определяют запрограммированный системный иммунный ответ на антиген и дисбаланс в

продукции IL-4, IL-5, IL-13, что сопровождается повышением уровня IgE и генерализованной гиперчувствительностью [160, 197].

Гипотеза **outside-in,** свидетельствует о наследственном дефекте рогового слоя эпидермиса, тем самым способствует пенетрации антигенов через кожу и развитию аллергических состояний и называется это «порочный круг» (рис.3). Нарушение дефектов структурных белков и ферментных систем кожного барьера, тем самым приводят к воспалению и иммунологическим изменениям, за счет нарушения дифференцировки белков эпидермального барьера и кератиноцитов. Кроме того, происходит усугубление кожного патологического процесса и увеличение количества патогенных микроорганизмов на коже больных с развитием классических симптомов АтД, в виде зуда, замыкающего этот порочный круг [103, 128].

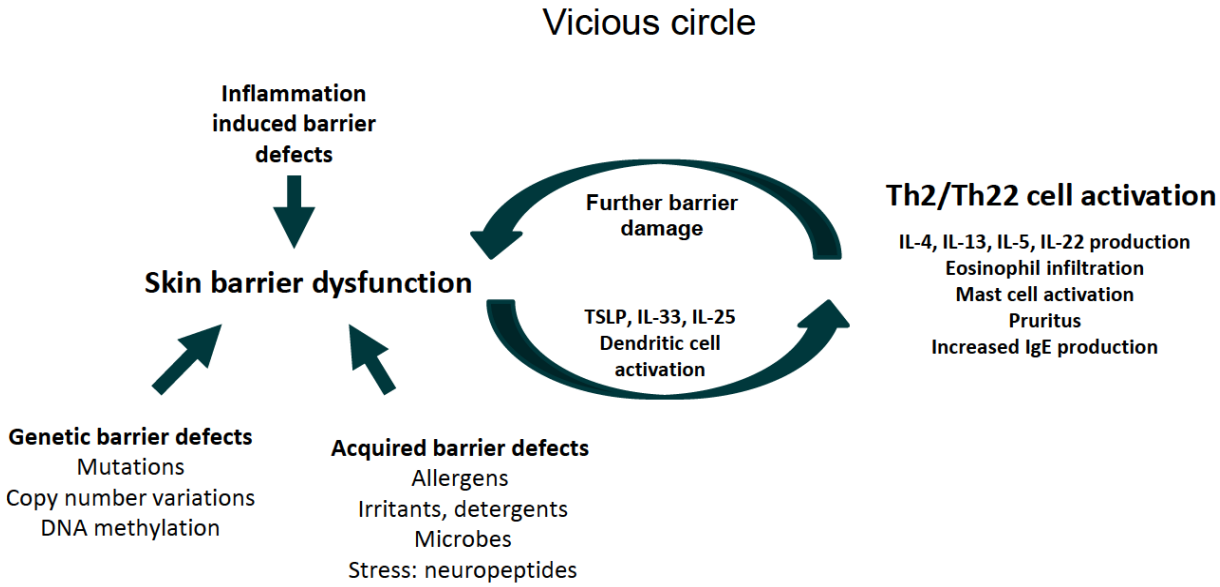


Рисунок 3 - Патогенез атопического дерматита

Результаты данных гипотез легли в основу патогенетической классификации «внешнего» (extrinsic) и «внутреннего» (intrinsic)АтД [103, 188].

Согласно outside-in модели, для «внешнего» АтД характерно – высокий уровень IgE и типичный Th2 ответ; раннее начало; «+» FLG-мутация, проявляющаяся ксерозом кожи; среднетяжелое течение заболевания и сочетание с другими хроническими заболеваниями кожи [128, 166]. Согласно же inside-outмодели, для «внутреннего» АтД, характерно – нормальный уровень IgE;

позднее начало; «-» FLG-мутация; легкое течение; не характерна сенсибилизация к белковым аллергенам; положительный пэтч-тест на металлы; отсутствуют аллерген-специфические IgE. В связи с этими, напрашивается вывод, что «внешний» подтип АтД, является «классической формой» заболевания с неблагоприятным прогнозом, ассоциирован с повреждением кожного барьера, с разнообразным спектром атопических заболеваний, а «внутренний» подтип, с более легким течением и первично неповрежденным кожным барьером (псевдоатопическим дерматитом) [103, 128, 197].

Другие же исследователи склоняются к мнению, что «внутренний» и «внешний» подтипы АтД представляют различные этапы эволюции одного и того же заболевания, развивающегося при различных уровнях сенсибилизации организма [160].

Немаловажное значение в развитии сенсибилизации при АтД имеет структурная организация белка-аллергена, от чего зависит его способность проникать через барьерные структуры кожи и вступать во взаимодействие с рецепторами клеток врожденной иммунной системы [37, 40]. Больше всего изучены воздействия аллергенов на рецепторы, активируемые протеазами (PARs), и толл-подобные рецепторы (TLR). Во многие пищевые продукты, аллергены пыльцы растений, деревьев и насекомых, входят сериновые, аспарагиновые и цистеиновые протеазы. А бактериальным и грибковым аллергенам более свойственна стимуляция различных типов TLR [131, 163].

Имеется серьезная доказательная база, представляющая, что воздействие аллергенов на рецепторы PARs-2 и TLR4 и их повреждающее действие могут приводить к выработке TSLP, IL-25 и IL-33 клетками врожденной иммунной системы, которые способствуют формированию Th2-иммунного ответа [3]. Так же имеются данные ученых, где поступления аллергенного триггера установлена не для всех молекул и не зависит от увеличения продукции TSLP клетками врожденной иммунной системы. Многочисленными исследованиями было представлено, что у пациентов с АтД наблюдается наиболее высокий уровень сенсибилизации к пищевым аллергенам [174]. При скрининге 2184 младенцев с

АтД из 12 стран, 56% были сенсибилизированы, по крайней мере, к одному аллергену, и самые высокие показатели были на курином яйце (42%). Сенсибилизация, происходит в основном кожным путем из-за нарушения барьерной функции кожи [80].

Пищевые аллергены, это вещества, как правило, белковой природы, стимулирующие клеточный иммунный ответ или выработку IgE, что обусловливает предрасположенность к АтД у детей. В европейских регионах наибольшее значение имеют белки куриного яйца, молока и рыбы, далее у детей до года чаще находятся аллергены злаков: пшеницы, ячменя, кукурузы, морепродукты, орехи [174, 181]. Более редкая гиперчувствительность отмечается к антигенам свинины и говядины. В дошкольном и раннем школьном возрасте могут быть причиной АтД также пищевые аллергены, но они теряют свою доминирующую роль как этиологические. Ко всему прочему, было замечено, что пищевые аллергены могут изменять свои антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов питания и денатурация белка при нагревании продукта может приводить к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными [181].

По мнению Кирстен Байер, пищевые аллергены широко распространены в домашней среде, их количество увеличивается с потреблением пищи, и их можно обнаружить даже в постельной пыли, что способствует постоянному взаимодействию иммунной системы кожи с данным аллергеном [181]. И пациенты с АтД, имеют не только высокие показатели сенсибилизации к пищевым аллергенам, но и более высокий риск развития аллергических реакций немедленного типа, чем младенцы и дети без АтД. И эти данные были продемонстрированы на популяционной выборке из 4453 годовалых младенцев из Австралии, где у каждого пятого ребенка с АтД была аллергия на арахис, яичный белок или кунжут, по сравнению с одним из двадцати пяти детей без АтД (рис.4) [174].

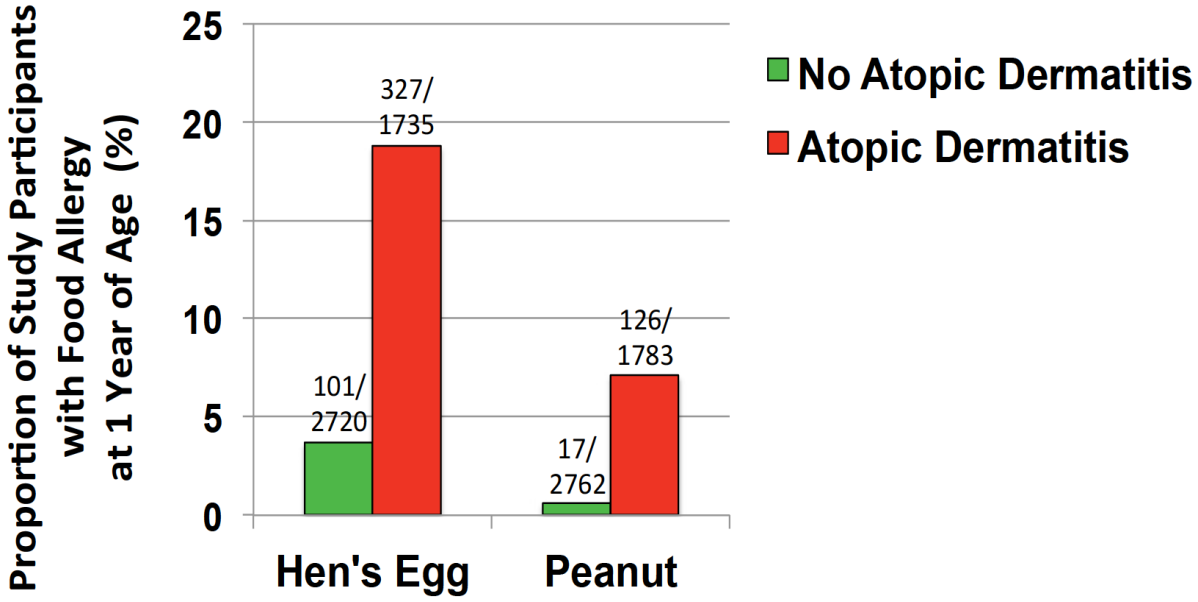


Рисунок 4 - Аллергия на куриные яйца и арахис у австралийских детей с атопическим дерматитом и без него

И здесь же были представлены данные исследований, где развитие пищевой аллергии у младенцев было самым высоким при раннем начале АтД и тяжелым его течении, и более чем у половины исследуемых развилась пищевая аллергия. И очень важно, что эти реакции немедленного типа могут повлиять на любую из систем внутренних органов и быть опасными для жизни [66, 69]. Кроме того, немаловажное значение для развития сенсибилизации имеют небольшая молекулярная масса аллергена, его количество, поступающее в организм и способность оказывать прямое повреждающее действие на ткани [37].

В своих обзорах А.В. Жестков и О.О. Побежимова, представили современные факты, что пациенты с АтД, у которых с раннего детского возраста развиваются аллергические реакции на пищевые продукты, при рождении имеют своеобразный провоспалительный статус, который проявляется снижением количества Treg-лимфоцитов периферической крови и увеличением моноцитов, синтезирующих при стимуляции повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, ФНО (фактор некроза опухоли). А культивирование Treg-лимфоцитов у данных детей при наличии аутологичных моноцитов или

комбинаций цитокинов, но в отсутствие IL-2 приводило к уменьшению уровня экспрессии специфического транскрипционного фактора FoxP3 и дифференцировке Treg в направлении Th2, синтезирующих IL-4. И по их наблюдениям, данный эффект не наблюдался у детей, не имевших аллергии [40].

Патофизиология АтД сложна и многофакторная, и растет признание гетерогенной природы данного заболевания [136]. Хотя точные механизмы патогенеза до сих пор неясны, значительные достижения в исследованиях АтД за последнее десятилетие расширили наши знания об этом заболевании, подтвердив концепцию АтД как воспалительного заболевания кожи с системным компонентом. Патогенез АтД обусловлен взаимным взаимодействием между двумя биологическими путями: функцией эпителия кожи и врожденными/адаптивными иммунными реакциями [101].

Дисфункция кожного барьера является четко определенным важным компонентом патогенеза АтД [131]. В здоровой коже эпидермальный барьер представляет собой матрицу структурных липидов и белков, которая проявляет противомикробные свойства, поддерживает гидратацию кожи и предотвращает проникновение аллергенов, а нарушение любого из этих компонентов способствует развитию АтД [103, 214].

АтД по своей природе связан с дефектами кожного барьера, что проявляется трансэпидермальной потерей воды [119]. Пациенты с АтД имеют значительно более тонкий роговой слой из-за отсутствия терминальной дифференцировки кератиноцитов. В результате нарушений кожного барьера наблюдается повышенная трансэпидермальная потерей воды, которая является наибольшей у пациентов с тяжелым течением АтД [119, 214]. Молекулярная основа дефектов кожного барьера обусловлена дефицитом белков и липидов с барьерными функциями, включая филаггрин, инволюкрин, клаудины, церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты [73]. Потеря функции гена филаггрина была первым доказательством генетической основы дефектов кожного барьера при АтД [148]. Потеря функции гена FLG приводит к снижению гидратации кожи и делает ее восприимчивой к воздействиям окружающей среды, включая аллергены и

патогены [80]. В здоровой коже филаггрин расщепляется на гигроскопичные аминокислоты, включая уроканиновую кислоту и пирролидонкарбоновую кислоту, которые поддерживают кислый pH рогового слоя. Кислая среда в здоровой коже снижает экспрессию двух поверхностных белков стафилококка, белка, связывающего фибронектин, которые связываются с белками хозяина цитокератином 10 и фибронектином соответственно. Дефекты экспрессии филаггрина приводят к снижению уровней уроканиновой кислоты и пирролидонкарбоновой кислоты и повышению pH, что способствует пролиферации Staphylococcus aureus [135]. Потеря функции гена FLG связана с ранним началом АтД и присутствует примерно у 25–30% пациентов с АтД европейского и азиатского происхождения[196]. В более недавнем исследовании с использованием нового метода секвенирования (массивно-параллельное секвенирование) также выявили относительно высокую распространенность (15,3%) потери функции гена FLG среди афроамериканских детей с АтД [113].

Недавние достижения в исследованиях АтД предоставили доказательства, подтверждающие вклад иммунных механизмов в патогенез АтД. В частности, идентифицирован ряд иммунных биомаркеров медиаторов воспаления, в том числе Т-хелперы 2 типа, Th22, интерлейкин IL-4, IL-13, IL-31, Th1 и Th17 [1, 29]. Начало острого АтД характеризуется преимущественно активацией путей Th2 и Th22, которая впоследствии усиливается при хроническом заболевании, наряду с активацией пути Th1 [101].

Проводимые исследования у детей с первым эпизодом АтД продемонстрировали сильную иммунную активацию Th2, Th9 и Th17 при поражениях кожи, а также повышенные уровни маркеров Th2 и Th17 в крови детей с АтД [80, 82,105]. Следовательно, современное понимание АтД у детей заключается в том, что передача сигналов Th2 остается основным фактором; однако передача сигналов Th17 у детей более выражена по сравнению с взрослыми с АтД [82, 183]. Этот молекулярный профиль с искажением Th17 больше напоминает передачу иммунных сигналов, наблюдаемую у пациентов с псориазом, а не у взрослых с АтД, и это различие может указывать на

дальнейшую необходимость в различных терапевтических подходах к лечению АтД в разных возрастных группах [105, 183].

Многочисленные исследования подчеркнули важность цитокинов Th2 в патогенезе АтД, а именно IL-4, IL-13 и IL-31, цитокина Th22 IL-22 и цитокина эпителиального происхождения, тимического стромального лимфопоэтина [147]. Фосфодиэстераза 4 (ФДЭ4), изофермент, который регулирует выработку цитокинов, также была идентифицирована в иммунных и воспалительных клетках (Т-клетках, В-клетках, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и т. д.), что позволяет предположить, что ФДЭ4 может играть роль в контроле АтД-ассоциированного воспаления [159]. Действительно, селективное ингибирование ФДЭ4 было связано со снижением уровня нескольких провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли, IL-2, IL-5, IL-8, IL-12 и IL-22 (рис. 5) [173, 211].

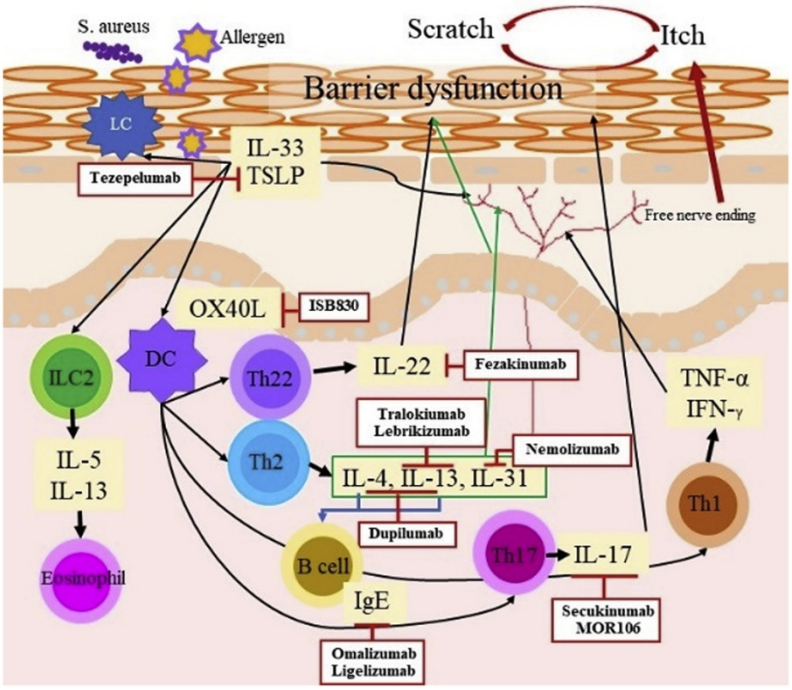


Рисунок 5 - Патогенез атопического дерматита и цели биологических препаратов, одобренных и находящихся в клинической разработке для лечения атопического дерматита. DC- дендритная клетка; IFN- интерферон; IgE- иммуноглобулин Е; IL- интерлейкин; ILC- врожденная лимфоидная клетка; LC - клетка Лангерганса; Th- Т-хелпер; TNF- фактор некроза опухоли; TSLP- тимический стромальный лимфопоэтин

Появляется все больше данных о различных эндотипах в зависимости от этнической принадлежности или возраста. Реакции линий Th2 и Th22 с более низкими уровнями Th1 и Th17 доминируют в популяциях Европы и Америки [92]. В японской популяции наблюдается повышенная частота оси Th17 (и связанных с ней IL-17A, IL-19, IL-22 и S100A12) и подавление оси Th1 [213]. В китайской популяции, помимо активации Th2, наблюдается увеличение Th17/IL-23 и повышенная экспрессия Th22-индуцированных маркеров [201].

Сигнальный путь Янус-киназы и активатора транскрипции (JAK-STAT) играет важную роль в патогенезе АтД [162]. Несколько ключевых цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), активируют путь JAK-STAT для передачи сигнала иммунным клеткам, кератиноцитам и периферическим сенсорным нейронам, участвующих в распространении воспаления и зуда (рис. 6) [71, 162]. АтД связан с усилением передачи сигналов через все четыре JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2), в отличие от других аутоиммунных состояний, таких как псориаз или очаговая алопеция [71, 130, 147].

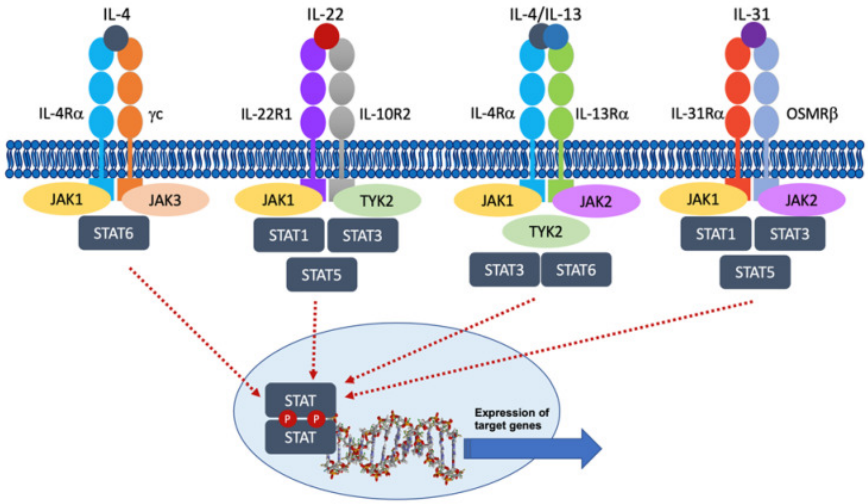


Рисунок 6 - Сигнальный путь JAK/STAT при атопическом дерматите. Активация соответствующих JAK при связывании цитокинов с родственным им рецептором индуцирует фосфорилирование STAT и их димеризацию, транслокацию в ядро и регулирующую транскрипцию геновIL: интерлейкин; JAK: Янус-киназа; STAT: преобразователь сигнала и активация транскрипции

Вопросы эпидемиологии, патогенеза, факторов риска развития АД у детей постоянно изучаются, проводятся новые исследования, появляются новые данные для более качественного оказания медицинской помощи пациентам с АтД [29, 147, 150].

1.3. Сопутствующие аллергические заболевания при атопическом дерматите

Атопический дерматит — распространенное заболевание, связанное с атопическими и неатопическими сопутствующими заболеваниями. Интерес к этой области растет, поскольку наличие или риск сопутствующих заболеваний могут во многом влиять на ведение пациентов с АтД [190].

Наличие сопутствующих атопических заболеваний, включая астму, аллергический ринит и пищевую аллергию, является одним из диагностических критериев АтД, по мнению Ханифина и Райки, а так же Рабочей группы Соединенного Королевства [87, 176]. Однако остаются некоторые разногласия по поводу механизмов и эпидемиологии сопутствующих аллергических заболеваний при АтД. Тот факт, что каждое из этих атопических расстройств имеет разный пиковый возраст начала, позволяет предположить последовательное прогрессирование заболевания [9, 37].

Более раннее начало АтД, чем развитие бронхиальной астмы и АР, позволяет предположить причинно-следственную связь между возникновением АтД и развитием других сопутствующих заболеваний [31, 79, 123]. Первоначально атопический марш был определен как естественное течение атопических проявлений, характеризующееся типичной последовательностью прогрессирования клинических признаков атопического заболевания, при этом некоторые признаки становятся более выраженными, а другие исчезают [160, 170].

Механизмы развития сопутствующих атопических заболеваний при АтД плохо изучены, но они могут включать нарушение кожного барьера, что способствует кожной сенсибилизации [131]. Эта ассоциация также может быть

вызвана или усилена у восприимчивых субъектов системным TH2-доминантным иммунным ответом на кожное воспаление. Однако эти ассоциации могут просто включать общие генетические локусы и триггеры окружающей среды, включая нарушение регуляции микробиома [166, 195]. Недавние исследования указывают на тяжесть и персистенцию заболевания, возраст начала, атопический анамнез родителей, мутации филаггрина, полисенсибилизацию и несельскую среду среди факторов риска развития множественных атопических сопутствующих заболеваний у детей раннего возраста с АтД [205].

Нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АтД может способствовать чрескожному проникновению аллергенов, что приводит к активации сенсибилизации и развитию атопического заболевания [95]. Исследование когорты рожденных в Англии показало, что нулевые мутации гена филаггрина были связаны с более высоким риском развития АтД. Кроме того, мутации филаггрина были связаны с более высоким популяционным риском астмы и даже более высоким риском астмы у детей с АтД, сенсибилизацией к траве, клещам домашней пыли и эпителию кошек [112]. Исследование младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, в возрасте 3 месяцев показало, что дети с АтД, особенно тяжелой формой АтД, в целом имели более высокие показатели пищевой сенсибилизации, особенно к яичному белку, коровьему молоку и арахису [80, 110, 200]. Поскольку исследованные дети не подвергались диетическому воздействию, авторы предположили, что связь между АтД и пищевой сенсибилизацией опосредована чрескожным проникновением пищевых аллергенов и сенсибилизацией через кожные антигенпрезентирующие клетки [110].

Недавнее исследование с использованием минимально инвазивного метода взятия образцов с помощью кожной ленты показало, что дети с АтД и пищевой аллергией имеют аномалии рогового слоя, которые отличают их от детей, у которых был АтД без пищевой аллергии или неатопической группы контроля [96]. У детей с АтД и пищевой аллергией наблюдались самые высокие уровни трансэпидермальной потери воды, наибольшая численность Staphylococcus aureus

и самая низкая экспрессия филаггрина и церамидов на непораженной коже [112, 172]. Активация воспалительных путей Т-хелперов 2 типа играет первостепенную роль как при АтД, так и при астме, независимо от статуса иммуноглобулина Е [163].

Концепция «атопическогог марша» предполагает прогрессирование, причем первым обязательно является АтД, поскольку его особенности (например, дефект барьера и воспаление кожи и/или изменения микробиома) могут быть необходимы для развития сенсибилизации для последующего возникновения других нарушений. Таким образом, возможно вмешательство на ранних стадиях АтД и предотвращение развития сопутствующих аллергических заболеваний [195].

Альтернативно или в дополнение, однако, может существовать врожденная предрасположенность к более чем одному атопическому расстройству из-за, например, общих генетических локусов или раннего воздействия окружающей среды (например, воздействия атмосферных раздражителей, загрязнителей, аллергенов или определенных микроорганизмов, например, смещение микробиома в сторону Staphylococcus aureus) [116, 172].

По данным комплексного полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), АтД, астма и АР имеют много общих локусов (99 потенциальных локусов, включая множество вариантов генов иммунного ответа), что указывает на общую генетическую основу [12, 204].

Лонгитюдные проспективные когортные исследования, начинающиеся с рождения или в раннем детстве, позволили более точно изучить потенциальные траектории развития детей после развития АтД и позволяют предположить, что «атопический марш», даже при его более широком определении, не встречается примерно у 50% детей с АтД [69, 170].

Самым последним из них было канадское когортное исследование «Продольное развитие здорового младенца», которое показало, что АтД увеличивает риск развития астмы, диагностированной медицинским работником в возрасте 3 лет, только в том случае, если АтД сопровождалось сенсибилизацией к

ингаляционным веществам, пищевым продуктам, или и то, и другое в возрасте 1 года. Это наблюдение предполагает, что пищевая сенсибилизация (возможно, из-за нарушения эпидермального барьера) может быть маркером тяжести АтД или эндотипа АтД (АтД плюс пищевая сенсибилизация), который с большей вероятностью будет иметь дополнительные атопические сопутствующие заболевания [116, 202].

Распространенность АтД среди 80 000 американских детей составила 12,8%, из которых 25,1% страдали астмой, а 32,1% имели АР, что значительно выше, чем распространенность данных заболеваний, наблюдаемая среди контрольной группы (12,3% и 14,3% соответственно) [68].

В нескольких популяционных исследованиях в США изучалась распространенность атопических сопутствующих заболеваний при АтД. У детей распространенность астмы в течение жизни и в течение 1 года составляла 25,1% и 19,8%; распространенность аллергического ринита в течение 1 года составила 34,4%; и 1-летняя история пищевой аллергии составила 15,1% по данным NSCH 2007-2008 гг. [189]. Примечательно, что распространенность этих расстройств была очень схожей у взрослых в исследовании NHIS 2012 г. (25,5%, 18,7%, 28,4% и 13,2% соответственно) [127].

Распространенность и тяжесть астмы, АР или пищевой аллергии увеличены у детей с более тяжелым течением АтД [189].

Клиницисты должны рассмотреть возможность скрининга своих пациентов с АтД на наличие пищевой аллергии и респираторных атопических симптомов, поскольку это может повлиять на выбор лечения [69, 115].

Наличие сопутствующих атопических заболеваний может привести к ухудшению основного заболевания у некоторых пациентов. Аллергический ринит может привести к отеку век и сильному зуду с вторичной лихенификацией и экскориациями век и лица, потере ресниц или бровей вследствие хронического трения и расчесывания. Дерматит век и лица, вторичный по отношению к АР, может не поддаваться местной терапии. Для лечения АР могут потребоваться дополнительные антигистаминные капли или пероральные препараты, тем самым

улучшая течение дерматита век. Следует отметить, что в данном случае пероральные антигистаминные препараты могут быть эффективны при АтД, хотя их эффективность не доказана и не рекомендуется для лечения АтД [129].

Различные методы лечения АтД средней и тяжелой степени могут улучшить не только признаки и симптомы АтД, но и коморбидные атопические/аллергические и аутоиммунные состояния. Некоторые из этих улучшений часто наблюдаются у пациентов с АтД (например, циклоспорин может улучшить течение конъюнктивита, а дупилумаб может улучшить течение астмы). Сопутствующие заболевания при АтД, в свою очередь, могут влиять на выбор лечения [115].

1.4. Классификация и клиническая картина атопического дерматита. Клинические особенности детского атопического дерматита

В настоящее время официальной общепринятой классификации АтД не существует.

Условно выделяют:

- экзогенный (IgE-зависимый, аллергический) АтД, ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к аэроаллергенам;
- эндогенный (IgE-независимый, неаллергический) АтД, не ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к каким-либо аллергенам [53].

Внешний или IgE-зависимый АтД, характеризуется повышением общего и аллергенспецифического уровней IgE, семейным аллергоанамнезом и эозинофилией. В то время как внутренний АтД или IgE-независимый характеризуется нормальным уровнем IgE, отсутствием семейного или личного анамнеза атопии. Как IgE-зависимый АтД, так и IgE-независимый демонстрируют активацию Th2-звена иммунитета. Хотя эндогенный АтД показывает более сильную активацию ответов Th17 и Th22, причем уровни некоторых медиаторов, связанных с Th17 и тем самым, коррелируют с тяжестью заболевания [53, 92].

На основе многолетних клинических наблюдений, изучения этиологии и морфологических данных, разработана рабочая классификация АтД, представленная отечественными авторами еще в 1998 году в клинических рекомендациях РААКИ и Союза педиатров России [2, 3]. В данной классификации выделяют возрастные периоды (деление условно, так как клиническая картина меняется постепенно), стадии болезни, клинические формы, степень тяжести и распространенности кожного процесса при АтД [2, 3, 9].

I. По клинико-морфологической форме:

1) экссудативная;

2) пролиферативная;

3) смешанная.

II. По форме в зависимости от возраста:

1) младенческая — с 2 мес до 3 лет;

2) детская — с 3 до 12 лет;

3) подростковая — с 12 лет.

III. По клинико-этиологическому варианту:

1) с пищевой аллергией;

2) с бытовой сенсибилизацией;

3) с клещевой аллергией;

4) с грибковой аллергией;

5) с пыльцевой сенсибилизацией;

6) с поливалентной сенсибилизацией.

IV. По распространенности процесса:

1) распространенный;

2) локальный.

V. По стадии развития:

1) начальная;

2) формирование патологических изменений на коже;

3) ремиссия (выздоровление).

VI. По тяжести течения:

1) легкое;

2) среднее;

3) тяжелое.

VII. По периоду заболевания:

1) острый;

2) подострый;

3) ремиссия.

VIII. По сопутствующим проявлениям:

1) кожные;

2) внекожные.

В настоящее же время данная классификация незначительно модифицирована и расширена, так выделяют возрастные периоды, стадии болезни, степень тяжести, распространенности кожного процесса, клинико-морфологические и осложненные формы АтД [22, 29, 58].

Возрастные периоды болезни:

• I возрастной период – младенческий (до 2 лет);

• II возрастной период – детский (от 2 до 13 лет);

• III возрастной период – подростковый и взрослый (старше 13 лет).

Указанные формы могут перетекать из одной в другую или может наступить ремиссия, при которой симптомы уменьшатся [2].

Стадии болезни:

• Стадия обострения:

- фаза выраженных клинических проявлений;

- фаза умеренных клинических проявлений.

• Стадия ремиссии:

- неполная ремиссия;

- полная ремиссия.

Распространенность процесса:

• ограниченно-локализованный (площадь поражения кожи – менее 10%, локализация: локтевые и/или подколенные складки, кожа кистей рук, кожа шеи и/или лица);

• распространенный (площадь поражения кожи – 10-50%, локализация: частично поражена кожа груди, спины; помимо локтевых и подколенных складок, в процесс вовлекаются другие участки кожи конечностей (плечи, предплечья, голени, бедра));

• диффузный (площадь поражения кожи – более 50%, локализация: кожа всего тела, волосистая часть головы).

Степень тяжести процесса:

• легкое течение;

• средней тяжести;

• тяжелое течение.

В оценке степени тяжести заболевания также нужно учитывать:

• длительность и частоту обострений;

• длительность ремиссий;

• распространенность кожного процесса;

• морфологические особенности кожного процесса;

• интенсивность кожного зуда;

• нарушения сна;

• эффективность проводимой терапии.

Клинико-морфологические формы:

• экссудативная;

• эритематозно-сквамозная;

• эритематозно-сквамозная с лихенификацией;

• лихеноидная;

• пруригинозная.

Наиболее тяжелым проявлением АтД является атопическая эритродермия.

Осложненные формы АтД:

- вторичной инфекцией:

• бактериальной;

• грибковой;

• вирусной;

- доброкачественная лимфаденопатия;

- офтальмологические осложнения.

Все представленные классификации носят рекомендательный характер и не являются однозначно принятыми ни среди дерматологов, ни среди аллергологов. Все это указывает на сложность АтД как заболевания [2, 3, 9].

При характеристике возрастной манифестации первые проявления АтД проявляются не ранее чем ко второму месяцу жизни ребенка и это связано с тем, что у новорожденных иммунная система еще функционально несостоятельна, а также снижено содержание компонентов комплемента, IgG, IgA и основных популяций иммунокомпетентных клеток [22]. При инфекционных проникновениях агентов лимфоидные органы отвечают гиперплазией с проявляющейся лимфаденопатией. А в первый месяц жизни у младенцев отмечается низкая активность фагоцитов, а лимфоциты в свою очередь способны отвечать на антигены и митогены, гуморальные реакции же обусловлены материнскими антителами, в связи с чем, собственный синтез антител у новорожденных ограничен. Поэтому, по мере формирования иммунной системы начинают проявляться симптомы АтД в соответствии с предрасположенностью и наличии для этого причин [212].

Если более подробно рассмотреть **младенческую фазу**, то в первые месяцы жизни ребенка, экссудативные высыпания проявляются в виде отечности, корочек, мокнутия с локализацией преимущественно в области лица (щек, иногда с переходом на лоб и теменную область), разгибательных поверхностях голеней, плеч и предплечий, коленях, локтях, ягодицах и туловище [3, 58]. Высыпания характеризуются эволюционным полиморфизмом: везикулы, эрозии, гиперемия, корочки, шелушение. Может наблюдаться увеличение регионарных лимфатических узлов. В связи с ростом ребенка уменьшается экссудация очагов, а локализация может распространяться на сгибательные поверхности конечностей.

Примерно в возрасте полутора лет появляется тенденция к типичной для АтД локализации (локтевые сгибы, запястья, под коленями). Кроме того, факторами обострения заболевания, может служить нарушение стула, инфекции и прорезывание зубов. Далее заболевания может полностью разрешиться к 2-3 годам или перейти в детскую фазу [198].

Детская фаза характеризуется тем, что с возрастом происходят изменения характера высыпаний и их локализация, так в клинической картине отмечаются фолликулярные и лихеноидные папулы, эритематозно-сквамозные очаги, инфильтрация, экскориации, лихенификация и дисхромии, а экссудативные высыпания, как правило, отсутствуют [58, 152]. Локализуются высыпания преимущественно на запястьях, локтевых сгибах, кистях, в подколенных ямках и голеностопных суставов, в области шеи, вокруг глаз и рта (атопический хейлит). Появляются участки вторичной поствоспалительной гиперпигментации и гипопигментации, кожа становиться сухая и бледная, так же может отмечаться лимфаденопатия. У некоторой части пациентов формируются стигмы атопии – складки Денни-Моргана, периорбитальная гиперпигментация, отмечается сезонность течения заболевания. Кроме этого, могут появиться и другие атопические заболевания, такие как бронхиальная астма и риноконъюнктивит [149, 175].

При **взрослой фазе** локализация высыпаний сходная для АтД с диффузными поражениями туловища и шеи с инфильтрацией, экскориациями и лихеноидными папулами, кожа на лице становится более чувствительной, с плохой переносимостью косметических средств, также характерно появление ранних морщин. Высыпания становятся менее яркими с преобладанием синюшного оттенка, могут появляться трещины и покраснение в заушных складках с сохранением атопического хейлита [152, 175].

Основные особенности клинического течения АтД у детей связаны со стадийность развития кожного процесса; локализацией и морфологией очагов воспаления в разные возрастные периоды ребенка; склонность к присоединению вторичной инфекции в связи с анатомо-физиологическими особенностями кожи у

детей, в результате снижения бактерицидной и защитной функций кожных покровов ребенка [191].

При стадии обострения или выраженных клинических проявлений, клиническая картина зависит от возрастных особенностей пациента и может проявляться наличием папул, микровезикул, мокнутия, эритемы, экскориации, шелушение, корочки и зуд разной интенсивности [45, 149].

При стадии неполной ремиссии отмечается уменьшение симптомов заболевания, но с сохранением сухости, шелушения кожи, инфильтрации, лихенификации, гипер - или гипопигментации [152].

При полной ремиссии отсутствуют все клинические симптомы заболевания.

АтД имеет хроническое рецидивирующее течение с сезонными обострениями в весенне-осенний период и с улучшением в летний период [149].

Распространенность кожных высыпаний оценивается по локализации очагов на пораженной коже, если высыпания на коже отмечаются в области лица, туловища, конечностей, в области сгибов крупных и средних суставов, то АтД расценивается как распространенный [58].

Если же кожные высыпания ограничиваются областью лица, шеи, сгибами крупных и средних суставов или локализуется вокруг запястий или голеней, то это локальный АтД [108].

Наиболее тяжелым проявлением АД является атопическая эритродермия, которая характеризуется эритемой, отечностью, инфильтрацией, шелушением всего кожного покрова, увеличением лимфоузлов, сильным зудом с нарушением общего состояния организма (повышением температуры, ознобом и слабость) [17].

В случае легкого течения АтД у пациентов отмечается ограниченно-локализованные проявления кожных высыпаний, незначительный зуд, редкие обострения заболевания (1–2 раза в год), с преимущественным обострением в холодное время года и продолжительностью до 1 месяца. Продолжительность ремиссии может длиться 6–8 мес. и более, наблюдается хороший эффект от проводимой терапии (иногда достаточно эмолентов) [2, 17].

При среднетяжелом АтД у пациентов отмечаются распространенные высыпания на коже, частота обострений (3–4 раза в год) с продолжительностью до нескольких месяцев, длительность ремиссии – менее 4 месяцев. Таким образом, наблюдается упорное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии [17, 51].

В случае тяжелого АтД у пациента распространенные или диффузные поражения кожных покровов, частые (более 6 раз в год), длительные (несколько месяцев или постоянные) обострения с редкими и непродолжительными ремиссиями (менее 2 месяцев). Имеется выраженный зуд, приводящий к нарушению сна, лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение [9, 17].

В зависимости от превалирования в клинической картине определенных морфологических элементов помимо возрастной периодизации, условно выделяют определенные клинические форм АтД, где также возможно сочетание этих форм у одного и того же пациента [27].

Так, например, для экссудативной формы характерны эритема и отечность кожи, микровезикулы, мокнутия и корочки, в результате чего, может присоединяться вторичная инфекция. Вначале высыпания появляются на лице, а в дальнейшем распространиться на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, туловище, ягодиц. В первые месяцы жизни ребенка, типичная локализация высыпаний, это щеки, ушные раковины, половые органы. Зуд кожных покровов отмечается различной интенсивности, характерен красный или смешанный дермографизм [29].

Для эритематозно-сквамозной формы характерны очаги гиперемии, небольшой отечности и мелкопластинчатого шелушения с расчесами, сливающиеся между собой, экссудация не характерна. На фоне данных очагов возникает небольшое количество папул, узелков, микровезикул, эрозий и корочек с локализацией, в области туловища, шеи, бедер и плеч, у детей в возрасте от 2-3 до 10-12 лет [3, 51].

При эритематозно-сквамозной форме с лихенификацией появляются ограниченные очаги в виде бляшек розового или серовато-синюшного цвета с утолщенной, гиперпигментированной кожей с подчеркнутым кожным рисунком и локализацией в области запястья, кистей рук, тыльной поверхности стоп, локтевых и подколенных сгибах. Кожа сухая, с сероватым оттенком, шелушением, расчесами, корочками геморрагическими и трещинами, как правило, в возрасте 5-15 лет [22, 27].

Для пруригинозной формы, характерно сильно зудящие пруригинозные папулы и узлы, экскориации с геморрагическими корочками, с преимущественной локализацией в области разгибательных поверхностях конечностей, данная редкая форма, встречается у детей 12-16 лет при длительном и торпидном течении АтД [36, 51].

1.5. Особые формы и инфекционные осложнения АтД

Различный характер, воздействие, возраст и этническая принадлежность могут привести к менее распространенным и особым формам АтД, а знание минимальных и особых форм АтД вместе с диагностическими критериями является важным условием для правильной постановки диагноза и лечения пациента [191, 198].

Так, например, мутации в гене белка филаггрина выявляются примерно у 30% пациентов и редко встречаются в афроамериканских популяциях и данный подтип АтД характеризуется тяжелым клиническим течением и высокой степенью иммунной дисрегуляции. Кроме этого, отмечается высокий уровень IL-1 с влиянием Th1, поэтому у таких пациентов часто присутствуют кожные инфекции [113].

А у азиатских пациентов с АтД этнические различия проявляются высокой активностью регуляторных влияний Th17, исследования по данному направлению в настоящее время ведутся активно и вскоре, будут представлены данные,

которые покажут, будет ли этот эффект генетическим или связан с иными причинами [201].

Атипичная клиническая картина может быть локализованной или иметь морфологические характеристики. Морфологические варианты часто клинически заметны, и некоторые из них имеют определенные места локализации, такие как ухо, веки, соски, пальцы и стопы [191]. Эти особые или минимальные формы атопического дерматита могут возникать отдельно, вместе или чередоваться с более типичными клиническими проявлениями. Резко очерченные очаги и бляшки воспаленной кожи характерны для нуммулярной или дискоидной экземы и очень часто вторично инфицированы S. aureus. Конечности и ягодицы являются наиболее часто поражаемыми участками, и этот вариант очень трудно поддается лечению [45].

Очаговая отрубевидная лихеноидная экзема представляет собой сухой и лишь слегка зудящий фолликулярный тип атопического дерматита, часто встречающийся у японских пациентов. Этот вариант характеризуется бляшковидной, лихеноидной, чешуйчатой экземой и фолликулярными папулами телесного цвета, преимущественно на боковых сторонах туловища [175].

Другим вариантом атопического дерматита является ювенильный папулезный дерматит, характеризующийся лихеноидными плоскими папулами, часто гипопигментированными. Он локализуется в основном на локтях и коленях и считается связанным с поллинозом, так как в основном возникает весной и летом [12].

Считается, что псориазоформный атопический дерматит представляет собой частичное совпадение между атопическим дерматитом и псориазом, который часто поражает волосистую часть головы или область под подгузником. Наиболее часто диагностируется у азиатских детей и часто с резистентностью к местному лечению [2, 191].

Темнокожие пациенты и пациенты со смуглой кожей часто страдают папуло-нодулярной формой АтД с поствоспалительной гиперпигментацией [191].

Знание проявлений и клинических вариаций особых и минимальных форм атопического дерматита может дать полезные инструменты для диагностики ранних или редких случаев атопического дерматита.

Пациенты с АтД предрасположены к развитию инфекционных осложнений на коже из-за измененного иммунитета, нарушения кожного барьера и синтеза антимикробных пептидов. Течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, грибковой или вирусной) [31, 166, 215].

Одним из первых звеньев защиты кожи от микроорганизмов является ее кислотная мантия (мантия Маркионини), но, как известно большинство микроорганизмов не живет в кислой среде, но имеются бактерии, которые постоянно живут на коже, такие как St. epidermidis, лактобактерии. Эти бактерии живут в кислой среде и вырабатывают кислоты, что формирует определенный вклад в развитие кислотной мантии кожи. Поэтому St. epidermidis совершенно не приносят вреда коже, а наоборот выделяют токсины, угнетающие патогенную микрофлору [166].

При нарушении кожного барьера бактериальная и грибковая микрофлора при АтД создает условия для их роста и развития. На коже с экссудацией и мокнутием количество микроорганизмов достигает 107 на 1 $см^2$. Согласно исследованиям, на пораженной коже St. aureus выявляется у 93% больных с АтД, а на коже без высыпаний у 76% [172].

Присоединение инфекции кожи изменяет клиническую картину болезни и утяжеляет течение АтД, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и назначению неадекватной терапии [139].

Факторами риска развития осложненных форм АтД являются нарушения барьерной функции кожи, обусловленные мутациями гена филаггрина; наличие входных ворот для инфекции вследствие расчесов кожи и зуда, при этом создается порочный круг: воспаление → сухость → зуд → расчесы → инфицирование → воспаление; нарушения при ежедневном уходе за кожей: запрет или редкое купание, отсутствие питания и увлажнения кожи; нарушения микроклимата и микроокружения больного (повышенная сухость и температура

воздуха в помещении, ношение синтетической одежды, контакт с домашними животными); психоэмоциональный стресс больного и связанное с этим усиление зуда кожи; патология органов желудочно-кишечного тракта, особенно нарушение микробиоценоза кишечника; нерациональное применение системных антибиотиков; вторичная иммунная недостаточность, связанная с дисфункцией клеточного и гуморального иммунитета, уменьшением синтеза интерферонов [137, 139].

Ведущую роль в механизмах развития осложненных форм АтД отводят Staphylococcus aureus, 60% штаммов которого вырабатывают суперантигены (энтеротоксины A, B, C, D), стимулирующие клетки Лангерганса и Т-клеточную пролиферацию, а также действующие как аллергены, усиливающие аллергическое воспаление, что уменьшает барьерную функцию кожи, способствует ее вторичному инфицированию и развитию бактериальной и грибковой инфекций [84, 172].

Осложненное течение АтД обусловливают бактериальная, вирусная и грибковая инфекции кожи [215]. У детей с АтД чаще всего происходит бактериальное инфицирование кожи, протекающее как различные формы пиодермии, которые могут быть поверхностными и глубокими [31, 45].

Наиболее частое инфекционное осложнение АтД – бактериальные инфекции, которые вызываются St.aureus или St. pyogenes, колонизация St. aureus является обычным явлением при АтД [135, 137].

Оно протекает в виде стрепто - и/или стафилодермии с характерными кожными проявлениями на фоне обострения атопического дерматита. Пиококковые осложнения проявляются в виде различных форм пиодермии: фолликулитов, вульгарного, реже стрептококкового импетиго, иногда фурункулов. Для диагностики импетигинизации должны быть такие клинические признаки, как мокнутие, желтые корки или небольшие поверхностные пустулы. Фурункулы, абсцессы, рожистое воспаление и системные признаки инфекции, такие как лихорадка и лейкоцитоз, встречаются довольно редко. Если поражение кожи ограничено, можно использовать местную терапию (например, фузидовая

кислота, мупироцин), тогда как пероральная антибиотикотерапия рекомендуется для пациентов с обширными поражениями [139, 161, 172].

Частыми вирусными инфекциями при АтД являются герпетическая экзема, контагиозный моллюск и экзема Коксаки [161].

Герпетическая экзема, наиболее частая вирусная инфекция при АтД, вызывается вирусом простого герпеса 1 или 2 типа. Первоначально он может проявляться в виде пузырьков, но часто наблюдаются множественные мономорфные эрозии с геморрагическими корками. Герпетическая экзема может проявляться в любом месте, с преобладанием высыпаний на коже головы, шеи и туловища. Часто встречается ассоциация с лихорадкой, ухудшением общего состояния и лимфаденопатиями. Осложнениями являются герпетический кератоконъюнктивит и виремия, которые могут привести к менингиту и энцефалиту. Возможна вторичная бактериальная инфекция. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и может быть подтвержден специфическими методами лабораторной диагностики (проба Цанка из материалов с очагов поражения, выделение вируса в культуре клеток, выделение ДНК-возбудителя из материала с очагов поражения методом ПЦР) [161, 206].

Контагиозный моллюск вызывается ортопоксвирусом и клинически проявляется в виде небольших папул цвета кожи с пупковидным вдавлением. Пациенты с АтД имеют более распространенное поражение кожи, чем лица без атопии, иногда с сотнями поражений. Папулы чаще всего локализуются в экзематозных очагах, но могут распространяться и на неэкзематозную кожу за счет аутоинокуляции. Общее состояние не изменяется, внутренних осложнений не наблюдается. Диагноз ставится на основании клинической картины. Лечение заключается в деструкции элементов контагиозного моллюска (кюретаж, эвисцерация, криотерапия, лазеротерапия, электрокоагуляция) [45, 206].

Экзема Коксаки вызывается вирусами группы энтеровирусов, чаще всего CVA6 и иногда CVA16. Клиническая картина характеризуется наличием многочисленных пузырьков и эрозий кожи. Поражения возникают преимущественно в областях, пораженных АтД. Системные симптомы, такие как

лихорадка, обычно проходят через несколько дней. Важнейшим дифференциальным диагнозом экземы Коксаки является герпетическая экзема. Диагноз подтверждается с помощью выявление ДНК возбудителя в биоматериале (в крови, слюне, содержимом пузырьков, выделениях из носа, моче) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лечение является симптоматическим (щадящая диета, обезболивающие средства, антисептики, увлажняющие средства) [161, 206].

1.6. Диагностика и дифференциальная диагностика АтД. Диагностические критерии и определение степени тяжести АтД

Диагноз АтД ставится на основании клинической картины и анамнеза. Диагностика обычно проста у младенцев и детей раннего возраста, но может быть затруднена в тяжелых случаях [3, 179].

Одним из самых ранних и наиболее признанных наборов диагностических критериев являются критерии Ханифина и Райки, разработанные в 1980 году, которые требуют соответствия трем из четырех основных критериев и трем из двадцати трех второстепенных критериев [176].

Критерии Ханифина и Райки для диагностики атопического дерматита [176, 179, 180]:

- Основные критерии (должны быть соблюдены 3 из 4)

1. Зуд
2. Типичная клиническая картина и локализация:

- Лихенификация в сгибах у взрослых
- Поражение лица и разгибателей в младенчестве

3. Хроническое рецидивирующее течение
4. Атопические заболевания в личном или семейном анамнезе (астма, аллергический ринит, АтД)

- Второстепенные критерии (должны быть соблюдены 3 из 23)

1. Ксероз
2. Ихтиоз/гиперлинеарность ладоней и подошв/волосяной лишай (пилярный креатоз)
3. Немедленная реактивность кожи
4. Повышенный уровень IgE в сыворотке
5. Ранний возраст начала
6. Склонность к кожным инфекциям
7. Склонность к неспецифическому дерматиту кистей/стоп
8. Экзема сосков
9. Хейлит
10. Рецидивирующий конъюнктивит
11. Симптом Денни-Моргана (дополнительная складка кожи ниже нижнего века)
12. Кератоконус
13. Катаракта
14. Периорбитальная гиперпигментация
15. Бледность/эритема лица
16. Белый лишай
17. Передние складки шеи
18. Зуд при потоотделении
19. Аллергия на шерсть животных
20. Фолликулярный гиперкератоз
21. Пищевая гиперчувствительность
22. Обострение процесса под влиянием факторов окружающей среды и/или эмоциональные факторов
23. Белый дермографизм

Будучи всеобъемлющими и часто используемыми в клинических исследованиях, такое большое количество критериев неудобно для использования в клинической практике. Было отмечено, что некоторые из второстепенных критериев плохо определены или неспецифичны (например, белый лишай), в то

время как другие, такие как хейлит и экзема сосков, весьма специфичны для АтД, но встречаются редко [179]. Несколько международных групп предложили модификации для устранения этих ограничений (например, критерии Канга и Тиана, критерии Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC)) [67, 94, 120]. Рабочая группа Соединенного Королевства (Великобритания), в частности, систематизировала критерии Ханифина и Райки до основного набора критериев, которые подходят для эпидемиологических/популяционных исследований и могут использоваться врачами различных специальностей. Они состоят из одного обязательного и пяти основных критериев и не требуют каких-либо лабораторных исследований [87]. Диагностические схемы Ханифина и Райки и Рабочей группы Великобритании были проверены в исследованиях и протестированы в нескольких различных группах населения [87, 98, 176, 180, 185].

Критерии Рабочей группы Великобритании для диагностики АтД [87, 121]:

- Обязательный критерий: зуд кожи за последние 12 месяцев.
- Дополнительно 3 или более критерия:
    1. Возраст начала <2 лет (не используется у детей <4 лет);
    2. Поражение кожи в сгибах в анамнезе;
    3. Сухость кожи в анамнезе;
    4. Другие атопические заболевания в личном анамнезе или у детей в возрасте <4 лет наличие атопических заболеваний в анамнезе у родственников первой степени родства;
    5. Видимый дерматит в сгибах кожи.

Диагноз АтД диагностируется по клиническим признакам, в настоящее время не существует надежного биомаркера, позволяющего провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями [30, 212]. Наиболее часто ассоциированный лабораторный признак – повышенный уровень общего и/или аллергенспецифического IgE в сыворотке – отсутствует примерно у 20% больных [160, 163].

У некоторых людей позже может отмечаться повышенние уровеня IgE, а недавние знания о дефектах кожного барьера и исследования эпикутанной сенсибилизации позволяют предположить, что повышенный уровень IgE может быть вторичным явлением [64, 68, 94]. Повышенные уровни аллерген-специфического IgE также неспецифичны, поскольку они обнаруживаются у 55% людей общего населения США [163]. Хотя общий уровень IgE действительно имеет тенденцию меняться в зависимости от тяжести заболевания, он не является надежным индикатором, поскольку у некоторых людей с тяжелым заболеванием значения нормальны, а IgE также может быть повышен при множественных неатопических состояниях (например, паразитарные инфекции, некоторые виды рака и аутоиммунные заболевания) [50]. Также оценивалось увеличение количества тканевых тучных клеток и количества периферических эозинофилов, но с аналогичной противоречивой связью [64, 151].

Для оценки аллергического статуса и установления причинной роли аллергена в развитии заболевания применяют [30,50, 66]:

- вне обострения – прижизненную кожную пробу проводят методом скарификации или прик-теста (микроразрез внутри эпидермиса);
- при обострении (а также при тяжелом или постоянно рецидивирующем течении) - лабораторные методы диагностики по определению общего IgE и специфического IgE в сыворотке крови (ИФА, РИСТ, РАСТ и др.[37].

Проводятся провокационные тесты на аллергены у детей только аллергологам по особым показаниям из-за опасности развития тяжелых системных реакций [37].

Для выявления сопутствующей патологии, состояний, являющихся противопоказанием для назначения системной терапии, проводят комплекс лабораторных исследований, которые включают клинический анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови, общий анализ мочи [50, 58].

Некоторые состояния, которые следует исключить при диагностике АтД у детей, включают себорейный дерматит, чесотку, контактный дерматит и псориаз [2, 3]. Редкие кожные заболевания, связанные с иммунодефицитом, такие как

синдром гипер-IgE (HIES), синдром Нетертона и синдром Оменна, также могут напоминать АтД, их часто можно отличить по наличию сыпи при рождении или вскоре после рождения и другим признакам [99, 152]. У новорожденных с синдром гипер-IgE сыпь часто представляет собой эозинофильный фолликулит, поражающий кожу головы и лицо, при синдромах Нетертона и Оменна у младенцев в дополнение к сыпи у новорожденных может наблюдаться задержка развития или хроническая диарея. Генетическое тестирование может помочь дифференцировать эти заболевания от АтД [99, 140].

Дифференциальная диагностика атопического дерматита в детском возрасте [22, 30, 140, 152]:

1. Себорейный дерматит: часто возникает в возрасте до 3 месяцев, поражаются поверхности сгибателей (например, область подгузника, область паха).

2. Чесотка: типичная локализация (например, ладонно-подошвенная область у младенцев), папуловезикулы и узелки, визуализация чесоточных клещей (микроскопия в отраженном свете).

3. Синдром гипер-IgE: часто повторяющиеся кожные инфекции, «холодные абсцессы», рецидивирующая пневмония.

4. Синдром Нетертона: эритродермия, характерное шелушение (ихтиоз линейный), короткие и редкие волосы (бамбуковые волосы), отставание в развитии, множественная аллергия.

5. Синдром Оменна: ихтиозиформная эритродермия, алопеция, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, дистрофия, тяжелый иммунодефицит.

6. Аллергический контактный дерматит: дерматит на участках, подверженных воздействию аллергенов.

7. Дерматомикозы: эритематозные бляшки с выступающими краями, часто с пустулами, часто мелко-пластинчатое шелушение.

8. Псориаз обыкновенный: эритематосквамозные бляшки, дистрофия/дисхромия ногтей, характерная локализация: линия роста волос, пупок, волосистая часть кожи головы, область заднего прохода.

Оценка тяжести заболевания является рекомендуемым в руководствах первым шагом при выборе лечения и ценна для мониторинга реакции на лечение [146]. Для измерения тяжести заболевания было идентифицировано 28 различных шкал, без единого золотого стандарта (таблица 1) [18, 89, 90, 107, 122, 144, 184, 188]. Наиболее часто используемыми шкалами тяжести заболевания являются индекс SCORAD, индекс площади и тяжести экземы (EASI), глобальная оценка исследователя (IGA) и шкала тяжести атопического дерматита по шести областям и шести признакам (SASSAD) [18, 90, 122]. Эти шкалы используются в основном в клинических исследованиях и редко в клинической практике, поскольку они обычно не предназначены для этой цели [146].

Таблица 1

Индексы для расчета степени тяжести и распространенности АтД

Система подсчета очков	Оценившиеся параметры	Степень тяжести
EASI (Eczema Area and Severity Index)	Площадь поражения (в процентах) по 4 анатомическим областям (голова/шея, туловище, верхние конечности и нижние конечности), степень тяжести по областям	Отсутствие поражения (0) Легкая (0,1-1,0) Умеренная (1,1-7) Средняя (7,1-21) Тяжелая (21,1-50) Очень тяжелая (50,1-72)
SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)	Распространенность (пораженные участки + процент площади), выраженность клинический проявлений, интенсивность зуда, сообщаемая пациентом, потеря сна.	Отсутствие поражения (0-9,9) Легкая (10,0-28,9) Умеренная (29,0-48,9) Тяжелая (49,0-103)
PO-SCORAD (Patient-Oriented SCORAD)	Распространенность (пораженные участки + процент площади), интенсивность поражений, интенсивность зуда и трудности со сном (оцениваются пациентом или родителем/опекуном)	Отсутствие поражения (0-9,9) Легкая (10-28,9) Умеренная (29-48,9) Тяжелая (49-103)
POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)	7 симптомов, оцененных за последнюю неделю (зуд, сонливость, кровоточивость, мокнутие, растрескивание, шелушение и сухость)	Отсутствие поражения (0-2) Легкая (3-7) Умеренная (8–16) Тяжелая (17–24) Очень тяжелая (25-28)

1.7. Принципы и методы терапии атопического дерматита

Целью лечения АтД является улучшение симптомов и достижение долгосрочного контроля кожного процесса с помощью многоэтапного подхода, адаптированного в зависимости от тяжести заболевания (рис. 7) [2, 3, 9, 178].

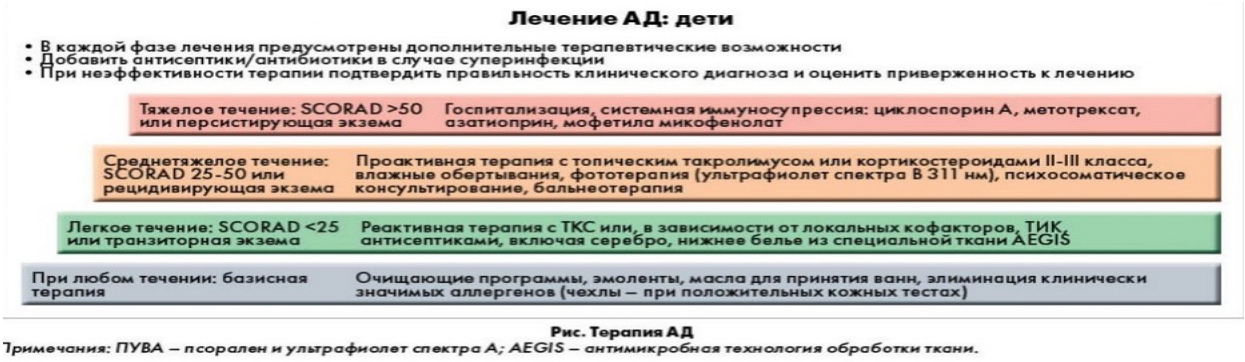


Рисунок 7 - Ступенчатая терапия АтД у детей. ПУВА – псорален и ультрафиолет спектра А; AEGIS– антимикробная технология обработки ткани

Для всех пациентов базовое лечение состоит в непрерывном восстановлении эпидермального барьера с помощью смягчающих средств и избегании отдельных провоцирующих факторов [20, 23, 33, 38, 106].

Нарушение эпидермального барьера является основной характеристикой атопического дерматита, поэтому базисная терапия играет центральную роль в лечении, независимо от степени тяжести состояния [33]. Базисная терапия, которой может быть достаточно при легких формах, основана на смягчающих средствах, действие которых направлено на восстановление целостности кожного барьера, противодействуя тем самым ксерозу и уменьшая зуд [20, 23, 48]. С целью коррекции нарушений кератинизации, снижения трансэпидермальной потери воды и изменении аномального липидного состава применяют гидрофильные, содержащие липиды препараты местного применения, большинство из которых содержат ключевые компоненты натуральных эпидермальных липидов (холестерин, церамиды, свободные жирные кислоты) [20, 104].

Было четко продемонстрировано, что длительная терапия смягчающими средствами улучшает ксероз, связанный с АтД [23,33]. Простое самостоятельное применение смягчающих средств в течение одной недели может улучшить легкие и умеренные симптомы АтД [23, 102]. Эффективность увлажнения выше при местном применении два раза в день (утром и вечером), чем при применении один раз в день. Смягчающие средства следует использовать обильно и часто, не менее 200 мл в неделю у детей, рекомендуется наносить увлажняющие средства сразу после купания [157, 158]. Состав продукта важен, следует отдавать предпочтение смягчающим средствам с меньшим количеством ингредиентов, без отдушек и известных аллергенных консервантов, таких как парабены, и предпочтительно состоящих из физиологических липидов. Также следует использовать смягчающие масла для ванн и заменители мыла. В зимнее время предпочтительнее использовать смягчающие средства с более высоким содержанием липидов [102, 104].

Как правило, трансэпидермальная потеря воды часто обнаруживается в коже пациентов с АтД не только в очаге поражения, но и на других участках по всему кожному покрову, поэтому местные увлажняющие средства необходимо наносить на все тело [32, 38, 119].

Постоянное использование увлажняющих средств полезно для поддержания ремиссии после ее достижения с использованием местных противовоспалительных препаратов. Регулярное ежедневное применение эмолента удлиняет интервал между рецидивами и снижает интенсивность острых фаз, оказывая стероидсберегающее действие [23, 34, 157]. Несколько исследований на детях, и одно в смешанной детско-взрослой популяции продемонстрировали переменные, но последовательные доказательства кратковременного стероидсберегающего эффекта при легкой и средней степени тяжести АтД [178]. Использование смягчающих средств с рождения может способствовать профилактике АтД у детей, как показано в проспективных исследованиях [157, 158].

При легкой форме АтД лечение включает в себя по мере необходимости использование местных кортикостероидов (ТГКС) низкой и средней активности; при умеренной и тяжелой форме – следует регулярно применять ТГКС средней силы. Местные ингибиторы кальциневрина (ТИК) (пимекролимус или такролимус) и кризаборол, ингибитор ФДЭ, являются альтернативой ТГКС [88, 102, 106, 138, 171].

С 1950-х годов ТГКС остаются стандартом лечения благодаря их способности уменьшать воспаление и зуд кожи. Однако длительное применение может вызвать локальную атрофию кожи, телеангиэктазии, стрии, периоральный дерматит [156, 178]. ТГКС следует применять с осторожностью у детей, поскольку соотношение площади поверхности тела к весу у них выше, чем у взрослых; в результате они имеют высокую степень всасывания и существует редкий риск системной абсорбции, что может привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, отрицательно влияя на линейный рост и плотность костей у детей и взрослых соответственно [111, 190]. В результате пациенты и лица, осуществляющие уход, часто недостаточно используют ТГКС из-за страха перед побочными эффектами, называемыми «стероидофобией» [35, 88].

ТИК были одобрены (такролимус и пимекролимус в 2000 и 2001 годах соответственно) для краткосрочного или прерывистого применения у пациентов, у которых ранее ТГКС не были успешными или у которых есть противопоказания к их применению. Эти агенты второй линии действуют как иммунодепрессанты и ингибируют активацию Т-клеток, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов. Мазь такролимус 0,03% и 0,1% разрешена для взрослых и 0,03% для детей в возрасте 2-15 лет с АтД средней и тяжелой степени тяжести [210]. Крем пимекролимус 1% показан взрослым и детям в возрасте ≥ 3 месяцев с легкой и умеренной формой АтД [21, 58, 177]. Хотя ТИК не несут риска атрофии кожи, они могут вызывать местные побочные эффекты в виде жжения и раздражения кожи [177]. Кроме того, в 2006 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) добавило предупреждение

относительно гипотетического риска того, что ТИК могут увеличить риск развития базальноклеточного рака кожи и лимфомы у людей с АтД; однако результаты многочисленных исследований не показали повышенного риска при их использовании [106, 187].

За последнее десятилетие было мало инноваций в топической терапии АтД, но в 2016 году новый ингибитор фосфодиэстеразы, 2% мазь кризаборол, получил одобрение FDA для лечения взрослых и детей в возрасте ≥ 2 лет с легкой и умеренной формой АтД [171]. Данные показали, что у пациентов с АтД наблюдается повышенная активность лейкоцитарной фосфодиэстеразы, что может влиять на высвобождение гистамина и цитокинов. Хотя точный механизм действия кризаборола остается неясным, считается, что ингибирование фосфодиэстеразы играет роль в уменьшении воспаления кожи и зуда, связанных с АтД. В 2020 году кразиборол разрешен для применения у детей от 3 месяцев. Данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации [171, 178].

Наиболее частым симптомом у всех пациентов с АтД является зуд. Еще в 1970-х годах, еще до того, как патогенез был известен подробно, ряд авторов считал, что основным принципом терапии АтД является предотвращение расчесов [72]. Сегодня мы знаем, что сигнальные пути зуда могут быть гистамин-зависимыми или зависеть от других молекул, таких как IL-31, и опосредованы волокнами С и Аδ . Зуд при АтД лишь частично опосредован гистамином [108]. Пероральные антагонисты гистаминовых Н1-рецепторов обычно используются для облегчения зуда у пациентов с АтД, но в настоящее время нет убедительных доказательств, подтверждающих или опровергающих то, что неседативные антигистаминные препараты в качестве монотерапии уменьшают зуд у пациентов с АтД [129]. При использовании пероральных антигистаминных препаратов в сочетании с другими методами лечения наблюдался лучший контроль зуда по сравнению с плацебо [72, 101, 129].

Лечение детей, страдающих АтД, может быть сложной задачей, особенно в случаях от умеренной до тяжелой степени [108].

Многочисленные исследования документируют эффективность фототерапии для лечения АтД. Фототерапия у детей применяется редко, однако она не противопоказана [58]. Несколько исследований документально подтверждают безопасное и эффективное использование фототерапии как UVA, так и UVB у детей и подростков [102].

Для успешного лечения более молодых пациентов необходимо предвидеть и учитывать дополнительные психосоциальные факторы. Нет известных исследований, в которых сообщалось бы о долгосрочных последствиях применения фототерапии у детей с АтД, однако сообщалось о повышенном риске немеланомного рака кожи у детей, получающих ПУВА-терапию по поводу псориаза [117]. Ультрафиолетовая терапия в диапазоне от 311 до 313 нм безопасна и эффективна при ряде фотореактивных дерматозов у детей и часто рассматривается как препарат первой линии из-за простоты применения и профиля безопасности по сравнению с ПУВА. Таким образом, фототерапия в качестве лечения детей с АтД, не реагирующих на лечение местными средствами, является целесообразной [31, 58, 210].

У детей возможно проведение узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапия с длиной волны 311 нм в возрасте от 5 лет и старше [58]. Фототерапия может использоваться в качестве монотерапии или в сочетании с местными стероидами. Использование фототерапии с местными ингибиторами кальциневрина ограниченно, так как производители предлагают избегать воздействия природных и искусственных источников света при использовании ТИК. Проведение фототерапии может снизить потребность в использовании ТГКС и ТИК. При разработке оптимального курса лечения для пациента следует учитывать риски и преимущества [58, 108].

Когда АтД не удается контролировать с помощью местной терапии или фототерапии, варианты лечения у детей ограничиваются системными кортикостероидами краткосрочного действия [58, 97]. Однако использование системных препаратов при лечении АтД является сложной задачей и требует

постоянного мониторинга из-за риска потенциальных системных нежелательных явлений [35, 109, 186].

В настоящее время доступны три класса веществ для системного противовоспалительного лечения: обычные иммунодепрессанты, биологические агенты и ингибиторы JAK [100, 186, 199].

Системные глюкокортикостероиды следует использовать только в исключительных случаях и в течение коротких периодов времени (от нескольких дней до трех недель) для лечения острого обострения [97]. Циклоспорин, метотрексат и азатиоприн не используются в детской практике [199]. Циклоспорин одобрен для краткосрочного и среднесрочного лечения тяжелого атопического дерматита у пациентов в возрасте 18 лет и старше, и его не следует применять более двух лет, желательно в качестве интервальной терапии каждые несколько месяцев [211]. Метотрексат или азатиоприн в отдельных случаях можно применять для длительной иммуносупрессии у взрослых [58, 109, 117].

Поскольку наше понимание механизмов, участвующих в патогенезе АтД, развивалось вместе с достижениями в исследованиях АтД, были идентифицированы новые биологические терапевтические мишени, которые потенциально могут изменить парадигму лечения пациентов с АтД. Таргетная терапия обеспечивает более эффективные и менее токсичные методы лечения по сравнению с широкими иммуномодулирующими подходами [150, 173].

Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело для подкожных инъекций. Является первым одобренным биологическим препаратом для лечения АтД [63]. Впервые лицензированный для взрослых в Европе в 2017 году, подростков (в возрасте 12–17 лет) в 2019 году, в 2020 году он также одобрен для детей в возрасте ≥6 лет, а в 2022 году одобрен FDA для использования у детей с 6 месяцев с умеренной и тяжелой формой АтД, которая не дает адекватного ответа на местную терапию [63, 91, 132, 211]. В России с 2023 года разрешен для использования пациентам в возрасте с 6 месяцев и старше при атопическом дерматите средней и тяжелой степени тяжести и при отсутствии противопоказаний [58, 124]. В 2018 году дупилумаб был одобрен в США и

Европе в качестве дополнительного поддерживающего лечения у пациентов с астмой средней и тяжелой степени с эозинофильным фенотипом или пероральной кортикостероид-зависимой астмой, а в 2019 году был одобрен для лечения хронического риносинусита с полипозом носа. Сообщалось также о положительном эффекте дупилумаба у пациентов с эозинофильным эзофагитом [115].

Дупилумаб – человеческое моноклональное антитело, которое нацелено на субъединицу альфа-цепи рецептора IL-4, общую для рецепторов IL-4 и IL-13. IL-4 и IL-13 являются неотъемлемой частью TH2-опосредованного воспаления и связанных с ним изменений кожи при АтД, а уровни обоих цитокинов коррелируют с активностью заболевания АтД [63].

Исследования задокументировали многочисленные эффекты дупилумаба, потенциально способствующие нормализации кожи, включая подавление медиаторов воспаления, подавление маркеров эпидермальной пролиферации и активацию генов, участвующих в барьерной функции кожи [109, 117].

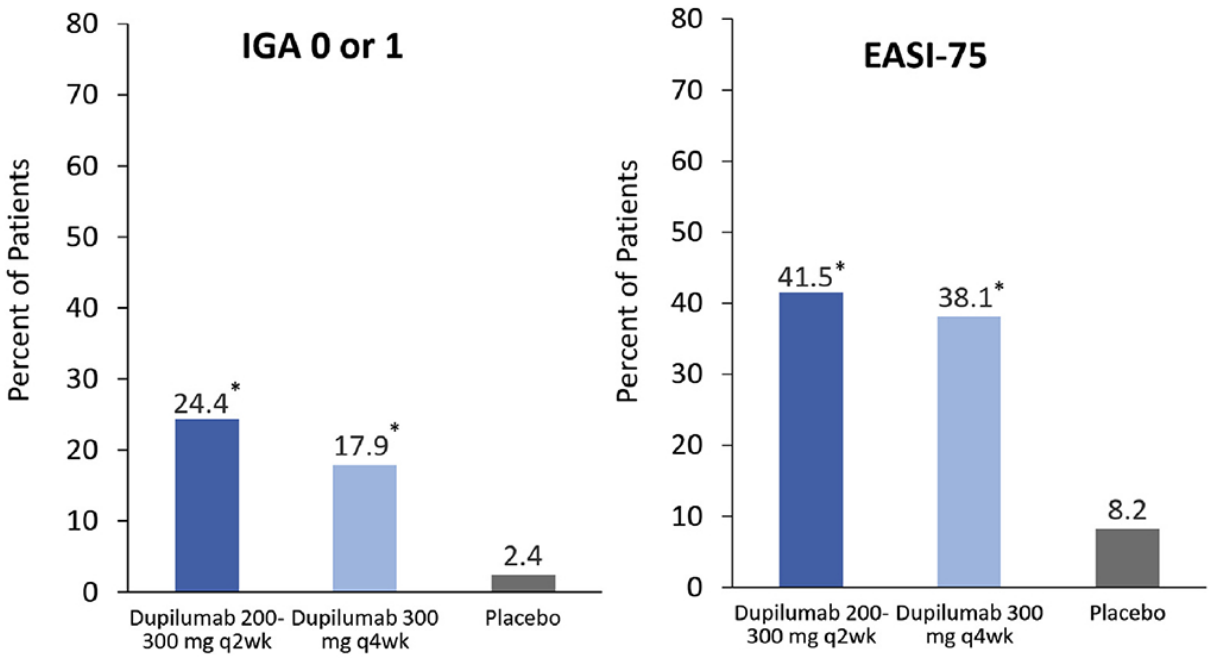
Эффективность и безопасность дупилумаба при лечении АД была продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях, ключевыми из которых являются исследования 3-й фазы SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS и AD-1526 [76, 192, 194].

SOLO-1 и SOLO-2 представляли собой плацебо-контролируемые клинические исследования идентичного дизайна, в которых приняли участие 1379 взрослых пациентов с АД средней и тяжелой степени и неадекватным ответом на местную терапию [192]. Пациенты были рандомизированы для подкожных инъекций дупилумаба (300 мг) один раз в неделю, плацебо один раз в неделю или дупилумаб (300 мг), чередуя раз в две недели с плацебо. Первичным результатом была оценка 0 или 1 по шкале Investigator Global Assessment (IGA) и снижение этой оценки от исходного уровня до 16 недель на ≥2 балла. Другие результаты включали улучшение на 75% по сравнению с исходным уровнем показателя EASI (EASI 75), уменьшение зуда, уменьшение симптомов тревоги или депрессии и улучшение качества жизни. Что касается нежелательных явлений, реакции в

месте инъекции и конъюнктивит (включая аллергический конъюнктивит и конъюнктивит неустановленной причины) наблюдались чаще при приеме дупилумаба, чем при приеме плацебо [70, 85, 111, 192].

В исследовании LIBERTY AD CHRONOS изучалась долгосрочная безопасность и эффективность дупилумаба с использованием режимов дозирования, аналогичных исследованиям SOLO, но на фоне использования ТГКС и в течение 52 недель. Как и в исследованиях SOLO, наиболее частыми нежелательными явлениями были конъюнктивит и реакции в месте инъекции. В исследовании было 2 основные конечные точки: улучшение IGA на 0/1 и ≥2 баллов по сравнению с исходным уровнем и улучшение EASI-75. На 16-й неделе более высокая доля пациентов, получавших обе схемы дупилумаба, значительно достигла первичных результатов по сравнению с плацебо, причем эта эффективность сохранялась на 52-й неделе [76].

В клиническом исследовании AD-1526 дупилумаб изучался у подростков (в возрасте 12–17 лет), у которых АтД неадекватно контролировался местной терапией [194]. В этом исследовании 251 пациент был рандомизирован в группы плацебо, введение дупилумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели или введение дупилумаба в дозе 200 или 300 мг (в зависимости от веса <60 кг или ≥60 кг соответственно) каждые 2 недели. Было два основных результата, оба оценивались на 16-й неделе: процент пациентов, достигших 0 или 1 балла по IGA, и процент пациентов, достигших EASI-75. Все схемы введения дупилумаба имели значительную эффективность по сравнению с плацебо (P <0,001) (рис. 8), причем тенденция к более высокому проценту наблюдалась при более частом режиме дозирования с учетом веса. Результаты безопасности у подростков были аналогичны таковым у взрослых: примерно у 10% или менее наблюдались реакции в месте инъекции и конъюнктивит при приеме исследуемого препарата по сравнению с менее чем 5% при приеме плацебо [111, 155, 194].



*$P < 0.001$ vs placebo.

Рисунок 8 - AD-1526: дупилумаб у подростков с АтД средней и тяжелой степени в AD-1526. EASI, индекс площади и тяжести экземы; IGA, глобальная оценка исследователя

У детей развивающаяся и потенциально незрелая иммунная система, и иммунные механизмы, лежащие в основе АтД могут отличаться от таковых у взрослых. Недавние исследования у младенцев, детей младшего возраста и подростков, страдающих АтД, показали, что их Т-хелперные клетки кожи поляризованы по осям Th2 и Th17, при этом активация Th1 не наблюдается у взрослых с АтД [82]. Более того, у педиатрических пациентов с АтД от умеренной до тяжелой степени с ранним началом уже наблюдаются системные признаки воспаления в течение нескольких месяцев от начала заболевания и до того, как разовьется хроническое заболевание [105]. Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего вмешательства при АтД у детей для предотвращения хронизации заболевания и, возможно, развития сопутствующих атопических заболеваний и других сопутствующих заболеваний [101]. В связи с этим крайне важно оценить эффективность и безопасность долгосрочной блокады рецептора IL-4, опосредованной дупилумабом, в специализированных клинических

исследованиях у детей с АтД в возрасте от ≥ 6 до <12 лет и сравнить данные с результатами, наблюдавшимися в предыдущих исследованиях среди взрослых и подростков [63, 74].

Эффективность и безопасность дупилумаба у детей впервые исследовали Игельман и соавторы в многоцентровом ретроспективном обзоре с участием 124 детей, которым был назначен дупилумаб (диапазон доз 4–15,5 мг/кг для нагрузочной дозы и 2,0–15,3 мг/кг каждые две недели для поддерживающей терапии) при умеренной и тяжелой форме АтД [153]. Авторы показали, что сопутствующие заболевания, ответ на лечение и нежелательные явления были сопоставимы с таковыми в предыдущих исследованиях у подростков и взрослых, подтверждающих эффективность и безопасность дупилумаба у детей [63, 165]. Эти многообещающие результаты были подтверждены 3-месячным многоцентровым французским исследованием, в котором приняли участие 80 детей, получавших дупилумаб по поводу АтД средней и тяжелой степени, которое показало статистически значимое улучшение показателей SCORAD и IGA через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем (SCORAD: 21,8 ± 13,8 против 53,9 ± 18,5; p <0,0001; IGA: 1,3 ± 0,8 против 3,5 ± 0,7; p <0,0001). Что касается безопасности, то основными нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции и конъюнктивит [70, 154, 155, 165]. Серьезных побочных эффектов выявлено не было [155, 164].

В рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у подростков (12–17 лет) с АтД средней и тяжелой степени и у детей (6–11 лет) с тяжелой формой АтД дупилумаб продемонстрировал клинически значимые и статистически значимые улучшения, по сравнению с плацебо в отношении признаков, симптомов и качества жизни [86, 91, 169].

В 2022 году FDA одобрил дупилумаб в качестве первого биологического препарата для использования у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, который

невозможно адекватно контролировать с помощью местной терапии или, когда такая терапия нежелательна [74, 167, 168, 169].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 оценивалась эффективность и безопасность препарата дупилумаб в сочетании с низкоактивными ТГКС, применяемыми в рамках стандартного лечения, по сравнению с монотерапии низкоактивными ТГКС (плацебо) у 162 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с неконтролируемым атопическим дерматитом средней и тяжелой степени [76, 167].

Через 16 недель у пациентов, получавших дупилумаб совместно с ТГКС, по сравнению с плацебо (ТГКС), отмечались следующие результаты [76]:

- 28% достигли чистой или почти чистой кожи по сравнению с 4% в группе плацебо;
- 53% достигли 75% или более улучшения общей тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем по сравнению с 11% в группе плацебо;
- 48% достигли клинически значимого уменьшения зуда по сравнению с 9% в группе плацебо.

Профиль безопасности дупилумаба, наблюдаемый в течение 16 недель у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, был аналогичен профилю безопасности у пациентов 6 лет и старше с атопическим дерматитом. Долгосрочный профиль безопасности дупилумаба у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в течение 52 недель также был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся в базовом исследовании, и соответствовал тому, что наблюдалось у взрослых пациентов с атопическим дерматитом [77].

Такие осложнения, как развитие энтеровирусного везикулярного стоматита и вирусных бородавок наблюдались соответственно у 5% и 2% пациентов, получающих дупилумаб в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, и ни один из этих случаев не привел к прекращению лечения [155].

Таким образом, дупилумаб является первым и единственным биологическим препаратом, одобренный для лечения атопического дерматита средней и тяжелой степени с младенчества до взрослой жизни [173, 211].

Ряд новых системных агентов, находящихся в стадии разработки для лечения АтД средней и тяжелой степени, могут быть многообещающими вариантами лечения в педиатрических условиях, включая пероральные ингибиторы JAK (аброцитиниб, барицитиниб и упадацитиниб) и инъекционные антитела, направленные на IL-13 (тралокинумаб и лебрикизумаб) [162, 173]. Эти классы системных агентов показали себя многообещающими в клинических исследованиях у взрослых, а также разрабатываются для использования в педиатрии [143].

1.8. Профилактика АтД

Ключом к успеху в профилактике обострений заболевания и лечении детей, страдающих атопическим дерматитом, является преемственность в работе различных специалистов – педиатров, аллергологов, дерматологов, иммунологов [37]. Однако без помощи родителей больных детей, их понимания проблемы невозможно достичь хороших результатов в борьбе с болезнью. Для обучения пациентов с атопическим дерматитом и их семей существуют специальные программы, реализуемые в семейных консультационных кабинетах [52, 58].

Профилактические меры должны быть основаны на соответствующих знаниях об этиологии и патогенезе заболевания, что является ограничением при АтД, поскольку оба эти фактора неизвестны [39].

Профилактика может осуществляться на нескольких уровнях. Под первичной профилактикой мы подразумеваем комплекс мероприятий, направленных на предотвращение возникновения заболевания; под вторичной профилактикой мы подразумеваем раннюю диагностику и лечение с целью снижения заболеваемости и/или смертности, третичная профилактика направлена на предотвращение ухудшения состояния, осложнений и последствий заболевания [45, 51, 209].

Первичная профилактика заключается в предотвращении сенсибилизации ребенка, особенно в семьях с наследственной предрасположенностью к

атопии[37, 52]. Он проводится до и во время беременности, во время лактации и касается диетических ограничений, осторожности при использовании лекарств, уменьшения контакта с ингаляционными аллергенами и так далее [52, 209].

Вторичная профилактика – профилактика проявления атопического дерматита и его обострений у сенсибилизированного ребенка [52]. Чем выше риск развития атопии у конкретного ребенка, тем более осторожными должны быть меры по ликвидации: исключение продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом, снижение уровня воздействия воздушных аллергенов, исключение контактов с домашними животными [174, 181].

Третичная профилактика заключается в предотвращении рецидива существующих симптомов атопического дерматита и своевременном лечении обострений [78, 209]. Данные о влиянии мер по ликвидации (использование специальных подстилок и чехлов для матрасов, пылесосов для чистки, акарицидов) на ход атопического дерматита являются спорными, но два исследования подтвердили значительное снижение тяжести симптомов атопического дерматита у детей с сенсибилизацией к клещам домашней пыли, снижающих концентрацию клещей в окружающей среде [163, 213].

1.9. Течение и прогноз АтД

При соблюдении рекомендаций и наблюдении у врача прогноз при атопическом дерматите благоприятный [141]. Проведение адекватного лечения и устранения факторов риска у большинства больных приводит к стойкой ремиссии. Частота обострений, их тяжесть становятся менее выраженными с возрастом, а к 13-14 лет практически 50% пациентов достигает стойкой ремиссии [114, 141].

Атопический дерматит у детей часто проходит к 5 годам, хотя обострения распространены в подростковом и взрослом возрасте. У большинства пациентов болезнь длится всю жизнь [141].

Пациенты с тяжелым заболеванием, ранним возрастом начала, семейным анамнезом и сопутствующим аллергическим ринитом или астмой с большей вероятностью будут иметь длительное течение заболевания [127, 170].

Начиная преимущественно в грудном и раннем возрасте, заболевание приобретает в последующем хроническое течение и существенно снижает качество жизни детей [141]. Развиваясь в детском возрасте АтД может сопровождаться симптомами пищевой аллергии, затем заболевание может протекать по нескольким сценариям: рецидивирующее течение на протяжении жизни с переключением в бронхиальную астму (БА) и/или аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит (АК) с атопией или без, у 20% детей со среднетяжелым течением и у 60% с тяжелым течением, может закончиться клиническим выздоровлением [116, 203]. АтД тяжелой формы как правило связан с повышенным риском развития БА. А при вовлечении других органов и систем в АтД, развивается так называемый «атопический марш» [123, 203]. Однако имеется группа пациентов с АтД, у которых бронхиальная обструкция развивается также рано, как и поражение кожи, иногда даже предшествует ему, в результате чего, не приходиться говорить о развитии бронхиальной астмы как итога «атопического марша» [69, 170].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научные результаты этого раздела отражены в статье «Динамика лабораторных показателей крови у детей с атопическим дерматитом, получавших биологическую терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 в сочетании с методами наружной терапии» [46].

2.1. Объем 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 No 2 от 20.02.2023).

В ходе научного исследования была сформирована группа из 120 пациентов, возраст которых превышал два года. 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, эндокринологические, сердечно-сосудистые, печеночные и почечные заболевания в анамнезе;
2. Наличие острых бактериальных, вирусных инфекций;
3. Клинически значимые изменения в ОАК, ОАМ, биохимии крови.
4. Отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. 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 (табл. 2) [176, 179, 180].

Таблица 2

Критерии диагностики атопического дерматита по Ханифина и Райки

Основные критерии	Дополнительные критерии
• Зуд • Типичная клиническая картина и локализация высыпаний • Хроническое рецидивирующее течение • Атопические заболевания в личном или семейном анамнезе	• Ксероз • Ихтиоз/гиперлинеарность ладоней и подошв/волосяной лишай (пилярный кератоз) • Повышенный уровень IgE в сыворотке • Ранний возраст начала • Склонность к кожным инфекциям • Склонность к неспецифическому дерматиту кистей/стоп • Экзема сосков • Хейлит • Рецидивирующий конъюнктивит • Симптом Денни-Моргана • Кератоконус • Катаракта • Периорбитальная гиперпигментация • Белый лишай • Передние складки шеи • Зуд при потоотделении • Аллергия на шерсть животных • Фолликулярный гиперкератоз • Пищевая гиперчувствительность • Обострение процесса под влиянием факторов окружающей среды и/или эмоциональные факторов • Белый дермографизм

Также всем пациентам проводилось лабораторное обследование с целью исключения сопутствующих соматических заболеваний и противопоказаний к проведению системной терапии: клинический анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определялся уровень общего IgE.

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

При оценке тяжести АтД по шкале SCORAD (индекс степени тяжести экземы) осуществляли балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи, согласно рисунку 9 [18].

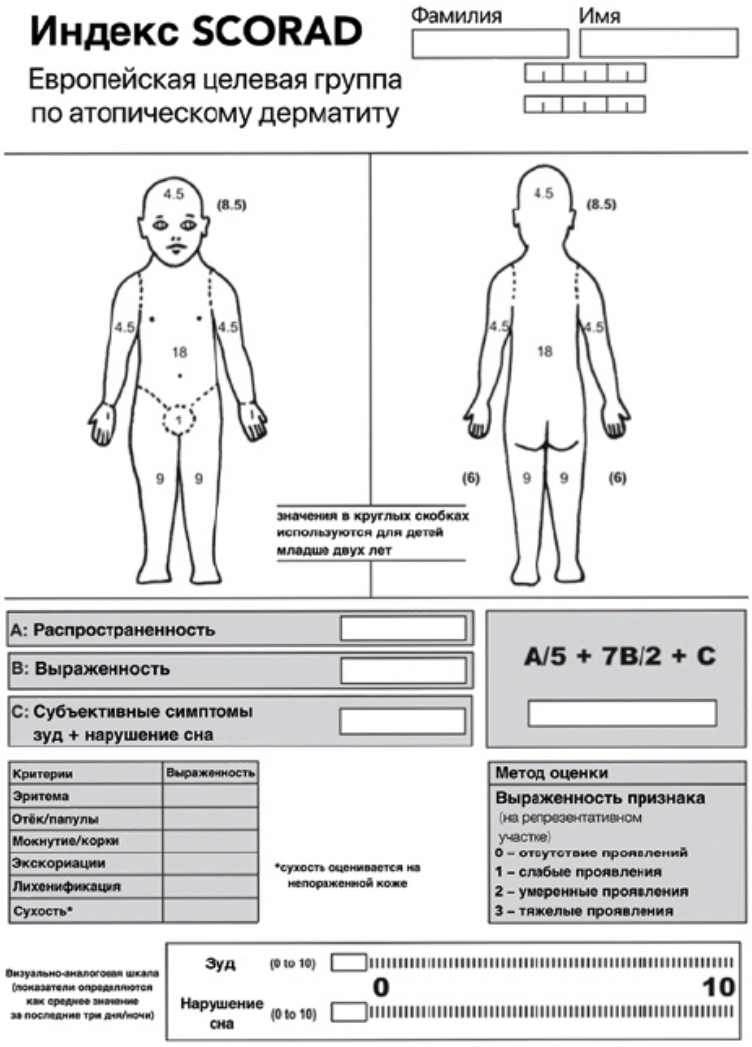


Рисунок 9 - Оценка тяжести атопического дерматита с помощью индекса SCORAD

Интенсивность каждого признака оценивалась по 4х-уровневой шкале: 0 - отсутствие, 1 - слабая, 2 - умеренная, 3 - сильная. При оценке площади поражения кожного покрова использовали правило "девятки", в котором за единицу измерения была принята площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи.

Оценку субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводили у детей в возрасте старше 7 лет; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводили с помощью родителей, которым предварительно объясняли принцип оценки.

Расчет индекса SCORAD производился по формуле: SCORAD = A / 5 + 7B / 2 + C, где: A - распространенность поражения кожи, B - сумма уровней интенсивности клинических симптомов атопического дерматита, C - сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

На линейке внизу рисунка указывается точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усредненное за последние 3 суток.

Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение атопического дерматита).

Тяжесть АД 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 [184].

Индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе/атопическом дерматите (EczemaAreaandSeverityIndex) также использовался в нашей работе для оценки степени тяжести АтД.

С помощью индекса EASI (индекс тяжести заболевания и площади поражения) оценивались такие критерии, как эритема, инфильтрация, экскориации и лихенификация в четырех областях (голова и шея, верхние конечности, туловище, нижние конечности) по 4-бальной системе: 0 — признак

отсутствует;1 — слабая степень;2 — умеренная степень;3 — тяжелая степень [18, 144].

Оценка степени поражения кожных покровов проводилась по балльной системе для каждой анатомической области тела. Шкала оценки выглядела следующим образом:0 баллов - отсутствие поражения, 1 балл - площадь поражения менее 10%, 2 балла - площадь поражения 10-29%, 3 балла - площадь поражения 30-49%, 4 балла - площадь поражения 50-69%, 5 баллов - площадь поражения 70-89%, 6 баллов - площадь поражения 90-100% [122].

Для получения итогового показателя по каждой области тела выполнялся следующий расчет: сначала суммировались баллы по четырем основным клиническим признакам, затем эта сумма умножалась на специфический коэффициент для данной области тела. Полученный промежуточный результат дополнительно умножался на баллы, соответствующие площади поражения кожи в этой области (рис. 10). Сумма этих баллов и являлась полным индексом EASI, который может варьировать от нуля до 72, однако до сих пор не существует общепризнанной интерпретации результатов. Leshem и соавт. считали, что значения менее 7 баллов по индексу EASI соответствуют легкой степени тяжести, от 7 до 21 — средней степени тяжести, а от 21 и более — тяжелой степени тяжести [144]. Далее шкала была модифицирована: ≤ 6 баллов характерны для легкой степени тяжести заболевания, 6-22,9 баллов — средней степени тяжести, ≥ 23 баллов — тяжелой степени тяжести [90].

Область тела	EASI (баллы)
Голова/шея (Г)	(Эр + И + Эк + Л) x 0,1 =
Верхние конечности (ВК)	(Эр + И + Эк + Л) x 0,2 =
Туловище (Т)	(Эр + И + Эк + Л) x 0,3 =
Нижние конечности (НК)	(Эр + И + Эк + Л) x 0,4 =
EASI = Г + ВК + Т + НК	Сумма баллов 4 областей тела

Рисунок 10 - Пример расчета индекса тяжести заболевания и площади поражения при экземе/атопическом дерматите у больных восьми лет и старше

Шкала IGA использовалась для оценки тяжести АтД с помощью определения визуального и пальпаторного поражения кожи на момент осмотра пациента, согласно критериям, описанным в таблице 3. Поражение кожи оценивается визуально и пальпаторно. IGA представляет собой оценку по 5-балльной шкале от 0 баллов до 4 баллов и отражает выраженность эритемы, утолщения (уплотнения) кожи и шелушения (таблица 3). Оценка 0 баллов соответствует чистой коже, максимальная оценка 4 балла соответствует АтД тяжелой степени тяжести [188].

Таблица 3

Шкала оценки тяжести атопического дерматита IGA

Категория	Описание
Чистая кожа	Проявления АтД полностью исчезли, за исключением остаточных очагов депигментации (поствоспалительная гиперпигментация и/или гипопигментация).
Практически чистая кожа	Проявления АтД в целом не полностью исчезли, а оставшиеся очаги представляют собой светло-розовые (за исключением поствоспалительной гиперпигментации) и/или едва заметные участки утолщения кожи и/или папулы и/или лихенизации, экскориации; экссудация/образование струпьев отсутствует.
Легкая степень	Проявления АтД в целом представляют собой очаги светло-красного цвета; с незначительными, но четко выраженными участками утолщения кожи и/или папулами с незначительными, но четко выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания; с незначительным, но четко выраженным утолщением кожи, и мелкопластинчатым лихеноидным шелушением; экссудация/образование струпьев отсутствует.
Средняя степень	Проявления АтД в целом представляют собой очаги красного цвета; с легко определяемыми при пальпации умеренно выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с умеренными линейными или прерывистыми следами расчесывания; с умеренным утолщением кожи, крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с незначительной экссудацией/образованием струпьев.
Тяжелая степень	Проявления АтД в целом представляют собой глубокие очаги темно-красного цвета; с выраженными твердыми участками утолщения кожи и/или папулами; с выраженными линейными или прерывистыми следами расчесывания; с выраженным утолщением кожи, крупнопластинчатым лихеноидным шелушением; с экссудацией/образованием струпьев от средней до тяжелой степени.
<*> Из оценки/подсчета баллов IGA исключаются волосистая часть головы, ладони и подошвы.	

Дерматологический Индекс Качества Жизни (DLQI) применялся для оценки степени негативного воздействия АтД на разные аспекты жизни пациента, характеризующий качество его жизни в целом. Пациенты в возрасте старше 16 лет проходили опросник из 11 вопросов самостоятельно, младше 16 лет заполнялись с помощью родителей или опекунов (приложение А).

Для каждого из ответов на вопрос предусмотрены следующие баллы: очень сильно/очень часто – 3 балла, сильно/часто – 2 балла, несильно/немного – 1 балл, совсем нет/не мешало/не затрудняло – 0 баллов, нет ответа- 0 баллов, вопрос пропущен – 0 баллов.

Значение индекса меняется от 0 (отсутствия) до 30 баллов (максимально выраженное влияние). Оценка результатов индекса DLQIпроизводится по следующей шкале:

- 0-1 балл- полное отсутствие влияния заболевания на качество жизни пациента
- 2-5 баллов- минимальное воздействие болезни на повседневную активность
- 6-10 баллов- заметное, но не критическое влияние на образ жизни
- 11-20 баллов- значительное ухудшение качества жизни из-за заболевания
- 21-30 баллов- крайне тяжелое влияние на все сферы жизнедеятельности

Каждый диапазон баллов отражает степень того, насколько серьезно заболевание ограничивает пациента в социальной, профессиональной и личной жизни [107].

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 (приложение Б).

Результаты POEM включали следующие диапазоны:

- 0-2 = чистая или почти чистая кожа;
- 3-7 = легкий атопический дерматит;
- 8-16 = атопический дерматит средней степени тяжести;
- 17-24 = тяжелый атопический дерматит;
- 25-28 = очень тяжелый атопический дерматит [89].

Для оценки наибольшей степени тяжести зуда за последние 24 часа использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ). Пациентам и их родителям раздавали 11-балльную шкалу и просили выбрать число от 0 до 10, где 0 - отсутствие зуда, а 10 - сильнейший зуд, который можно только представить (рис. 11).

Результаты оценивались по следующим показателям: 0 - отсутствие зуда, 10 - сильнейший зуд, который можно только представить.

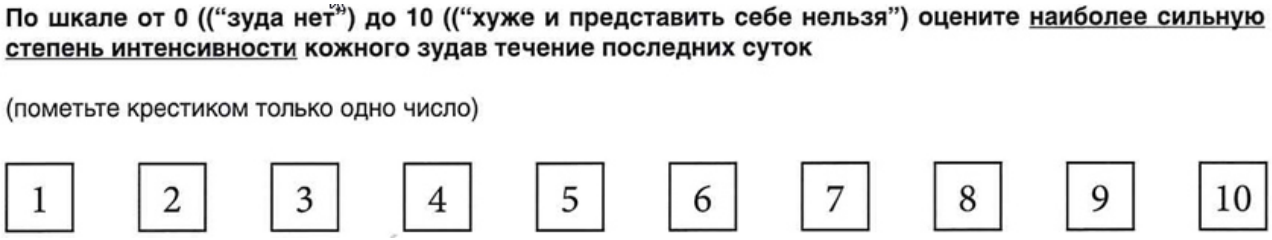


Рисунок 11 - Числовая рейтинговая шкала

2.3. 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, а затем на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения. Взятие образцов венозной крови производилось в вакуумные пробирки с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 3,5 мл. Полученные образцы сыворотки транспортировали в лабораторию в вертикальном положении в контейнере при комнатной температуре. В случае проведения анализа не в день взятия крови образцы сыворотки хранили при температуре 2–8°C не более 1 недели, в случае большей задержки образцы замораживали и хранили при температуре –20°C. 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 биохическом

анализаторе BC-800M (Mindray). Определение уровня общего IgEпроводилосьна иммунохимическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobase 412 (Roche). Определение показателей общего анализа мочи проводился на анализаторе мочи автоматическом UrineCellAnalyzerUF-1000i (Sysmex) и автоматической мочевой станции DIRUI, Дируи Индастриал.

Таблица 4

Референсные показатели биохимического анализа крови

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ Лабораторный отдел Клинико-диагностическая лаборатория с группой экспресс диагностики				
Показатель	**Пол**	**Возрастной интервал**	Референсный интервал	**Единицы измерения**
АЛТ	мальчики/девочки	0-18 лет	<40	Ед/л
АСТ	мальчики/девочки	0-18 лет	<42	Ед/л
	мальчики/девочки	2 мес 1 день-7мес	28-46	
	мальчики/девочки	7 мес 1 день-2 года	28-48	
	мальчики/девочки	2 года 1 день-13 лет	38-54	
	мальчики/девочки	13 лет 1 день-18 лет	32-45	
Общий белок	мальчики/девочки	0-1 мес	44-76	г/л
	мальчики/девочки	1 мес 1 день-1 год	51-73	
	мальчики/девочки	1 год 1 день-3 года	56-75	
	мальчики/девочки	3 года 1 день -16 лет	60-80	
	мальчики/девочки	16 лет 1 день -18 лет	65-83	
Билирубин общий	мальчики/девочки	6 дней - 2 мес	3,4-17,1	мкмоль/л
	мальчики/девочки	2 мес 1 день -16 лет	3,7-20,5	
	мальчики/девочки	16 лет 1 день -18 лет	3,7-22	
Щелочная фосфатаза	мальчики/девочки	0-1 год	50-350	Ед/л
	мальчики/девочки	1 год 1 день -12 лет	60-400	Ед/л
	мальчики	12 лет 1 день-16 лет	60-500	
	девочки	12 лет 1 день -16 лет	60-400	
	мальчики/девочки	16 лет 1 день -18 лет	40-110	
Глюкоза	мальчики/девочки	0-2 мес	3,1-6,4	ммоль/л
	мальчики/девочки	2 мес 1 день -18 лет	3,3-5,5	
Креатинин	мальчики/девочки	8 дней-12 мес	18-35	мкмоль/л
	мальчики/девочки	12 мес 1 день -13 лет	27-62	
	мальчики/девочки	13 лет 1 день -18 лет	44-88	
Мочевина	мальчики/девочки	0-1 мес	1,4-4,3	ммоль/л
	мальчики/девочки	1 мес 1 день -2 лет	1,8-5,3	
	мальчики/девочки	2 года 1 день -11 лет	1,8-6,4	
	мальчики/девочки	11 лет 1 день -18 лет	2,5-7,1	
ГГТ	мальчики/девочки	0-1 мес	12-271	Ед/л
	мальчики/девочки	1 мес 1 день -3 мес	9-159	
	мальчики/девочки	3 мес 1 день -3 года	3-30	
	мальчики/девочки	3 года 1 день -16 лет	5-35	
	мальчики	16 лет 1 день-18 лет	7-47	
	девочки	16 лет 1 день -18 лет	4-25	

Таблица 5

Референсные показатели общего клинического анализа крови

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ
Лабораторный отдел
Клинико-диагностическая лаборатория с группой экспресс диагностики

Показатели красной крови

возраст	HB	RBC	Hct	MCV	MCH	MCHC
	г/л	10^{12}/л	%	фл	пг	г/л
1-3 дня	145-215	4,0-6,7	45-67	95-116	31-37	290-370
4-7 дней	135-205	3,9-6,2	42-66	88-116	31,1-39,3	280-380
8-30 дней	125-205	3,0-5,4	39-63	85-108	28-40,3	280-380
1 мес	110-166	3,1-5,3	31-55	83-97	27-33	316-324
2 мес	110-145	2,7-4,8	28-42	84-96	26,3-34,2	290-370
3-6 мес	110-135	3,1-4,6	29-41	74-96	25-35	300-360
6 мес - 2 г	110-140	3,8-4,6	33-39	72-84	23-31	310-370
2-6 лет	120-140	4,0-5,0	34-40	77-87	24-30	336-344
6-12 лет	120-145	4,0-5,2	35-45	77-94	25-33	310-370
12-18 лет М	120-160	4,6-5,3	37-49	78-100	25-35	310-370
12-18 лет Ж	120-155	4,1-5,1	36-46	78-96	25-35	310-370

Показатели лейкоцитарной формулы

возраст	Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
	10^9/л	%	%	%	%	%
1-3 дня	6,0-26,0	52-61	20-40	4-10	1-5	0-1
4-7 дней	9,0-21,0	30-35	30-55	6-15	1-6	0-1
8-30 дней	5,0-19,0	30-35	31-51	6-15	2-6	0-1
1 мес	6,0-18,0	30-33	45-70	4-12	2-6	0-1
2 мес	6,0-18,0	30-33	45-70	4-12	1-5	0-1
3-6 мес	6,0-18,0	30-33	45-70	4-10	1-5	0-1
6 мес - 2 г	6,0-15,0	30-33	45-70	4-10	1-5	0-1
2-4 года	6,0-12,0	39-42	42-70	3-9	2-6	0-1
4-6 лет	5,8-9,8	48-51	42-70	3-9	2-6	0-1
6-12 лет	5,6-8,7	43-65	31-53	4-8	1-5	0-1
12-18 лет	5,5-8,5	43-65	30-45	3-9	1-5	0-1

Таблица 5 (продолжение)

Показатели абсолютного количества лейкоцитов						
возраст	Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
	10^9/л	%	%	%	%	%
1-3 дня	6,0-26,0	6-28	2-11	0,4-3,1	0,1-0,6	0,1-0,20
4-7 дней	9,0-21,0	1-9	2-11	0,4-3,1	0,1-0,6	0,1-0,20
8-14 дней	5,0-19,0	1-9	2-17	0,4-3,1	0,1-0,6	0,05-0,20
15-30 дней	6,0-18,0	1-9	2,5-16,5	0,4-3,1	0,1-0,6	0,05-0,20
1-6 мес	6,0-18,0	1,5-8,5	3-15	0,53-1,0	.0,1-0,6	0,05-0,20
6 мес - 1 г	6,0-18,0	1,5-8,5	4-13,5	0,53-1,0	0,1-0,6	0,05-0,20
1-2 года	6,0-15,0	1,5-8,5	4-10	0,53-1,0	0,1-0,6	0,05-0,20
2-4 года	6,0-12,0	1,5-8,5	3-9,5	0,45-0,8	0,1-0,6	0,05-0,20
4-6 лет	5,8-9,8	1,5-8	2-8,0	0,4-0,8	0,1-0,6	0,05-0,20
6-8 лет	5,6-8,7	1,5-8	1,5-6,8	0,35-0,8	0,1-0,6	0,04-0,2
8-10 лет	5,5-8,5	1,5-8	1,5-6,5	0,35-0,8	0,1-0,6	0,04-0,2
10-16 лет	5,5-8,5	1,5-7,7	1,5-6,5	0,3-0,8	0,1-0,6	0,04-0,2
16-18	4,0-9,0	1,5-7,7	1,2-5,2	0,3-0,8	0,1-0,6	0,04-0,2

Показатели числа тромбоцитов		
возраст	пол	тромбоциты
		10^9/л
1 день -1 месяц	мж	150-450
1 месяц - 1 год	м	130-330
1 месяц -1 год	ж	145-350
старше 1 года	м	130-450
старше 1 года	ж	130-450

Таблица 6

Уровень IgE общий

Возрастные группы	IgE в норме (МЕ/мл)
До 1 года	0-15
1 год – 6 лет	0-60
6- 10 лет	0-90
10 – 16 лет	0-200
Взрослые	0-100

Таблица 7

Уровни IgE при патологии

Аллергический ринит	120 – 1000
Аллергическая астма	120 – 1200
Атопический дерматит	80 – 14000
Гипер – lgE - синдром	1000 – 14000

Таблица 8

Референсные показатели клинического анализа мочи

Показатель	Пол	Возрастной интервал	Референсный интервал	Единицы измерения
Удельный вес	мальчики/девочки	0-18 лет	1.003 -1.030	
pH	мальчики/девочки	0-18 лет	5.5-7	
Белок	мальчики/девочки	0-18 лет	0-0,25	г/л
Глюкоза	мальчики/девочки	0-18 лет	не обнаружено	ммоль/л
Кетоны	мальчики/девочки	0-18 лет	не обнаружено	ммоль/л
Эритроциты (Гемоглобин)	мальчики/девочки	0-18 лет	0-30	клеток/мкл
Лейкоциты (лейкоцитарная эстераза)	мальчики/девочки	0-18 лет	не обнаружено	клеток/мкл
Бактерии	мальчики	0-15 лет	0-40	в мкл
	девочки	0-15 лет	0-60	
	мальчики	15-18 лет	0-26,4	
	девочки	15-18 лет	0-130,7	
Дрожжи	мальчики/девочки	0-18 лет	0	в мкл
Кристаллы	мальчики/девочки	0-18 лет	0-40	в мкл
Круглый эпителий	мальчики	0-15 лет	0-3,8	в мкл
	мальчики	15-18 лет	0-6	
	девочки	0-18 лет	0-7,9	в мкл
Лейкоциты	мальчики	0-15 лет	0-12,5	в мкл
	девочки	0-15 лет	0-17,5	
	мальчики	15-18 лет	0-13,2	
	девочки	15-18 лет	0-24	
Патологические цилиндры	мальчики	0-15 лет	0-0,17	в мкл
	мальчики	15-18 лет	0-0,5	
	девочки	0-18 лет	0-0,7	
Плоский эпителий	мальчики	0-18 лет	11,3	в мкл
	девочки	0-18 лет	39,6	
Слизь	мальчики	0-15 лет	0-0,6	в мкл
	мальчики	15-18 лет	0-0,17	
	девочки	0-18 лет	0-0,6	
Цилиндры	мальчики/девочки	0-18 лет	0-5	в мкл
	мальчики	0-15 лет	0-10	в мкл
Эритроциты	мальчики	15-18 лет	0-13,6	
	девочки	0-15 лет	0-17	
	девочки	15-18 лет	0-22,7	

2.4. Методы терапии пациентов

Комплекс проводимой терапии пациентов состоял из наружных и системных методов лечения, которые включали использования топического кортикостероида высокой степени активности – 0,1% метилпреднизолона ацепонаи (Адвантан), это негалогенизированный стероид, который подавляет воспалительные и аллергические кожные реакции, а также реакции, связанные с усиленной пролиферацией и уменьшением таких симптомов, как отек, эритема, мокнутие, боль, зуд, раздражения и др. Метилпреднизолона ацепонат гидролизуется в эпидермисе и дерме. Метаболиты метилпреднизолона ацепоната элиминируются в основном почками с периодом полувыведения около 16 часов и не кумулируется в организме. Применяется взрослым и детям с 4-х месячного возраста, наносится 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится, очень редко могут наблюдаться местные реакции, такие как зуд, жжение, везикулезные высыпания и эритема. При приеме препарата более 4-х недель и/или на площади 10% и больше поверхности тела, могут возникать телеангиоэктазии, стрии, атрофия кожи, высыпания в виде акне, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Более реже может наблюдаться периоральный дерматит, депигментация кожи, фолликулит, аллергические реакции и гипертрихоз [126].

Другим препаратом, входящим в схему используемых комбинированных методов лечения, был крем для наружнего применения 1% пимекролимус (Элидел) - производное макролактама аскомицина, который селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Пимекролимус специфично связывается с макрофилином-12 и ингибирует кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин, этим блокирует транскрипцию ранних цитокинов, подавляет активацию Т-лимфоцитов, ингибирует синтез в человеческих Т-лимфоцитах интерлейкина-2, интерферона гамма (Th1 тип), интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (Th2 тип). Он подавляет вторичный иммунный ответ в изолированных клеточных колониях Т-

хелперов кожи, у больных с АтД. Пимекролимус не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток. Он эффективен при кожном воспалении, в то же время его влияние на системный иммунный ответ очень незначителен. В связи с чем, уникальность его механизма действия состоит в сочетании противовоспалительной активности, селективной в отношении кожи, с низкой способностью к системным иммунным ответам. При наружном применении способность его проникать через кожу меньше, чем у тГКС, что говорит о низкой вероятности всасывания в системный кровоток.

Препарат показан для применения как у взрослых, так и у детей (в возрасте от 3 мес) и подростков, наружно 2 раза/сут. Наносить его можно на любые участки кожи, включая лицо, складки и сгибы конечностей, кроме слизистых оболочек. Возможны побочныеместные реакции в виде раздражения, зуда, кожных инфекций и покраснения кожи, более редко герпес, дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема), контагиозный моллюск; а также местные реакции, в виде высыпаний, боли, парестезии, отечности, шелушения, сухости, папиллом и фурункулов.

Исследования по переносимости препарата показали, что пимекролимус не является контактным аллергеном и не обладает фотосенсибилизирующим, фототоксическим или кумулятивным раздражающим действием [125].

В качестве средств базового ухода, использовали лечебную дерматологическую косметику, которой являются современные эмоленты. К ним относятся жиры и жироподобные вещества, которые создают защитный липидный слой на поверхности кожи. При их назначении учитывается возраст пациента, а также характер кожных высыпаний. По механизму действия средства подразделяются на увлажняющие и смягчающие. Смягчающие средства удерживают влагу в роговом слое коже, создавая окклюзию. Увлажняющие средства в своем составе содержат натуральный увлажняющий фактор (мочевину, мукополисахариды, глицерол, молочную кислоту и гиалуроновую кислоту) [14]. Так же могут входить такие вещества, как липиды (церамиды,

холестерол,свободные жирные кислоты), которые необходимы для уменьшения ТЭПВ и восстановления рогового слоя кожи с подавлением роста патогенной флоры. По своему составу эмоленты представляют собой эмульсии, где жировые компоненты составляют от 3 до 25%, а гидрофильное увлажнение обеспечивается за счет мочевины, глицерина, молочной кислоты, ГК и др., благодаря чему кожа насыщается жировыми компонентами, устраняется зуд, восстанавливается водно-липидный слой. Доказано, что ежедневное использование эмолентов в терапии АтД приводит к более быстрому разрешению симптомов обострения, регенерации барьерной функции кожи и, как следствие, к снижению проницаемости кожи для аллергенов, а также повышает эффективность терапии топическими ГКС и ТИК, тем самым уменьшает потребность в их применении [33, 34, 55]. Тем не менее, в острую фазу воспаления использование только эмолентов неэффективно, нужно сочетание с тГКС или ТИК. Нанесения данных препаратов определяется необходимостью в начале аппликации более легкой лекарственной формы, при этом период между нанесением препаратов составляет не менее 15 мин. Во время приема ванны использовать необходимо увлажняющие масла, после же принятия водных процедур нужно высушить кожу полотенцем и нанести эмоленты [32, 34].

Дупилумаб (Дупиксент)— это инновационный препарат, представляющий собой рекомбинантное моноклональное антитело человеческого происхождения. Механизм его действия основан на специфическом связывании с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-4 (IL-4). Этот рецептор является общим для рецепторов IL-4 и IL-13, которые играют ключевую роль в развитии TH2-опосредованного воспалительного процесса.

При атопическом дерматите (АтД) данные интерлейкины способствуют развитию характерных кожных проявлений заболевания. Блокируя взаимодействие IL-4 и IL-13 с их рецепторами, дупилумаб эффективно подавляет воспалительные механизмы, лежащие в основе заболевания, и способствует уменьшению кожных симптомов у пациентов. ИЛ-4 и ИЛ-13 выступают в качестве основных факторов воспаления 2-го типа, активируя тучные клетки,

эозинофилы, лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, а также индуцирует медиаторы, такие как иммуноглобулин Е, гистамин, лейкотриены, хемокины и др.

После однократного введения дупилумаба, медиана времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови составляла 3–7 дней. Введение однократной нагрузочной дозы приводит к достижению клинически эффективных концентраций в течение 2-х недель.

Показаниями к применению дупилумаба, является атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 месяцев и старше при недостаточном ответе и/или противопоказаниях к терапии топическими лекарственными препаратами. Препарат Дупиксент может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами и/или ТИК в сочетании с эмолентами.

Дупилумаб вводится подкожно, рекомендуемая доза у пациентов в возрасте 6 – 17 лет:

- 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 дозау 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.

В случае пропуска дозы (принимаемой 1 раз в неделю), следует ввести пропущенную дозу как можно скорее, а введение препарата по новому графику следует продолжить, начиная с этой даты. При пропуске дозы (принимаемой 1 раз каждые 2 недели), следует ввести инъекцию в течение 7 дней с даты пропуска, а потом возобновить применение по исходному графику. Если пропущенная дозировка не была введена в течение 7 дней, необходимо продолжить лечение в соответствии с назначенным исходным режимом введения препарата.

Перед введением Дупилумаба необходимо осмотреть на предмет наличия в растворе твердых частиц или появления нехарактерной окраски раствора, при их появлении, вводить препарат нельзя.

Перед проведением инъекции препарат должен нагреться до комнатной температуры, для этого выдержать его нужно при комнатной температуре в течение 45 мин (для дозировки 300 мг) или 30 мин (для дозировки 200 мг).

Препарат храниться при температуре в холодильнике от 2 °С до 8 °С, не выше 25 ºС. Шприцы необходимо защищать от нагревания и воздействия прямых солнечных лучей света.

Начальную дозу 600 мг или 400 мг, следует делать двумя инъекциями по 300 мг или 200 мг в разные места для инъекций.

Вовремя терапии Дупилумабом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами [124].

2.5. Дизайн исследования

Было проведено ретроспективное и проспективное когортное наблюдательно исследование, дизайн представлен на рисунке 12.

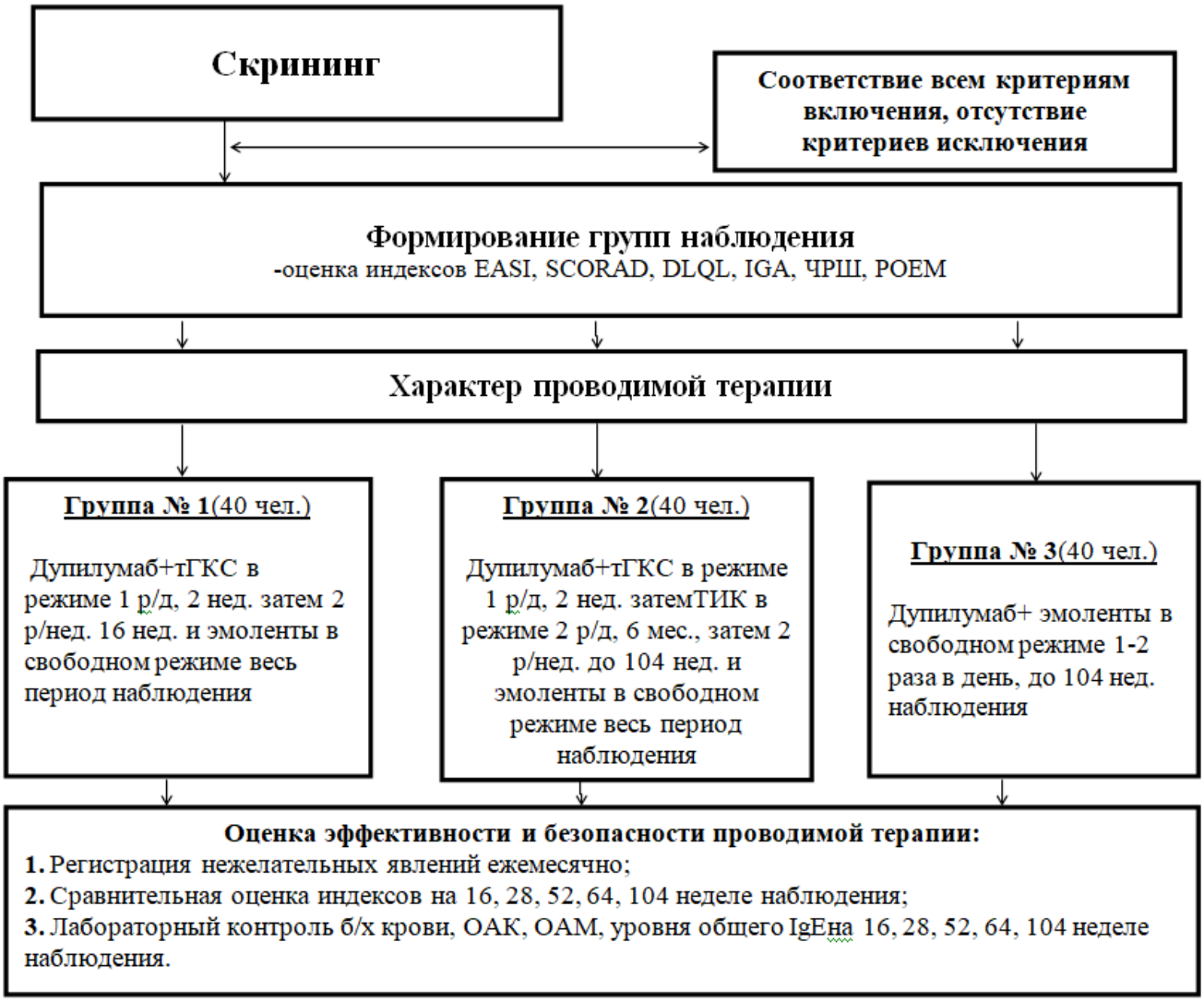


Рисунок 12 - Блок-схема дизайна исследования

Примечание: АтД – атопический дерматит, EASI (EczemaAreaandSeverityIndex) - индекс распространенности и тяжести экземы,SCORAD (ScoringofAtopicDermatitis) - индекс оценки степени тяжести АтД, DLQI (DermatologyLifeQualityIndex) - дерматологический индекс качества жизни, IGA (InvestigatorsGlobalAssessment) - оценка общей степени тяжести АтД, ЧРШ - числовая рейтинговая шкала для измерения текущей и наибольшей интенсивности зуда, POEM (PatietOrientedEczemaMeasure) - опросник для оценки симптомов АтД, тГКС – топический глюкокортикостероид (метилпреднизолона ацепонат), ТИК - топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус).

2.6. Распределение на группы, характер проводимой терапии

Научные результаты этого раздела отражены в статье «Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания»[48].

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.

2.7. Сбор и статистическая обработка данных

Научные результаты этого раздела отражены в статье «Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания»[48].

Ввод, накопление, хранение, первичная сортировка и группировка данных исследования осуществлялись с использованием ПК и ППП Excel. Здесь же проводилось выявление и устранение ошибок ввода и создание новых группировок.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу согласно единому стандарту представления результатов РКИ («CONSORT – CONsolidated Standards Of Reporting Trials»).

В диссертации использованы две группы математико-статистических методов– описательные (descriptive) и доказательные (inferential). Для изучения различий между группами и связей между переменными применялись одномерные и многомерные методы. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных StatisticaforWindows.

Математико-статистическая обработка проводилась по этапам:

– математико-статистическое описание объекта исследования (выборочной совокупности);

– оценка значимости различия средних значений признаков в группах больных, проходивших лечение по различным программам;

– изучение связей между признаками.

Описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов [1,7,13, 26,44,56, 59, 62]:

– расчет средних арифметических значений и медианы;

– определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);

– вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов;

– оценка законов распределения показателей;

– качественные показатели описывались относительными величинами частоты и распределения;

– графическое и табличное представление результатов.

Оценка значимости различия средних значений, при нормальности их распределения, и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического критерия t-Стьюдента [41, 57, 61]. Сравнение средних значений в трех и более группах проводили с помощью однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа [4, 44, 62, 56].

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 [6, 8,19,28].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Научные результаты этого раздела отражены в статьях «Динамика лабораторных показателей крови у детей с атопическим дерматитом, получавших биологическую терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 в сочетании с методами наружной терапии» и «Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания» [46, 48].

3.1. Клинико-статистическая характеристика исследовательских групп пациентов

В исследование всего было включено и обследовано 120 детей, которые были рандомно распределены в три группы наблюдения по 40 человек. Первая группа состояла из детей, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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; вторая группа с АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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; третья группа детей с АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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. Все дети соблюдали гипоаллергенную диету.

Распределение пациентов различной степени выраженности патологического процесса по полу, представленное в таблице 9, показывает отличие значимой связи между этими показателями.

Так, мальчиков со среднетяжелой формой АтД (61,6%) было больше, чем девочек (38,4%), в то время как девочек с тяжелой формой АтД (55,3%) было больше, чем мальчиков (44,7%).

Таблица 9

Распределение пациентов среднетяжелых и тяжелых форм по полу

Степень тяжести		Мальчики	Девочки	Всего
Среднетяжелая	абс.	45	28	73
	%	61,6%	38,4%	100%
Тяжелая	абс.	21	26	47
	%	44,7%	55,3%	100%
Всего	абс.	66	54	120
	%	55,0%	45,0%	100%

Примечание. X2=3,3; p = 0,07.

Антропометрические данные у пациентов сравниваемых групп (табл. 10) продемонстрировали статистическую однородность, о чем свидетельствует уровень значимости p, рассчитанный с помощь параметрического критерия Стьюдента.

Таблица 10

Сравнительная характеристика антропометрических показателей у пациентов с различной степенью выраженности патологического процесса

Показатель	Среднетяжелая	Тяжелая	Уров.знач., p=
Рост, см.	134,0±1,8	137,0±2,2	0,30
Вес, кг.	36,6±1,2	34,8±1,4	0,35
Возраст, лет	9,1±0,4	9,5±0,5	0,48
Возраст дебюта, лет	3,8±0,3	3,3±0,3	0,24

Рост пациентов варьировал от 87 см до 164 см, средний же рост со среднетяжелым АтД составил 134,0±1,8, при тяжелой форме АтД 137,0±2,2. По весу пациенты со среднетяжелым и тяжелым АтД распределились от 13 до 63 кг, в среднем от 36,6±1,2 до 34,8±1,4 по формам заболевания. Возраст детей,

участвующих в исследовании был от 2-х до 17 лет, что в среднем составило от 9,1±0,4 до 9,5±0,5. Возраст дебюта заболевания у детей был от нуля до 9 лет, в среднем же составил от 3,8±0,3 до 3,3±0,3 по формам заболевания.

В таблице 11 приведены результаты изучения связи степени тяжести с анамнестическими показателями, которые показали отсутствие статистически значимой связи между степенью поражения и такими предикторами как: фототерапия, применение системных ГКС и иммуносупрессоров (p>0,05). Статистически значимой оказалась связь тяжести с приемом ингибиторов янус-киназ, коморбидностью и наследственностью (p<0,01).

Таблица 11

Анамнестические показатели пациентов

Признак и его градации		Степень тяжести		Всего	Уровень значимости
		среднетяжелая	тяжелая		
Фототерапия, 1-да	абс.	50	34	84	χ^2=0,2; p=0,65
	%	68%	72%	70,0%	
Фототерапия, 2-нет	абс.	23	13	36	
	%	32%	28%	30,0%	
Системные ГКС, 1-да	абс.	64	44	108	χ^2=1,1; p=0,29
	%	88%	94%	90,0%	
Системные ГКС, 2-нет	абс.	9	3	12	
	%	12%	6%	10,0%	
Иммуносупрессоры, 1-да	абс.	8	4	12	χ^2=0,2; p=0,66
	%	11%	9%	10,0%	
Иммуносупрессоры, 2-нет	абс.	65	43	108	
	%	89%	91%	90,0%	
Ингибиторы янус- киназ, 1-да	абс.	10	0	10	χ^2=7,0; p=0,008
	%	14%	0%	8,3%	
Ингибиторы янус-киназ, 2-нет	абс.	63	47	110	
	%	86%	100%	91,7%	
Коморбидность 1-БА	абс.	6	9	15	χ^2=38,6; p<0,001
	%	8,2%	19,1%	12,5%	
Коморбидность 2-АР	абс.	5	17	22	
	%	6,8%	36,2%	18,3%	
Коморбидность 3-сенсибил.	абс.	16	17	33	
	%	21,9%	36,2%	27,5%	
Коморбидность 4-нет	абс.	46	4	50	
	%	63,0%	8,5%	41,7%	
Наследственность, 1-да	абс.	25	47	72	χ^2=51,5; p<0,001
	%	34,2%	100%	60,0%	
Наследственность, 2-нет	абс.	48	0	48	
	%	65,8%	0%	40,0%	

Пациенты, которые получали в анамнезе до вступления в исследование нгибиторы янус-киназ их оказалось меньше 10 человек (8,3%), чем пациентов, которые не получали ранее таргетные и биологические препараты 110 человек (91,7%). Кроме того, значимая закономерность прослеживается в отношении степени тяжести АтД, которая показывает связь, между степенью тяжестью заболевания и приемом ранее ингибиторов янус-киназ. Так пациенты, получавшие ранее таргетные препараты их меньше, и они со среднетяжелой степенью тяжести АтД 10 детей (14%). Пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД ранее получавших лечение ингибиторами янус-киназ нет, в отличии от пациентов, которые не получали ранее ингибиторы янус-киназ, их 63 ребенка (86%) со среднетяжелой степенью и 47 детей (100 %) с тяжелой степенью АтД. Таким образом, это говорит о том, что тяжесть заболевания пациентов, ранее получавших таргетные препараты меньше, чем у пациентов ранее в анамнезе не получавшие нгибиторы янус-киназ.

В отношении коморбидности статистическая значимость проявилась в том, что пациентов с коморбидностью оказалось больше -70 человек (58,3%), в отличие от пациентов без коморбидности 50 человек (41,7%). Также выражена связь коморбидности с тяжестью АтД, так пациентов с тяжелой степенью АтД и бронхиальной астмой больше - 9 человек (19,1%), чем пациентов со среднетяжелой степенью тяжести меньше - 6 человек (8,2%). Пациентов с АтД тяжелой степени тяжести и аллергическим ринитом – 17 человек (36,2%), а со среднетяжелой степенью тяжести – 5 человек (6,8%). И подобная ситуация также сложилась при АтД с тяжелой степенью тяжести и сенсибилизацией к пыльцевым/бытовым/пищевым аллергенам – 17 детей (36,2%), а со среднетяжелой степенью тяжести – 16 детей (21,9%). Пациентов без коморбидностей с тяжелой степенью тяжести АтД – 4 человека (8,5%), а со среднетяжелой степенью тяжести АтД – 46 человек (63,0%). Таким образом, чаще всего коморбидные состояния отмечались у пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД.

Отягощенная наследственность в 100 % (47 детей) наблюдалась у пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД, в то время как у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести АтД была у 34,2% (25 детей). При этом у 48 детей (65,8%) наследственность отсутствовала у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести АтД.

3.2. Анализ динамики лабораторных показателей в исследуемых группах

Для анализа эффективности и безопасности проводимой терапии оценивалась динамика следующих лабораторных показателей - ОАК, ОАМ, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), уровень общего IgE.

3.2.1. Распределение нормы и патологии ОАК и ОАМ в различные периоды наблюдения

В таблицах 12-15 приведены результаты изучения влияния проводимой терапии в различные периоды наблюдения на показатели общего анализа крови, которые 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 ($p<0,01$).

Таблица 12

Показатели ОАК в группе 1 в исследуемые периоды наблюдения

ОАК		до лечения	16 недель	28 недель	54 недели	64 недели	104 недели	всего
Норма	абс.	33	33	29	32	34	39	200
	%	82,50%	82,50%	72,50%	80,00%	85,00%	97,50%	
Патология	абс.	7	7	11	8	6	1	40
	%	17,50%	17,50%	27,50%	20,00%	15,00%	2,50%	
Всего		40	40	40	40	40	40	240

Примечание. Chi-square = 9,6, p = 0,087. Связь статистически не значима – группы однородны.

Таблица 13

Показатели ОАК в группе 2 в исследуемые периоды наблюдения

ОАК		до лечения	16 недель	28 недель	54 недели	64 недели	104 недели	всего
Норма	абс.	26	26	29	29	35	38	183
	%	65,00%	65,00%	72,50%	72,50%	87,50%	95,00%	
Патология	абс.	14	14	11	11	5	2	57
	%	35,00%	35,00%	27,50%	27,50%	12,50%	5,00%	
Всего		40	40	40	40	40	40	40

Примечание. Chi-square =16,8, p = 0,005. Связь статистически значима. Доля нормальных показателей со временем возрастает, а доля патологии снижается.

Таблица 14

Показатели ОАК в группе 3 в исследуемые периоды наблюдения

ОАК		до лечения	16 недель	28 недель	54 недели	64 недели	104 недели	всего
Норма	абс.	28	28	29	35	37	32	189
	%	70,00%	70,00%	72,50%	87,50%	92,50%	80,00%	
Патология	абс.	12	12	11	5	3	8	51
	%	30,00%	30,00%	27,50%	12,50%	7,50%	20,00%	
Всего		40	40	40	40	40	40	40

Примечание. Chi-square = 12,0, p = 0,035. Связь статистически значима. Доля нормальных показателей со временем возрастает, а доля патологии снижается.

Таблица 15

Сравнительная оценка трех групп в разные периоды наблюдения

	До лечения	16 недель	28 недель	54 недели	64 недели	104 недели
Группа 1	82,5%	82,5%	72,5%	80,0%	85,0%	97,5%
Группа 2	65,0%	65,0%	72,5%	72,5%	87,5%	95,0%
Группа 3	70,0%	70,0%	72,5%	87,5%	92,5%	80,0%

Примечание. В 1-й группе отсутствует статистически значимая связь (p> 0,05), во 2-й и 3-й группах наблюдается значимая статистическая связь (p <0,01).

Клинически значимых изменений средних значений уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, базофилов, нейтрофилов, лимфоцитов не отмечалось при терапии дупилумабом в сочетании с наружной терапией тГКС, ТИК и эмолентами в течение 2-х летнего периода наблюдения за детьми.

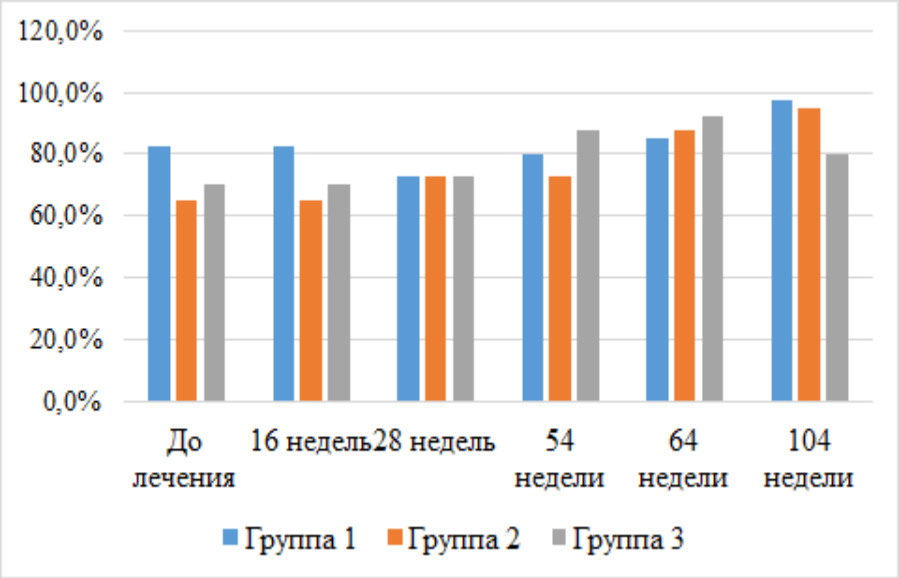


Рисунок 13 – Сравнительная оценка трех групп в разные периоды наблюдения

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 ($p < 0,01$).

Однако при обследовании детей в трех исследовательских группах, было выявлено, что в 1 группе пациентов, 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. Со стороны общего анализа мочи во всех исследуемых группах, независимо от характера проводимой терапии, не выявлено статистически значимых изменений.

3.2.2. Динамические характеристики биохимических лабораторных показателей в различные периоды наблюдения

Для оценки влияния ингибитора IL-4, IL-13 (Дупилумаб) в сочетании с разными методами наружной терапии в детском возрасте старше 2 лет при среднетяжелом и тяжелом АтД на результаты лабораторных исследований у детей были проанализированы данные биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), уровень общего IgE на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения в отношении безопасности и эффективности проводимой терапии.

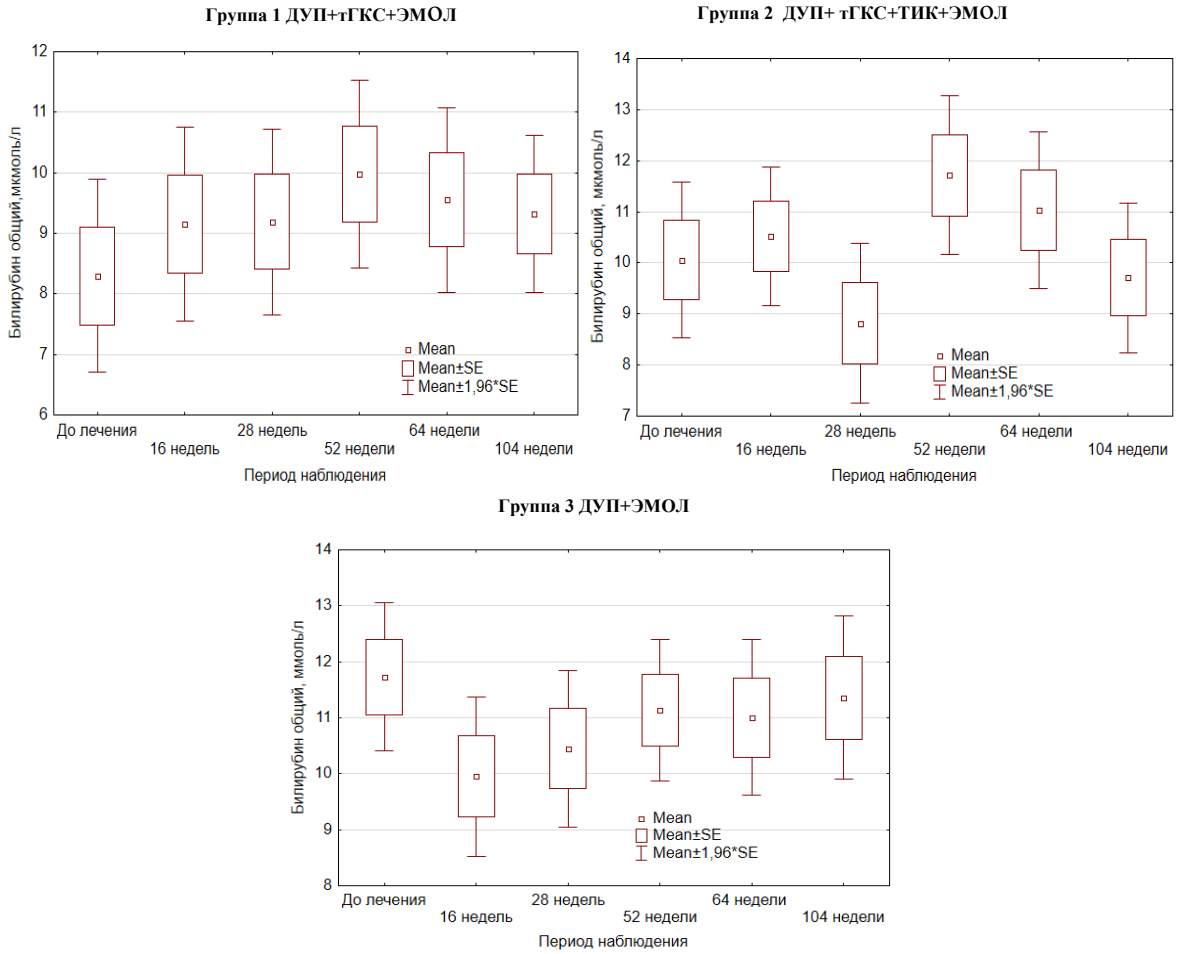


Рисунок 14 - Динамика общего билирубина в исследуемых группах

Примечание. Различия во всех группах не значимы, p>0,05.

Данные, приведенные на рисунке 14 и таблице 16 свидетельствуют, что уровень общего билирубина на всем протяжении исследования и во всех группах наблюдения находился в пределах референсного интервала (3,4–22 мкмоль/л).

Изменения средних значений за период наблюдения находились в пределах статистической погрешности (p>0,05).

Таблица 16

Характеристика (M±m) общего билирубина (мкмоль/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	8,3±0,8	10,1±0,8	11,7±0,7
16 недель	9,1±0,8	10,5±0,7	9,9±0,7
28 недель	9,2±08	8,8±0,8	10,4±0,7
52 недели	10,0±0,8	11,7±0,8	11,1±0,6
64 недели	9,5±0,8	11,0±0,8	11,0±0,7
104 недели	9,3±0,7	9,7±0,7	11,4±0,7

Примечание. Различия во всех группах не значимы, p>0,05.

Уровень креатинина не претерпел статистически значимых изменений (p>0,05) в группах за весь период наблюдения и находился в пределах референсного интервала 18–88 ммоль/л (рис. 15, табл. 17).

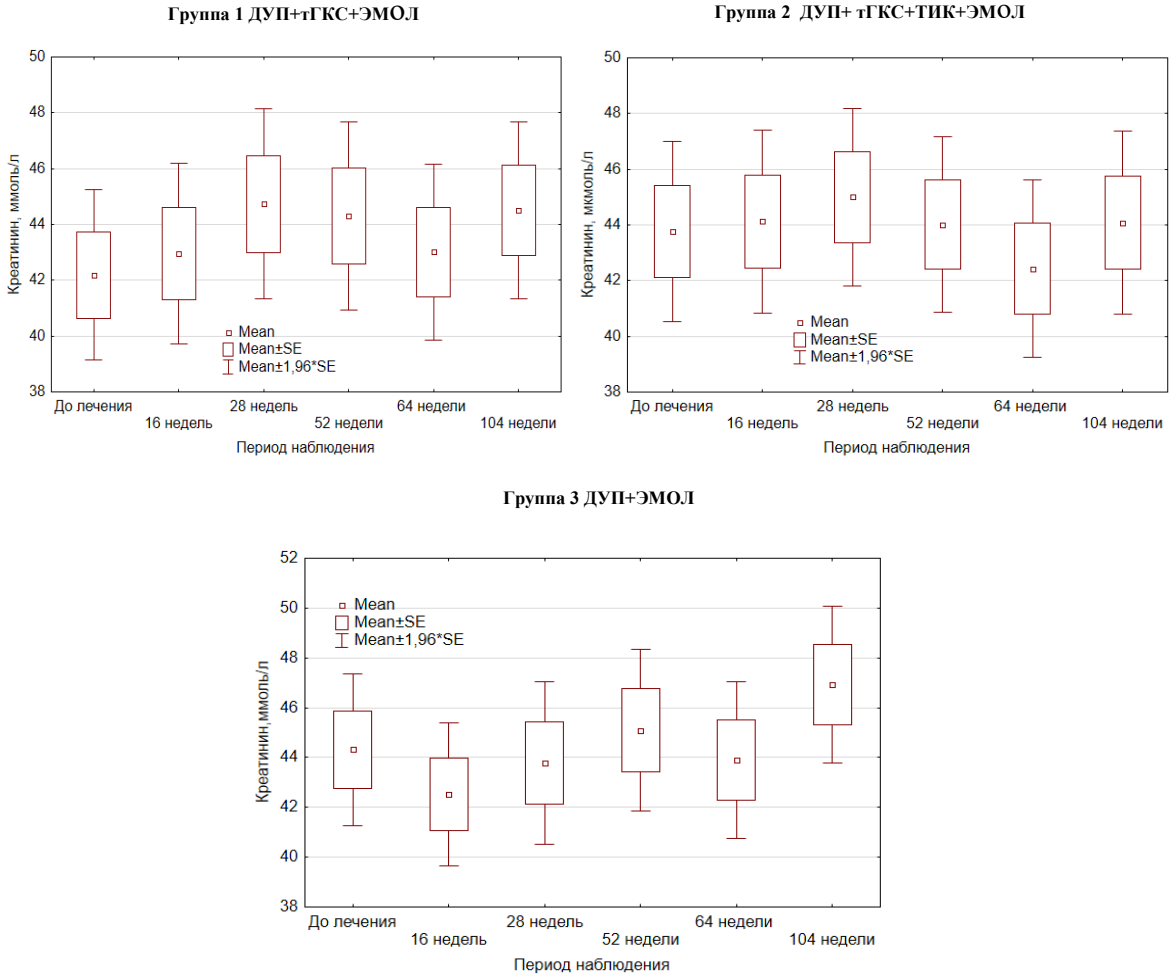


Рисунок 15 - Динамика креатинина в исследуемых группах

Примечание. Различия во всех группах не значимы, p>0,05.

Таблица 17

Характеристика (M±m) креатинина (ммоль/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	42,2±1,6	43,7±1,6	44,3±1,6
16 недель	43,0±1,6	44,1±1,7	42,5±1,5
28 недель	44,7±1,7	45,0±1,6	43,8±1,6
52 недели	44,3±1,7	44,0±1,6	45,1±1,6
64 недели	43,0±1,6	42,4±1,6	43,9±1,6
104 недели	44,5±1,6	44,1±1,7	46,9±1,6

Примечание. Различия в группах не значимы, p>0,05.

Данные рисунка 16 и таблицы 18 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых (p>0,05) изменений в уровне АЛТ, который соответствовал референсному значению – менее 40 Ед/л.

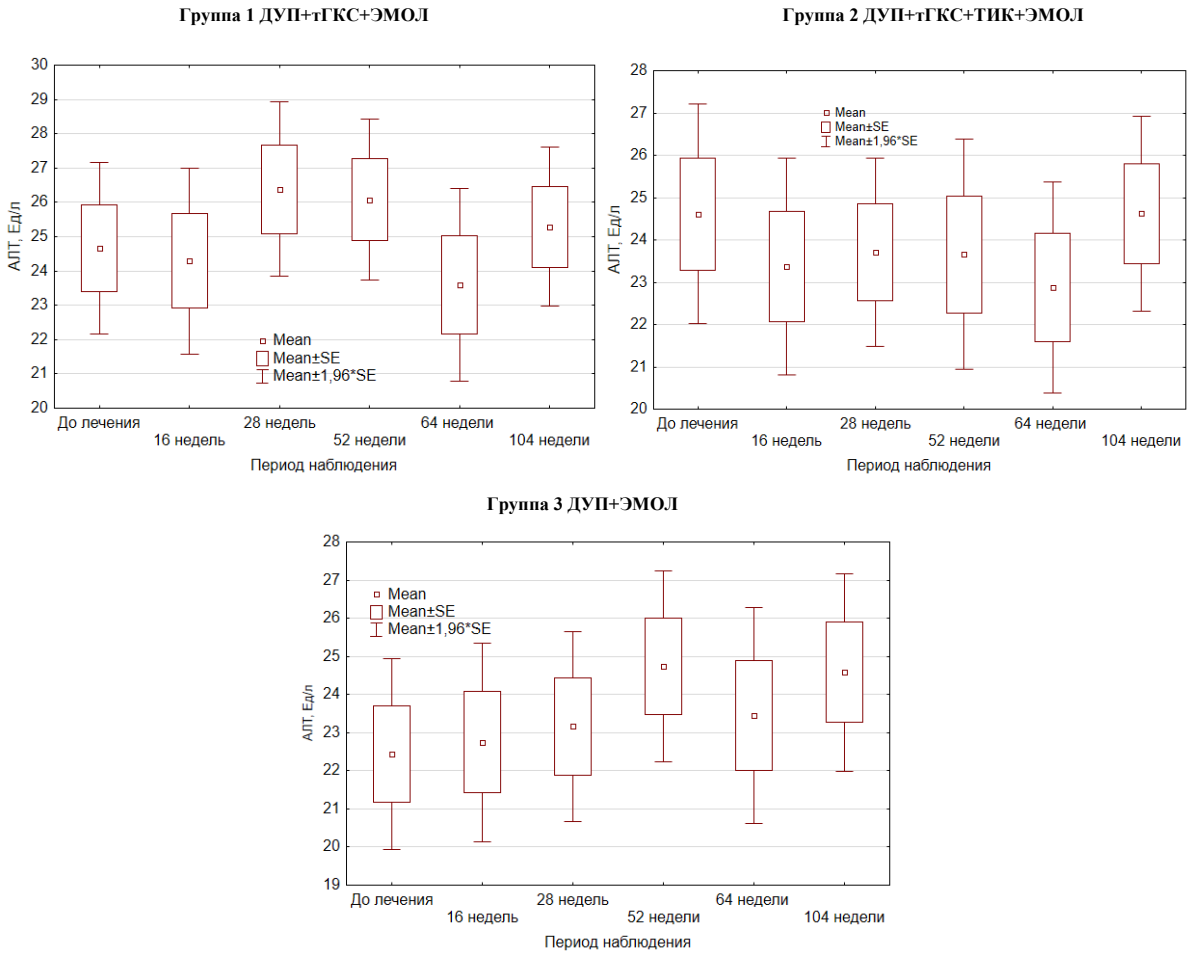


Рисунок 16 - Динамика АЛТ в исследуемых группах

Примечание. Различия в группах 1,2,3 не значимы, p>0,05.

Таблица 18

Характеристика (M±m) АЛТ (Ед/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	24,7±1,3	24,6±1,3	22,4±1,3
16 недель	24,3±1,4	23,4±1,3	22,7±1,3
28 недель	26,4±1,3	23,7±1,1	23,2±1,3
52 недели	26,1±1,2	23,6±1,4	24,7±1,3
64 недели	23,6±1,4	22,9±1,3	23,4±1,4
104 недели	25,3±1,2	24,6±1,2	24,6±1,3

Примечание. Различия во всех группах не значимы, p>0,05.

При анализе АСТ установлено статистически значимое (p<0,05) его снижение к 16 неделе, по сравнению со значением при поступлении. Далее наблюдалось разнонаправленное изменение значений АСТ в пределах референсного значения – <42 Ед/л (рис. 17, табл. 19).

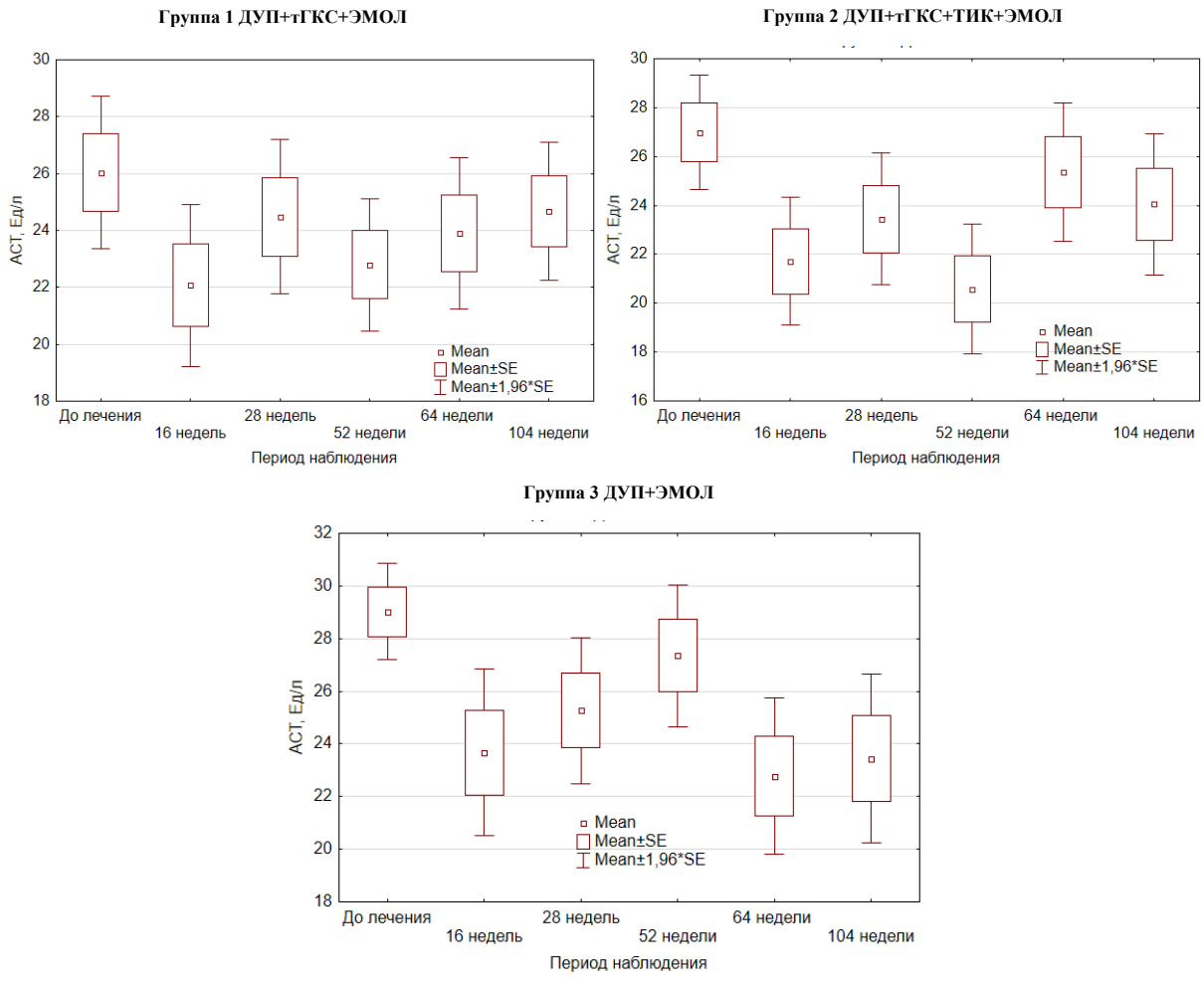


Рисунок 17 - Динамика АСТ в исследуемых группах

Примечание. Достоверное снижение к 16 неделе во всех группах (p<0,05).

Таблица 19

Характеристика (M±m) АСТ (Ед/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	26,0±1,4	27,0±1,2	29,0±0,9
16 недель	22,1±1,4	21,7±1,3	23,7±1,6
28 недель	24,5±1,4	23,4±1,4	25,3±1,4
52 недели	25,8±1,2	20,6±1,4	27,4±1,4
64 недели	23,9±1,4	25,4±1,4	22,8±1,5
104 недели	24,7±1,2	24,0±1,5	23,4±1,6

Примечание. Различия в группах значимы (p<0,05).

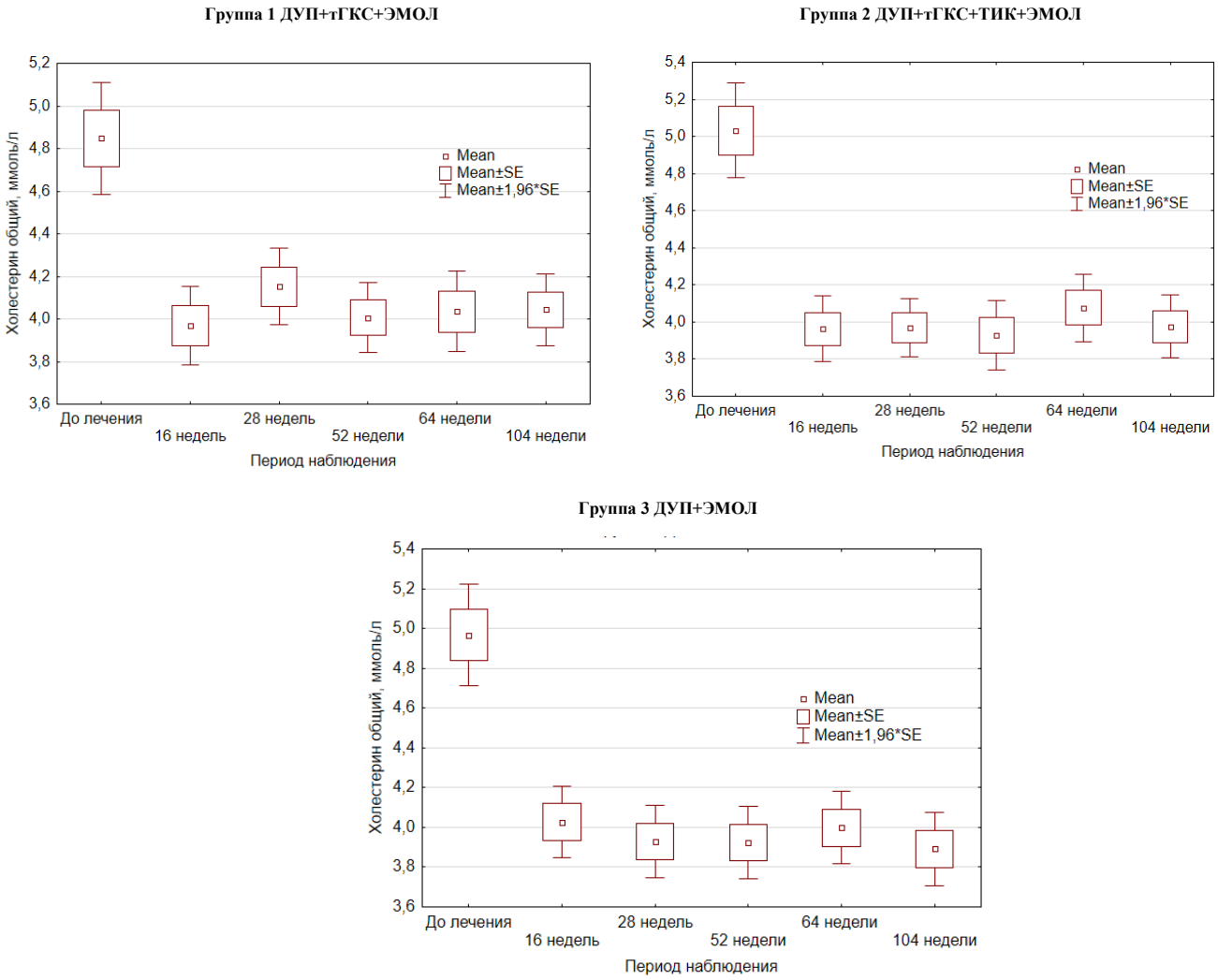


Рисунок 18 - Динамика уровня общего холестерина в исследуемых группах

Примечание. Достоверное снижение к 16 неделе (p<0,001).

Таблица 20

Характеристика (M±m) общего холестерина (ммоль/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМО)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	4,85±0,13	5,03±0,13	4,97±0,13
16 недель	3,97±0,09	3,96±0,09	4,03±0,09
28 недель	4,15±0,09	3,96±0,08	3,93±0,09
52 недели	4,0±0,08	3,93±0,09	3,92±0,09
64 недели	4,0±0,09	4,08±0,09	40,0±0,09
104 недели	4,0±0,08	3,97±0,08	3,89±0,09

Примечание. Во всех группах снижение к 16 неделе значимо ($p<0,001$).

Уровень общего холестерина при первичном обследовании пациентов находился у верхней границы референсного значения – близко к 5 ммоль/л во всех сравниваемых группах ($p>0,05$). Однако к 16 неделе наблюдения он существенно ($p<0,001$) снизился во всех группах и находился в стационарном состоянии до завершения срока наблюдения. При этом между группами значимых различий не наблюдалось (рис. 18, табл. 20).

Аналогичная картина наблюдалась и в динамике уровня мочевины (рис. 19, табл.21).

Таблица 21

Характеристика (M±m) мочевины (ммоль/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	5,62±0,13	5,39±0,11	5,25±0,12
16 недель	3,93±0,18	3,85±0,19	3,77±0,19
28 недель	3,93±0,19	3,97±0,17	3,95±0,19
52 недели	3,99±0,17	4,12±0,17	4,12±0,18
64 недели	3,83±0,19	3,97±0,16	3,92±0,17
104 недели	4,19±0,21	3,97±0,17	4,04±0,21

Примечание. Достоверное снижение показателей во всех группах значимо к 16 неделе ($p<0,001$).

Уровень мочевины при первичном обследовании пациентов во всех сравниваемых группах была близка к верхней границе референсных значений ($p>0,05$). Однако к 16-й неделе наблюдения она значительно снизилась во всех

группах (p<0,001) и оставалась стабильной до конца периода наблюдения. При этом статистически значимых различий между группами не выявлено

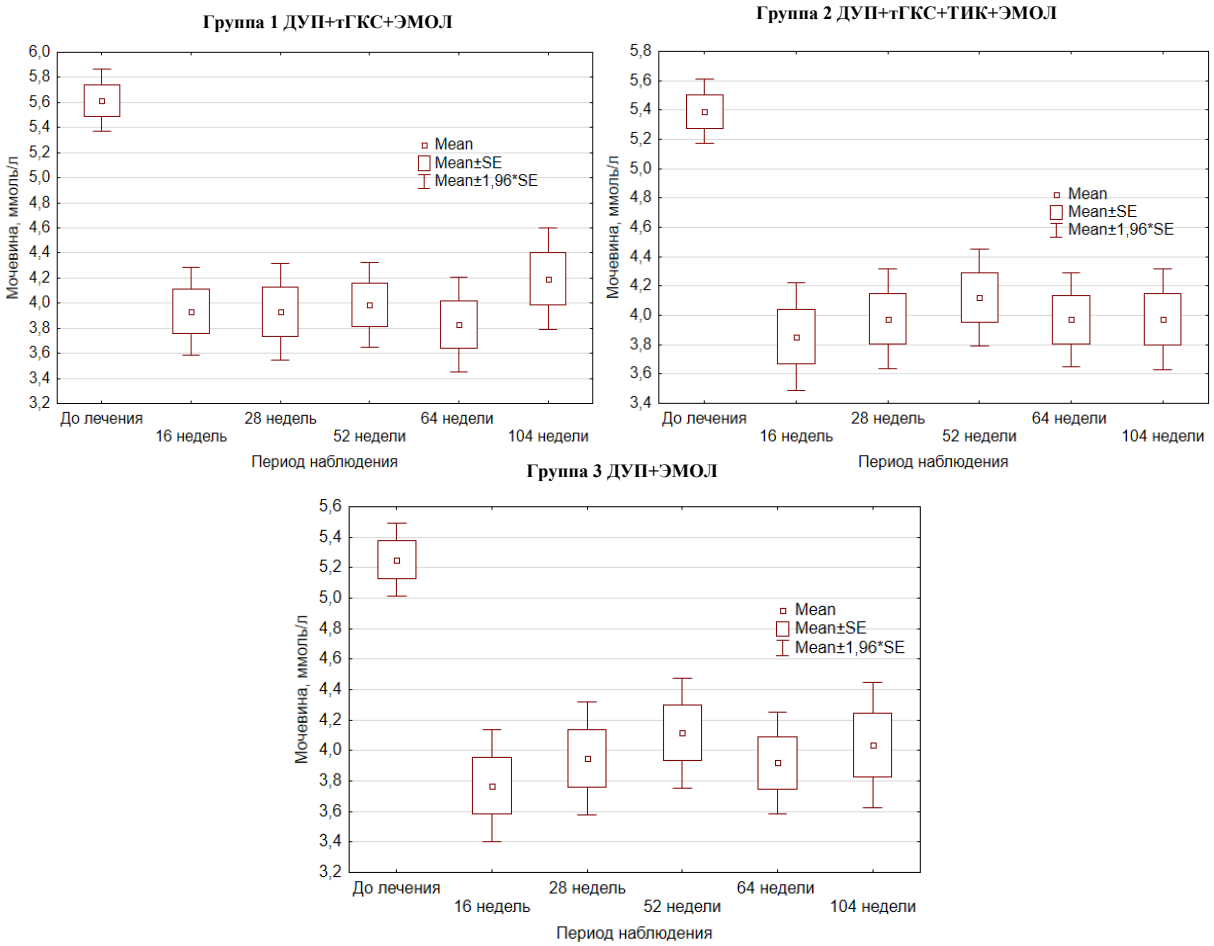


Рисунок 19 - Динамика уровня мочевины в исследуемых группах

Примечание. Достоверное снижение к 16 неделе (p<0,001).

Уровень глюкозы (рис.20, табл.22) повторил характер динамики уровней холестерина и мочевины.

Таблица 22

Характеристика (M±m) глюкозы (ммоль/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	4,44±0,11	4,41±0,11	4,47±0,11
16 недель	3,92±0,08	3,89±0,09	3,86±0,10
28 недель	3,99±0,09	3,97±0,10	3,83±0,08
52 недели	3,96±0,09	3,79±0,07	4,02±0,10
64 недели	3,90±0,08	3,92±0,09	3,87±0,08
104 недели	4,04±0,09	4,02±0,09	4,08±0,10

Примечание. Достоверное снижение показателей во всех группах значимо к 16 неделе (p<0,001).

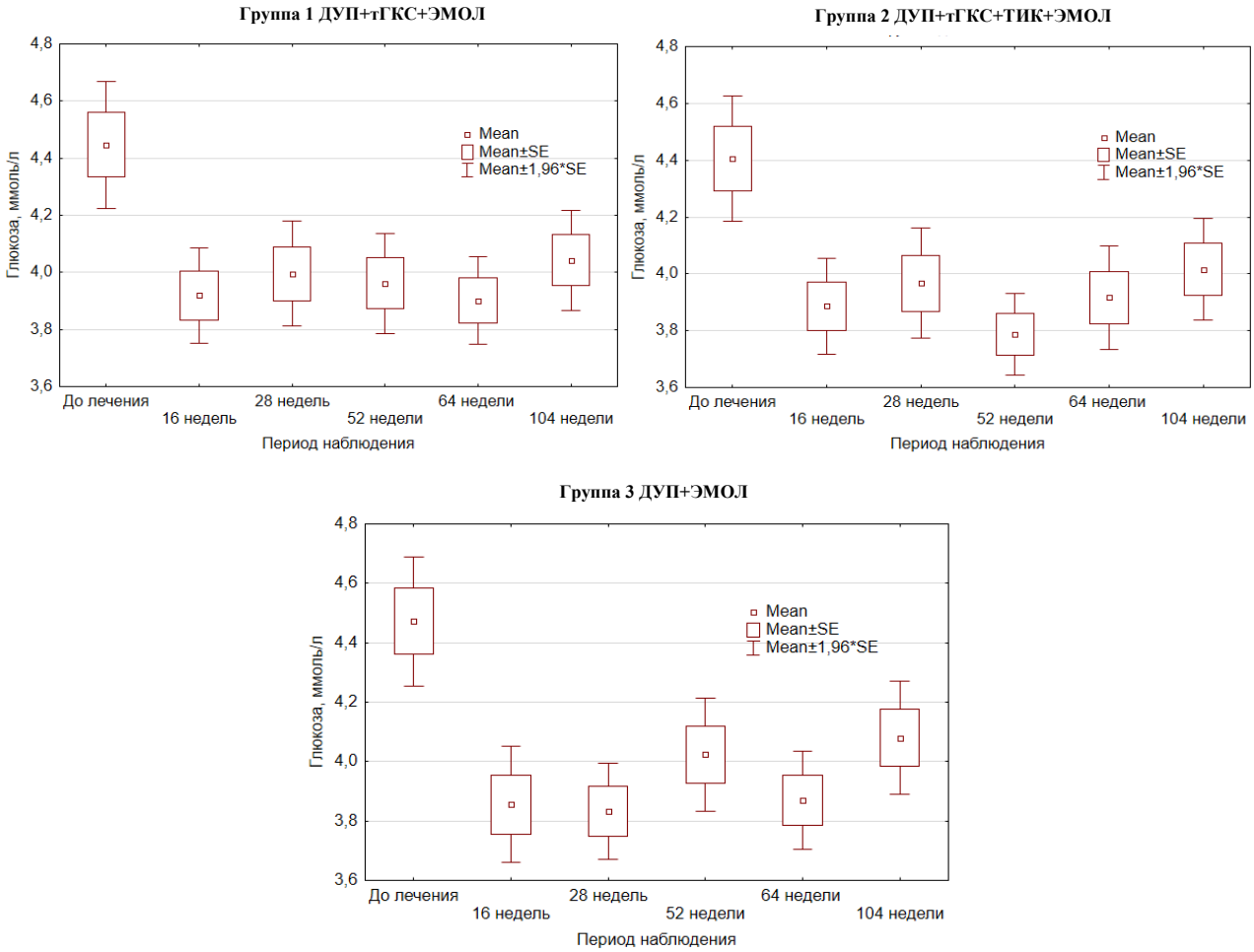


Рисунок 20 - Динамика уровня глюкозы в исследуемых группах

Примечание. Достоверное снижение показателей к 16 неделе (p<0,001).

Уровень ГГТ (рис. 21, табл.23) несколько хаотично вел себя во всех трех группах. Так в группе 1 (дупилумаб+тГКС+эмоленты) до 16 недели он вел себя стабильно. После чего продемонстрировал статистически значимый рост к 52 неделе, оставаясь на близких значениях до завершения наблюдения.

Во второй группе (дупилумаб+тГКС+ТИК+эмоленты) существенный (p<0,05) рост обозначился уже к 16 неделе, после чего уровень ГГТ продемонстрировал устойчивую тенденцию к снижению.

В третьей группе (дупилумаб+эмоленты) уровень ГГТ стремительно и значимо (p<0,01) рос с момента поступления на лечение до 28 недели. Затем столь же стремительно снизился к 52 неделе.

Таблица 23

Характеристика (M±m) ГГТ (Ед/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	16,3±0,9	18,2±1,1	15,7±0,8
16 недель	16,8±1,4	21,8±1,3	19,3±1,2
28 недель	19,6±1,4	20,6±1,4	22,8±1,4
52 недели	21,6±1,3	19,4±1,5	17,0±1,3
64 недели	18,7±1,4	19,2±1,4	22,1±1,3
104 недели	20,5±1,2	19,8±1,4	19,5±1,4

Примечание. Различия в группах 1,2,3 значимы (p<0,01) соответственно к 52, 16 и 28 неделям, итоговые изменения в пределах референсных значений (p≥0,05).

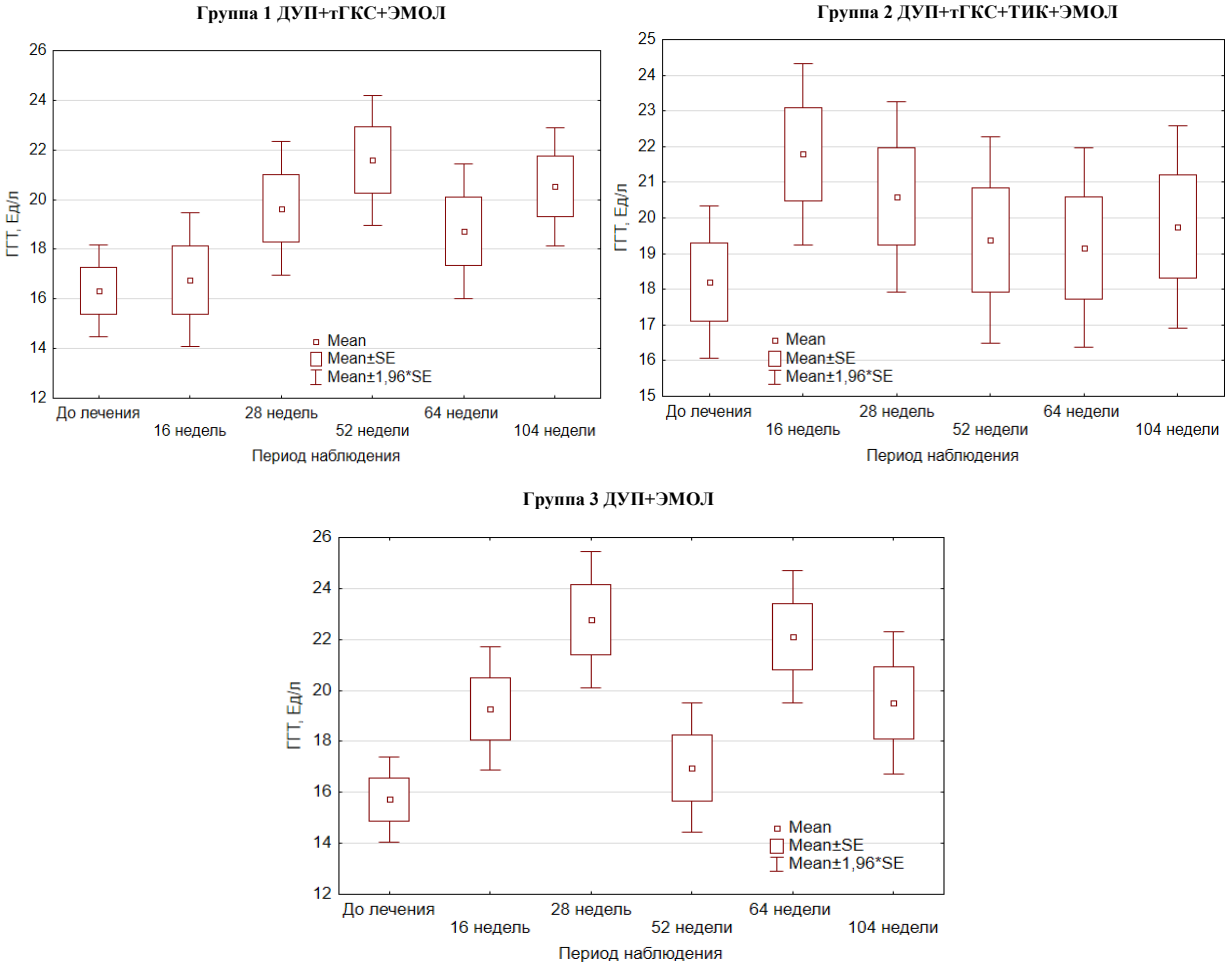


Рисунок 21 - Динамика уровня ГГТ в исследуемых группах

Примечание. Итоговые изменения в пределах референсных значений (p≥0,05), при этом снижение показателей в группах 1,2,3 значимы (p<0,01) соответственно к 52, 16 и 28 неделям.

Динамика уровня щелочной фосфатазы не проявила существенных девиаций за период наблюдения, оставаясь стабильно в коридоре референсных значений – от 191,3±14,9 до 267,5±17,2 Ед/л (рис. 22, табл.24)

Таблица 24

Характеристика (M±m) щелочной фосфатазы (Ед/л)

Период	Группа		
	1 (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)	2 (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)	3 (ДУП+ЭМОЛ)
До лечения	250,1±15,4	256,2±16,9	267,5±17,2
16 недель	222,0±15,1	212,5±15,5	237,2±17,1
28 недель	229,7±16,6	241,0±15,5	226,6±15,6
52 недели	198,8±15,3	233,3±15,2	244,8±15,6
64 недели	200,9±16,1	255,7±15,5	207,4±14,7
104 недели	215,8±15,9	191,3±14,9	225,4±16,8

Примечание. Различия показателей внутри групп в пределах референсных значений, p>0,05.

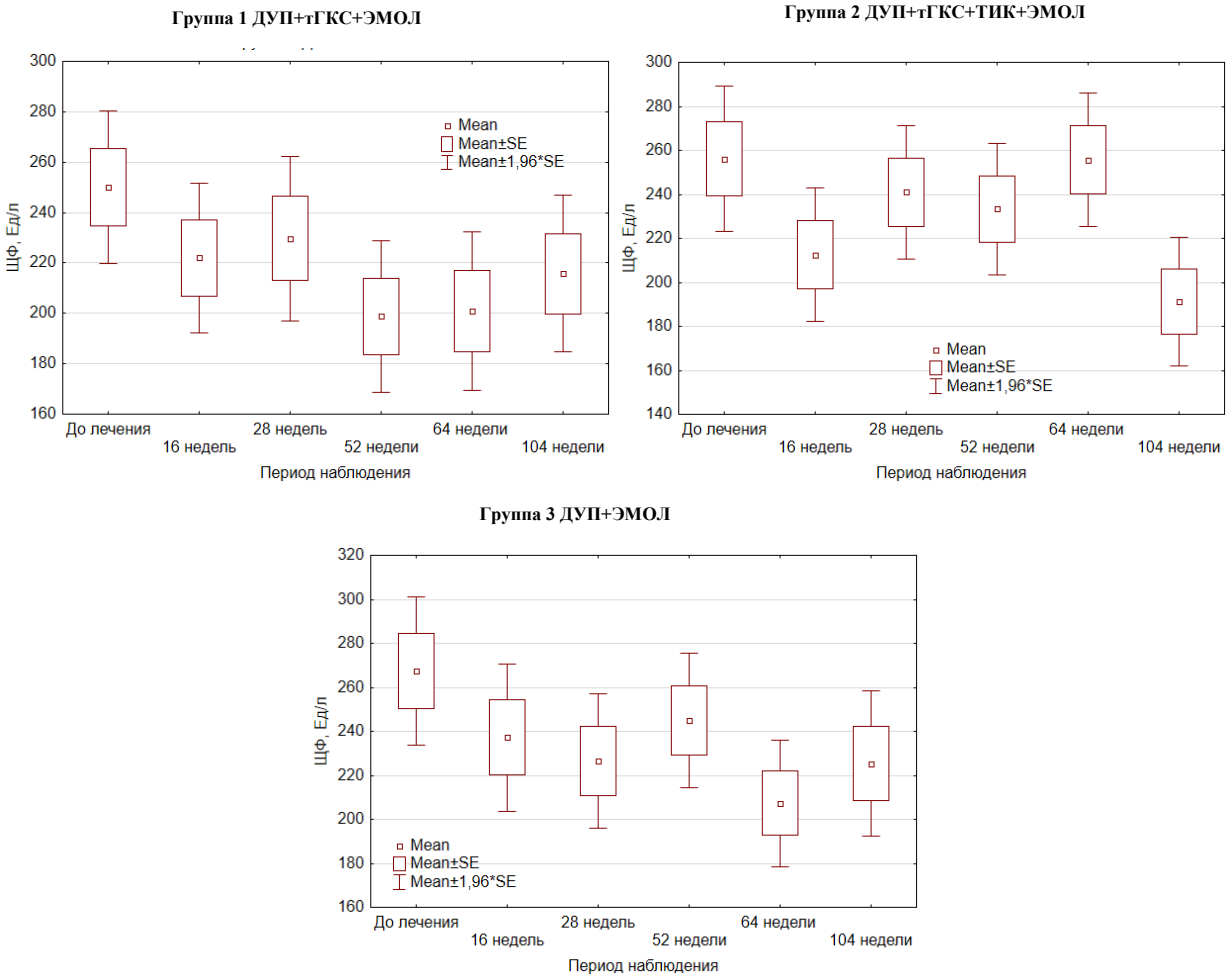


Рисунок 22 - Динамика уровня щелочной фосфатазы в исследуемых группах

Примечание. Различия показателей внутри групп в пределах референсных значений, p>0,05.

Рассмотрим динамику лабораторных показателей одновременно в трех исследуемых группах по каждому из биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза).

На рисунках 23 – 31 представлена подробная динамика этих показателей. В таблицах 25 – 33 представлены числовые значения всех показателей по периодам наблюдения. В таблицах указывается достоверность различий.

Таблица 25

Уровень общего билирубина

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	8,3	6,8	9,8
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	9,2	7,7	10,6
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	9,2	7,7	10,7
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	10,0	8,5	11,4
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	9,5	8,1	11,0
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	9,3	7,9	10,8
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	10,1	8,6	11,5
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	10,5	9,1	12,0
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	8,8	7,3	10,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	11,7	10,2	13,2
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	11,0	9,6	12,5
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	9,7	8,2	11,2
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	11,7	10,3	13,2
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	10,0	8,5	11,4
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	10,4	9,0	11,9
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	11,1	9,7	12,6
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	11,0	9,5	12,5
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	11,4	9,9	12,8

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: F= 0,87, p = 0,56.

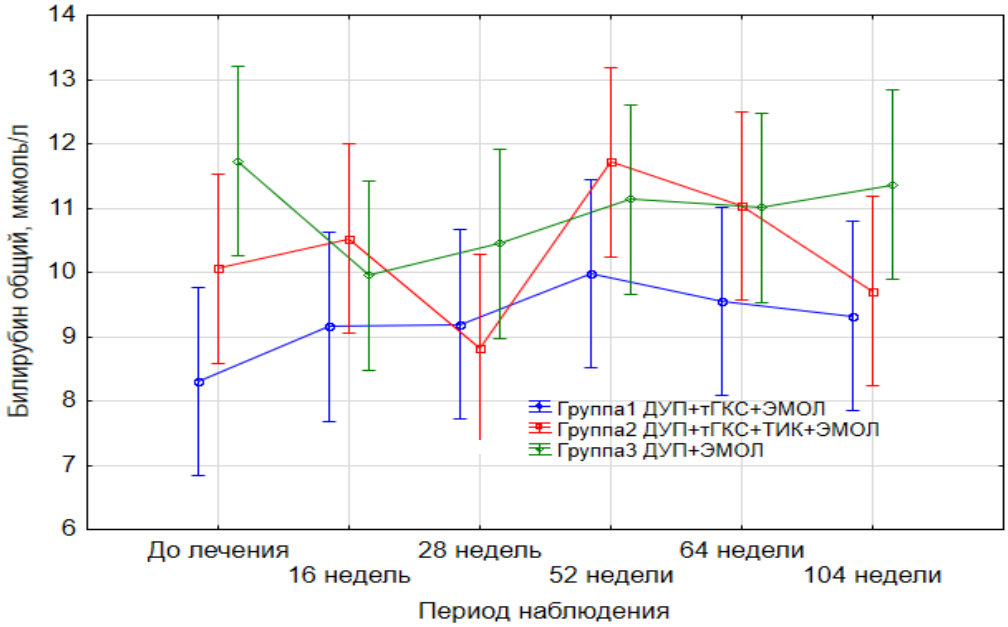


Рисунок 23 - Уровень общего билирубина

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: F = 0,87, p = 0,56.

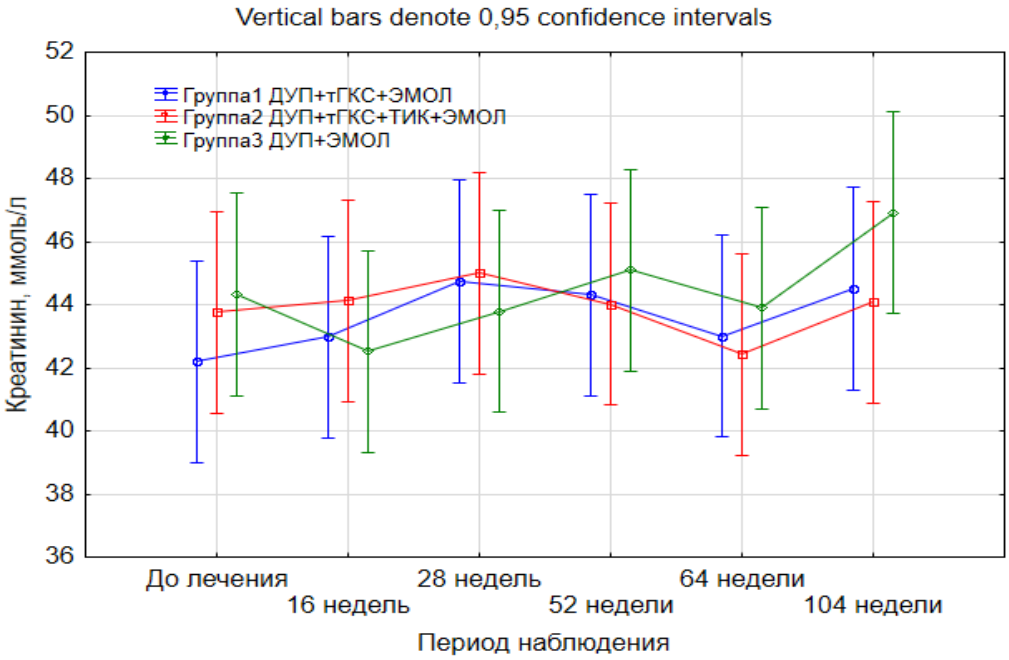


Рисунок 24 - Уровень креатинина

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,34, p = 0,97).

На рисунках 23-24,можно наблюдать динамику уровня общего билирубина и креатинина одновременно в трех группах. Достоверных различий между показателями во всех трех группах в различные периоды наблюдения (от начала лечения до его окончания) по критерию Фишера (F) не выявлено достоверных

различий (p≥0,05).Это указывает на то, что применяемые препараты не оказывают негативного воздействия на биохимические показатели крови.

Таблица 26

Уровень креатинина

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	42,2	39,0	45,4
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	43,0	39,8	46,2
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	44,7	41,5	47,9
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	44,3	41,1	47,5
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	43,0	39,8	46,2
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	44,5	41,3	47,7
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	43,8	40,6	47,0
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	44,1	40,9	47,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	45,0	41,8	48,2
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	44,0	40,8	47,2
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	42,4	39,2	45,6
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	44,1	40,9	47,3
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	44,3	41,1	47,5
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	42,5	39,3	45,7
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	43,8	40,6	47,0
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	45,1	41,9	48,3
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	43,9	40,7	47,1
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	46,9	43,7	50,1

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,34, p = 0,97.

На рисунках 25–28 показана динамика уровней АЛТ, АСТ, общего холестерина и мочевины в трёх группах одновременно. Анализ с использованием критерия Фишера (F) не выявил статистически значимых различий между показателями во всех группах на различных этапах наблюдения (от начала до окончания лечения) (p≥0,05). Это свидетельствует о том, что применяемые препараты не оказывают негативного влияния на биохимические показатели крови.

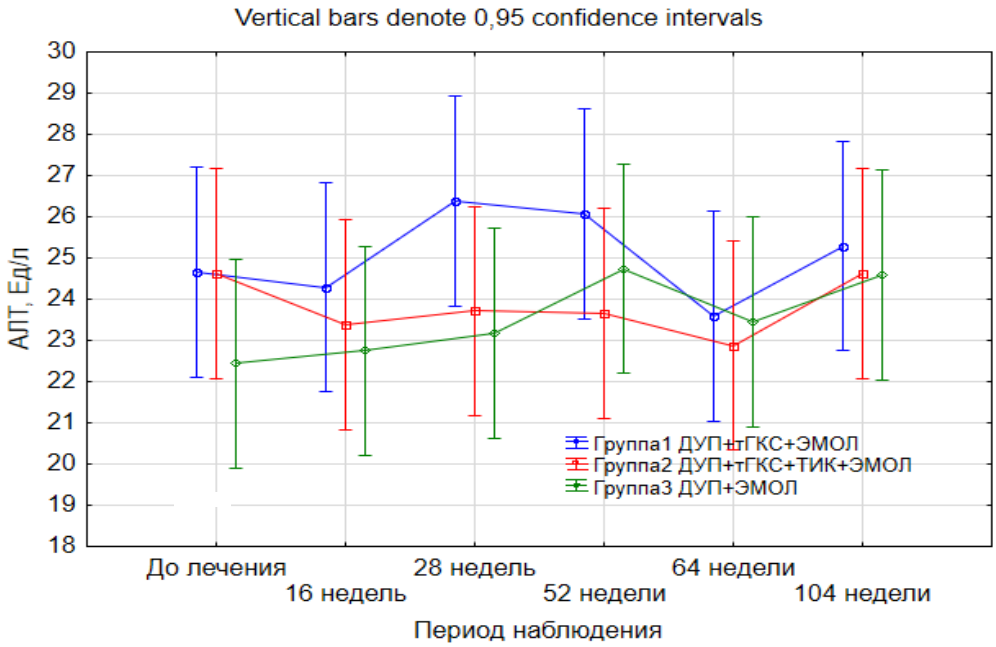


Рисунок 25 - Уровень АЛТ

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,36, p = 0,96.

Таблица 27

УровеньАЛТ

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	24,7	22,1	27,2
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	24,3	21,7	26,8
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	26,4	23,8	28,9
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	26,1	23,5	28,6
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	23,6	21,0	26,1
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	25,3	22,7	27,8
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	24,6	22,1	27,2
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	23,4	20,8	25,9
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	23,7	21,2	26,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	23,7	21,1	26,2
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	22,9	20,3	25,4
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	24,6	22,1	27,2
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	22,4	19,9	25,0
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	22,7	20,2	25,3
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	23,2	20,6	25,7
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	24,7	22,2	27,3
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	23,5	20,9	26,0
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	24,6	22,0	27,1

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,36, p = 0,96.

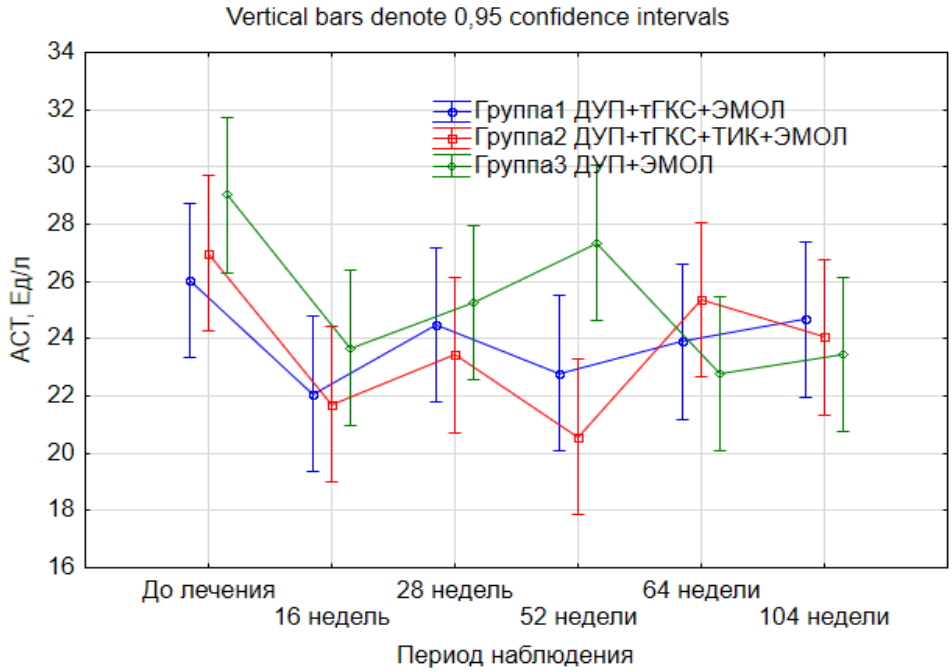


Рисунок 26 - Уровень АСТ

Примечание. Current effect: = 1,5, p = 0,14.

Таблица 28

Уровень АСТ

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	26,0	23,3	28,7
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	22,1	19,4	24,8
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	24,5	21,8	27,2
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	22,8	20,1	25,5
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	23,9	21,2	26,6
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	24,7	22,0	27,4
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	27,0	24,3	29,7
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	21,7	19,0	24,4
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	23,4	20,7	26,1
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	20,6	17,9	23,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	25,4	22,6	28,1
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	24,0	21,3	26,8
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	29,0	26,3	31,7
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	23,7	21,0	26,4
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	25,3	22,6	28,0
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	27,4	24,6	30,1
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	22,8	20,1	25,5
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	23,4	20,7	26,2

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 1,5; p = 0,14.

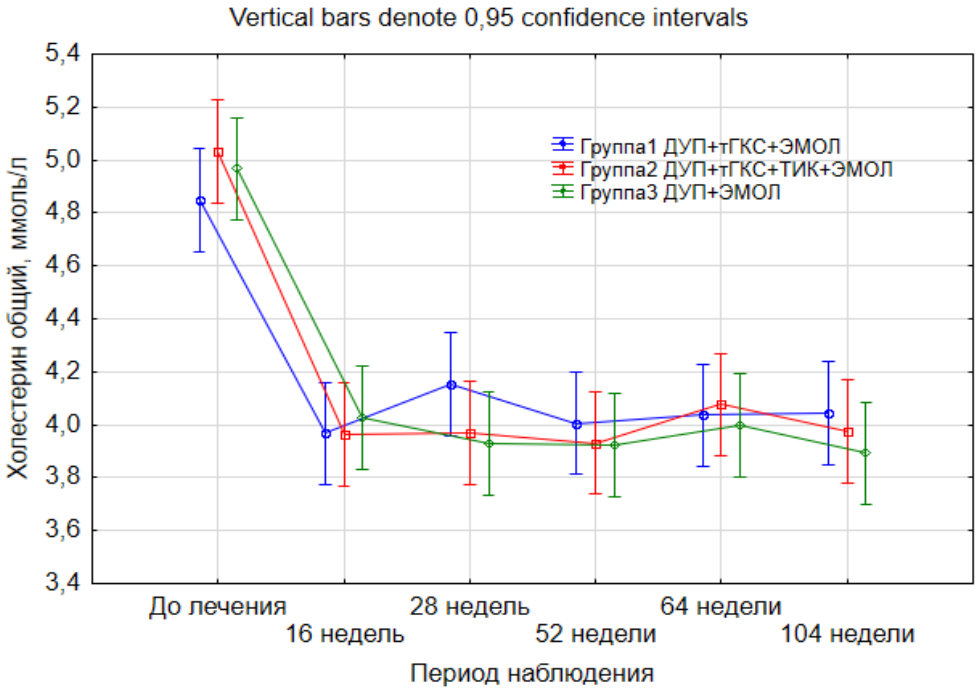


Рисунок 27 - Уровень общего холестерина

Примечание. Значимых различий нет.Current effect: = 0,60, p = 0,81.

Таблица 29

Уровень общего холестерина

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	4,85	4,65	5,04
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	3,97	3,77	4,16
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	4,15	3,96	4,35
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	4,01	3,81	4,20
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	4,04	3,84	4,23
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	4,04	3,85	4,24
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	5,03	4,84	5,23
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	3,96	3,77	4,16
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	3,97	3,77	4,16
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	3,93	3,74	4,12
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	4,08	3,88	4,27
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	3,98	3,78	4,17
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	4,97	4,77	5,16
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	4,03	3,83	4,22
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	3,93	3,74	4,12
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	3,92	3,73	4,12
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	4,00	3,81	4,19
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	3,89	3,70	4,09

Примечание. Значимых различий нет.Current effect: = 0,60, p = 0,81.

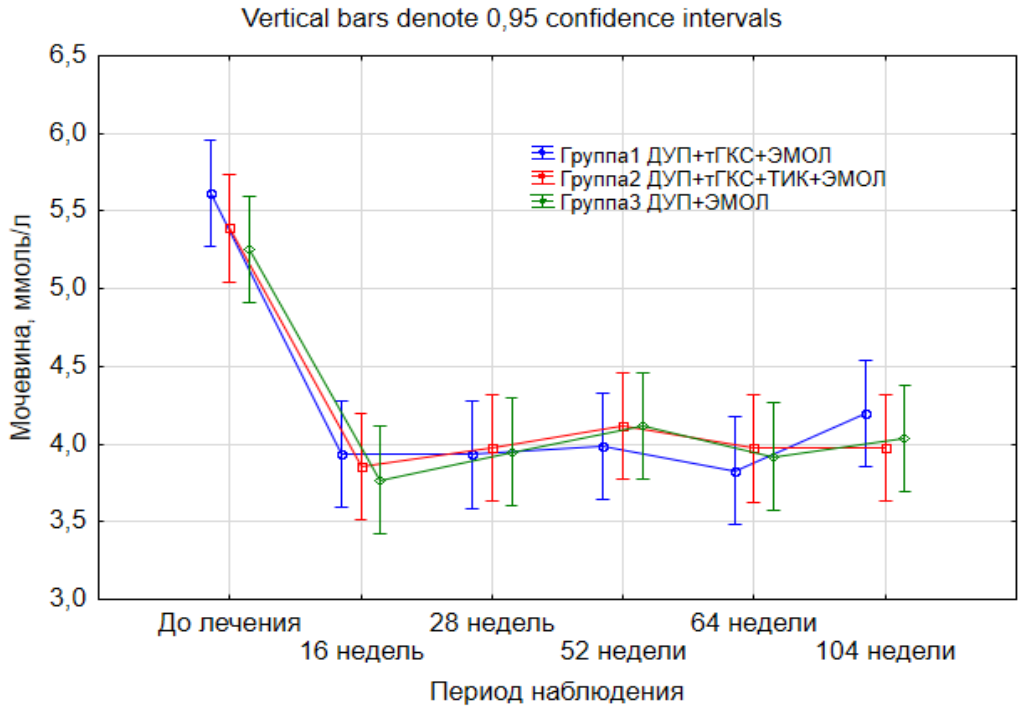


Рисунок 28 - Уровень мочевины

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,37, p = 0,98.

Таблица 30

Уровень мочевины

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	5,62	5,27	5,96
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	3,93	3,59	4,28
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	3,93	3,59	4,28
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	3,99	3,64	4,33
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	3,83	3,48	4,17
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	4,19	3,85	4,54
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	5,39	5,05	5,73
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	3,86	3,51	4,20
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	3,98	3,63	4,32
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	4,12	3,77	4,46
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	3,97	3,63	4,32
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	3,97	3,63	4,32
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	5,25	4,91	5,60
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	3,77	3,43	4,11
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	3,95	3,61	4,29
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	4,12	3,77	4,46
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	3,92	3,58	4,26
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	4,04	3,69	4,38

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,37, p = 0,98.

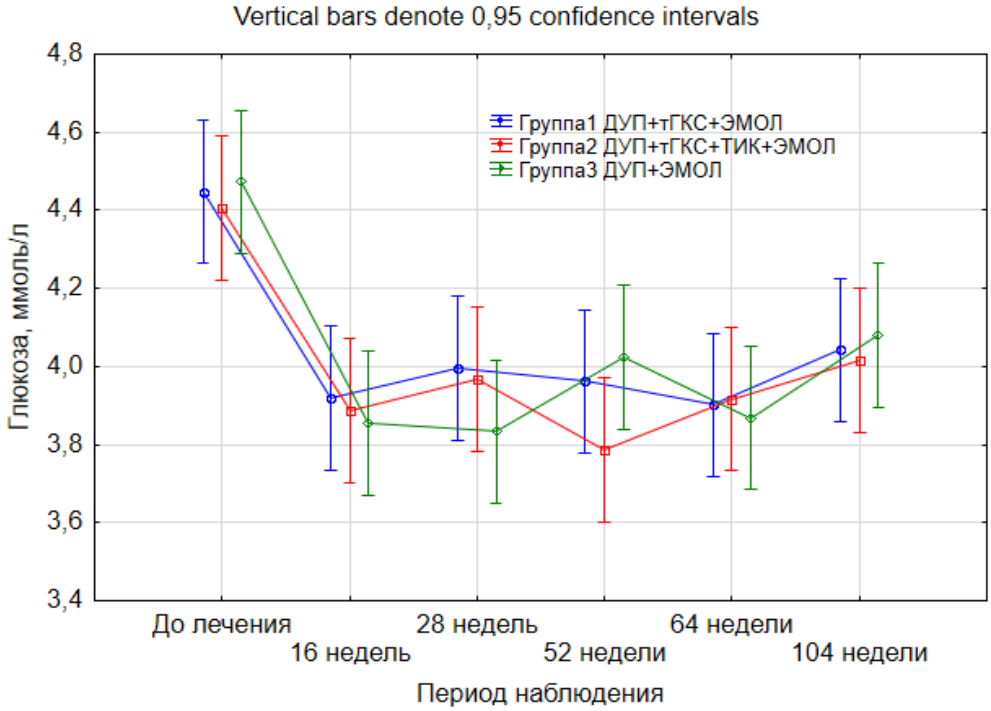


Рисунок 29 - Уровень глюкозы

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 0,52, p = 0,87.

Таблица 31

Уровень глюкозы

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	4,45	4,26	4,63
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	3,92	3,74	4,10
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	4,00	3,81	4,18
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	3,96	3,78	4,15
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	3,90	3,72	4,09
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	4,04	3,86	4,23
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	4,41	4,22	4,59
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	3,89	3,70	4,07
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	3,97	3,78	4,15
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	3,79	3,60	3,97
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	3,92	3,73	4,10
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	4,02	3,83	4,20
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	4,47	4,29	4,66
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	3,86	3,67	4,04
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	3,83	3,65	4,02
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	4,02	3,84	4,21
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	3,87	3,68	4,05
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	4,08	3,90	4,26

Примечание. Значимых различий нет.Current effect: = 0,52, p = 0,87.

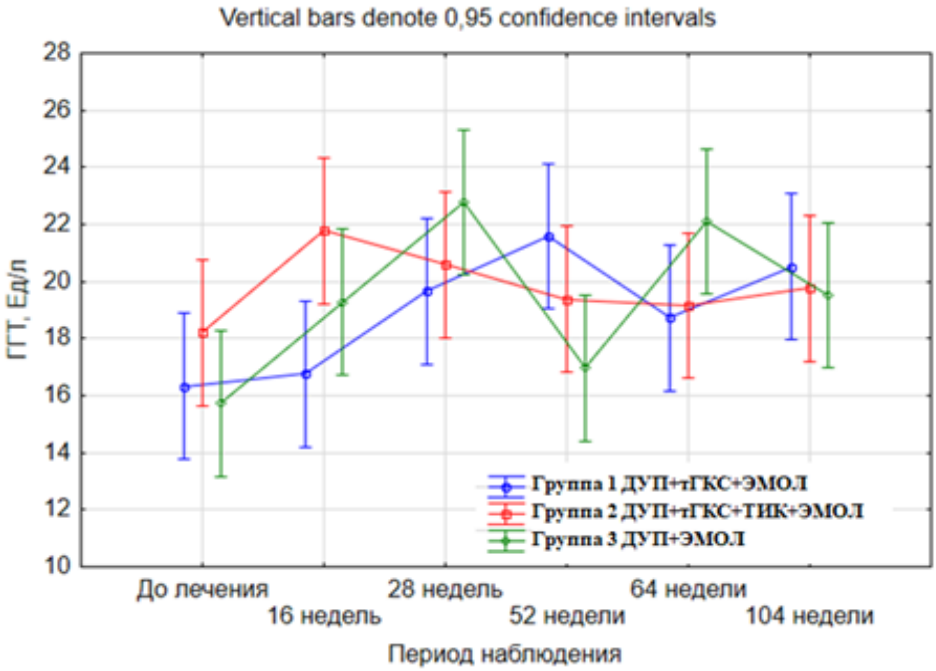


Рисунок 30 - Уровень ГГТ

Примечание. Значимых различий нет.Current effect: = 2,2, p = 0,06.

Таблица 32

УровеньГГТ

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	16,3	13,8	18,9
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	16,8	14,2	19,3
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	19,6	17,1	22,2
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	21,6	19,0	24,1
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	18,7	16,2	21,3
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	20,5	18,0	23,1
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	18,2	15,6	20,8
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	21,8	19,2	24,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	20,6	18,0	23,1
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	19,4	16,8	21,9
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	19,2	16,6	21,7
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	19,8	17,2	22,3
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	15,7	13,2	18,3
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	19,3	16,7	21,8
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	22,8	20,2	25,3
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	17,0	14,4	19,5
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	22,1	19,6	24,7
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	19,5	17,0	22,1

Примечание. Значимых различий нет.Current effect: = 2,2, p = 0,02.

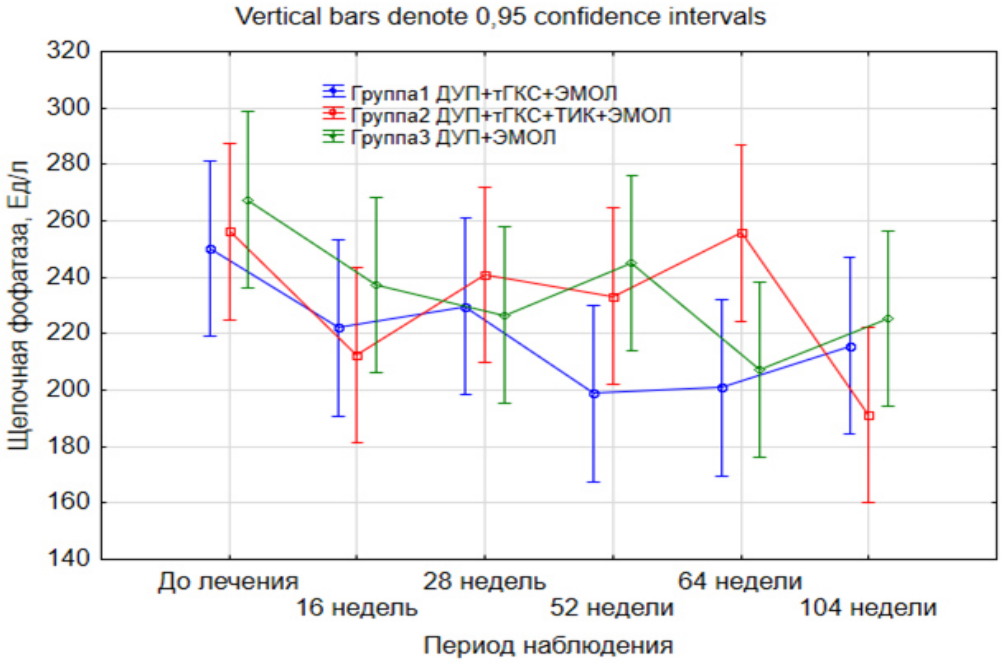


Рисунок 31 - Уровень ЩФ

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 1,3, p = 0,23.

Таблица 33

УровеньЩФ

Группа	Период наблюдения	Среднее значение	-95,00%	95,00%
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	До лечения	250,2	219,0	281,3
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	16 недель	222,0	190,9	253,1
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	28 недель	229,7	198,6	260,9
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	52 недели	198,8	167,6	229,9
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	64 недели	200,9	169,7	232,0
ДУП+тГКС+ЭМОЛ	104 недели	215,8	184,6	246,9
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	До лечения	256,2	225,0	287,3
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	16 недель	212,5	181,3	243,6
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	28 недель	241,0	209,8	272,1
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	52 недели	233,3	202,2	264,4
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	64 недели	255,7	224,5	286,8
ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	104 недели	191,3	160,2	222,4
ДУП+ЭМОЛ	До лечения	267,5	236,3	298,6
ДУП+ЭМОЛ	16 недель	237,2	206,1	268,3
ДУП+ЭМОЛ	28 недель	226,6	195,5	257,7
ДУП+ЭМОЛ	52 недели	244,9	213,7	276,0
ДУП+ЭМОЛ	64 недели	207,4	176,2	238,5
ДУП+ЭМОЛ	104 недели	225,4	194,3	256,5

Примечание. Значимых различий нет. Current effect: = 1,3, p = 0,23.

На рисунках 29–31 представлены изменения уровней глюкозы, ГГТ и ЩФ в трёх группах одновременно. Статистический анализ по критерию Фишера (F) не выявил достоверных различий между показателями во всех группах на разных этапах наблюдения (от начала до окончания лечения) ($p \geq 0,05$). Это свидетельствует о том, что используемые препараты не оказывают отрицательного влияния на биохимические показатели крови.

Таким образом, как следует из приведенных рисунков и таблиц, 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 (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза), что позволяет рекомендовать использование наружных и системных методов биологического лечения, как безопасного и эффективного метода терапииу детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита 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.

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

На рисунке 32 и в таблице 34 представлена устойчивая, статистически значимая ($p < 0,05$) динамика уровня общего IgEот начала первичного наблюдения до его завершения на 104 недели у пациентов, проходивших лечение по программе ДУП+тГКС+ЭМОЛ. В 1 группе наблюдалось устойчивое,

статистически значимое (p<0,05) снижение уровня IgE от начала лечения до 104 недели наблюдения.

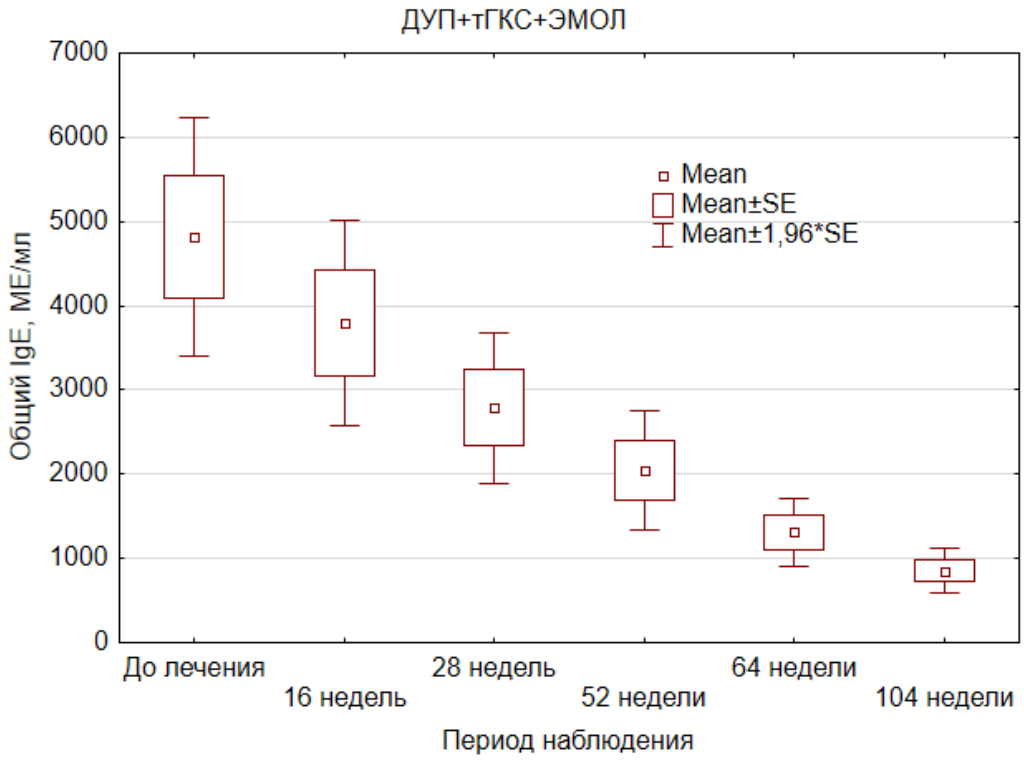


Рисунок 32 - Динамика IgE у пациентов 1 группы (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)

Примечание. Значимое снижение показателей (p<0,05).

Таблица 34

Динамика IgE у пациентов 1 группы (ДУП+тГКС+ЭМОЛ)

Период наблюдения	Среднее значение, M	Стандартная ошибка, m	Минимум значен	Максим значен	Нижн кварт, Q25	Медиана, Me	Верхн кварт, Q75
До лечения	4824	724	1100	19100	1900	3000	5300
16 недель	3793	625	600	16000	1325	2255	4350
28 недель	2788	456	320	11200	990	1700	3150
52 недели	2042	359	115	9600	760	1150	2375
64 недели	1310	208	75	5600	395	905	1815
104 недели	855	131	25	3120	215	690	1310

Примечание. Различия показателей внутри 1й группы достоверны, (p<0,05).

Во второй группе, на рисунке 33 и в таблице 35 представлена устойчивая, статистически значимая (p<0,05) динамика уровня общего IgE от начала первичного наблюдения до его завершения на 104 недели у пациентов,

проходивших лечение по программе (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ). Во 2й группе наблюдалось устойчивое, статистически значимое (p<0,05) снижение уровня IgE от начала лечения до 104 недели наблюдения.

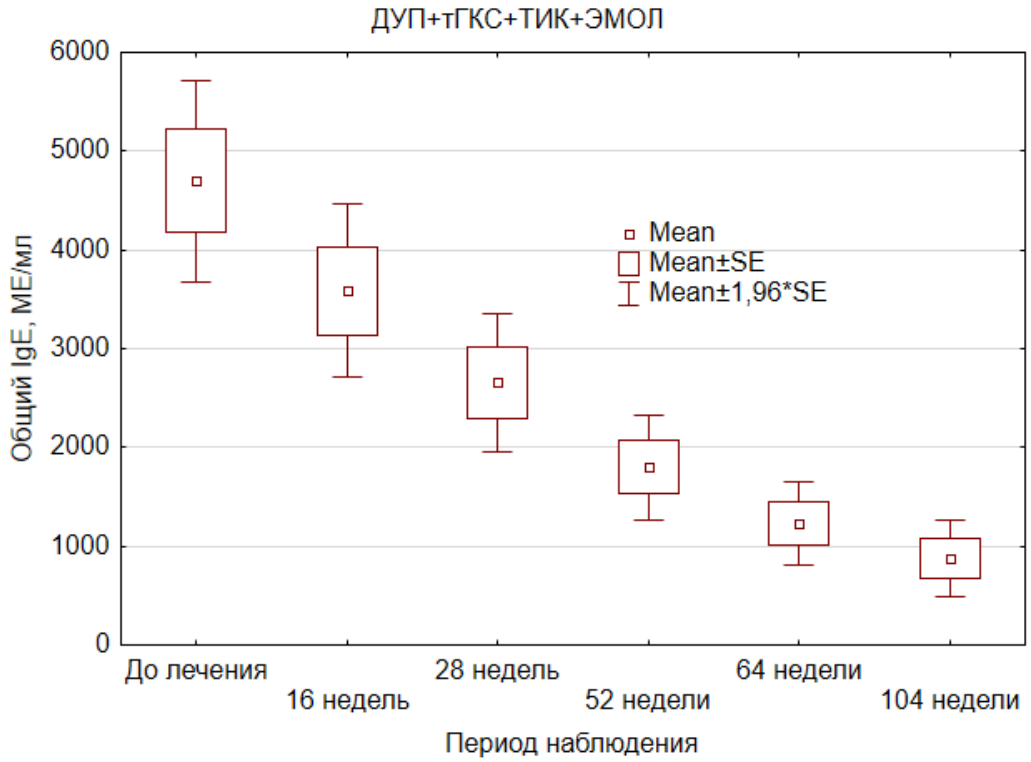


Рисунок 33 - Динамика IgE у пациентов 2 группы (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)

Примечание. Различия показателей внутри 2 группы достоверны, (p<0,05).

Таблица 35

Динамика IgE у пациентов 2 группы (ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ)

Период наблюдения	Среднее значение, M	Стандартная ошибка, m	Минимальное значение	Максимальное значение	Нижний кварт, Q25	Медиана, Me	Верхний кварт, Q75
До лечения	4701	520	1400	19100	2750	3600	6200
16 недель	3587	448	1020	16500	1900	2800	4450
28 недель	2658	359	600	13200	1250	2100	3200
52 недели	1800	270	300	10100	755	1560	2080
64 недели	1233	218	120	8420	330	1060	1675
104 недели	877	202	45	6690	115	695	1100

Примечание. Различия показателей внутри 2й группы достоверны, (p<0,05).

В третьей группе, на рисунке 34 и в таблице 36 представлена устойчивая, статистически значимая (p<0,05) динамика уровня общего IgE пациентов,

проходивших лечение по программе (ДУП+ЭМОЛ). В 3й группе наблюдалось устойчивое, статистически значимое (p<0,05) снижение уровня IgE от начала лечения до 104 недели наблюдения.

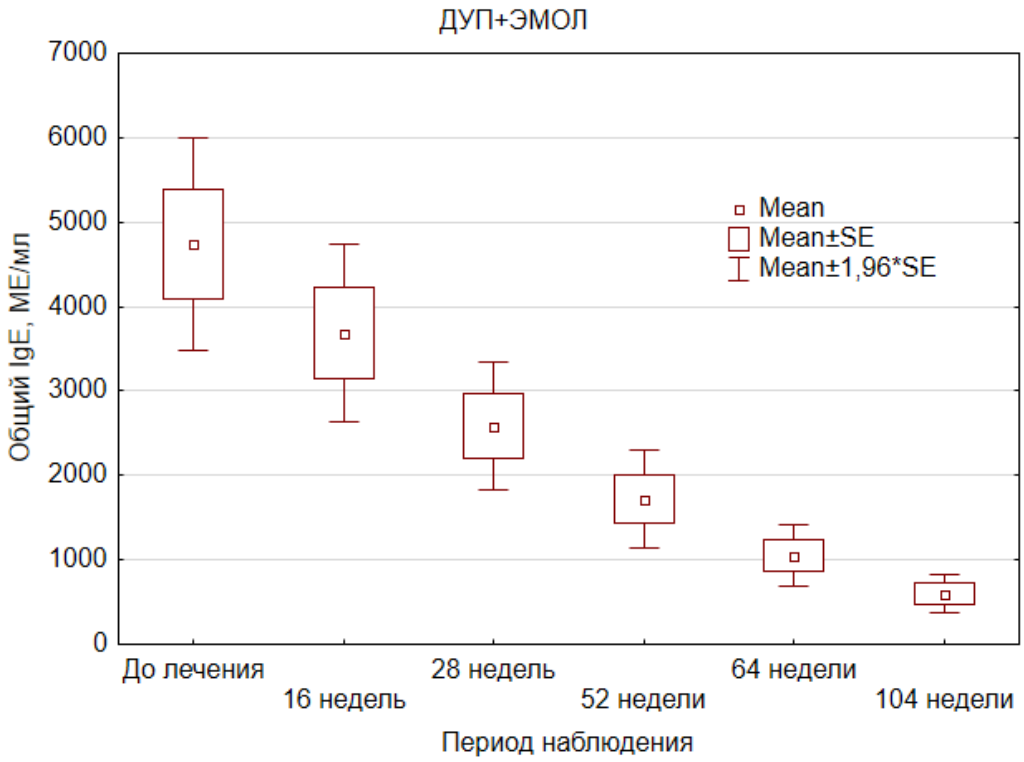


Рисунок 34 - Динамика IgE у пациентов 3 группы (ДУП+ЭМОЛ)

Примечание. Различия показателей внутри 2й группы достоверны, (p<0,05).

Таблица 36

Динамика IgE у пациентов 3 группы (ДУП+ЭМОЛ)

Период наблюдения	Среднее значение M	Стандартная ошибка m	Минимум значен	Максимум значен	Нижн кварт Q25	Медиана	Верхн кварт Q75
До лечения	4736	642	650	18600	2015	3080	6750
16 недель	3687	533	350	15300	1355	2400	5640
28 недель	2586	390	210	10030	965	1600	3850
52 недели	1721	292	100	7300	445	900	2400
64 недели	1048	186	30	4300	220	450	1800
104 недели	600	119	0	3100	88	125	1000

Примечание. Различия показателей внутри 3й группы достоверны, (p<0,05).

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.

Однородность снижения IgE в группах продемонстрировано на рисунках 32, 33, 34. Числовые значения динамики указаны в таблицах 34, 35, 36.

Наглядное сравнение динамики IgE в группах с различным характером лечебной программы (ДУП+тГКС+ЭМОЛ; ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ; ДУП+ЭМОЛ) представлено на рисунке 35.

Числовые значения показателей приводятся, соответственно в таблице 37.

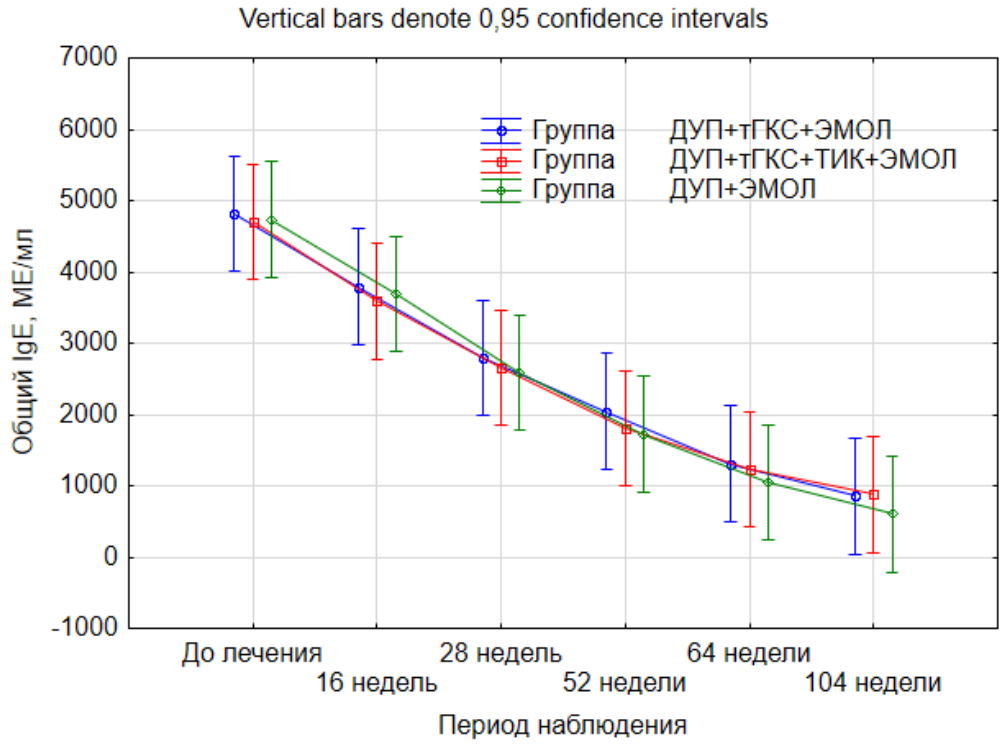


Рисунок 35 - Сравнительная динамика IgE в группах различных лечебных программ

Примечание. Отсутствие статистически значимой связи ($p\geq0,05$).

Все три способа лечения (Дупилумаб + топический кортикостероид (метилпреднизолона ацепонат) + эмоленты; Дупилумаб + топический кортикостероид (метилпреднизолона ацепонат) + ингибитор кальциневрина

(пимекролимус) + эмоленты; Дупилумаб + эмоленты) показали 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 ($p>0,05$).

Таблица 37

Сравнительная динамика IgE в группах различных лечебных программ

Период наблюдения	Группа	Среднее значение, M	Станд.ошибка, m	-95,00%	95,00%
До лечения	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	4823,5	412,1	4014,5	5632,5
До лечения	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	4700,5	412,1	3891,5	5509,5
До лечения	ДУП+ЭМОЛ	4736,0	412,1	3927,0	5545,0
16 недель	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	3792,5	412,1	2983,5	4601,5
16 недель	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	3587,3	412,1	2778,2	4396,3
16 недель	ДУП+ЭМОЛ	3687,0	412,1	2878,0	4496,0
28 недель	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	2787,5	412,1	1978,5	3596,5
28 недель	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	2658,0	412,1	1849,0	3467,0
28 недель	ДУП+ЭМОЛ	2585,5	412,1	1776,5	3394,5
52 недели	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	2042,5	412,1	1233,4	2851,5
52 недели	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	1799,5	412,1	990,5	2608,5
52 недели	ДУП+ЭМОЛ	1720,8	412,1	911,7	2529,8
64 недели	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	1310,5	412,1	501,4	2119,5
64 недели	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	1232,5	412,1	423,5	2041,6
64 недели	ДУП+ЭМОЛ	1047,8	412,1	238,7	1856,8
104 недели	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	855,4	412,1	46,4	1664,4
104 недели	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	876,9	412,1	67,9	1686,0
104 недели	ДУП+ЭМОЛ	600,0	412,1	-209,0	1409,1

Примечание. Отсутствие статистически значимой связи ($p>0,05$) между группами с различными лечебными программами.

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

Научные результаты этого раздела отражены в статьях «Оценка индексов степени тяжести атопического дерматита у пациентов, получавших терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 (дупилумаб) в сочетании с наружними методами лечения» и «Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания» [47, 48].

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. Итоговые результаты были сведены в таблицы и рисунки, в которых представлены средние арифметические значения показателей и их стандартные значения. Для оценки значимости различия показателей в различные сроки наблюдения использовалось графическое представление средних арифметических значений с 95% доверительными интервалами. При этом руководствовались следующим правилом: если доверительные интервалы перекрывались больше, чем на одну треть – различия признавались статистически не значимыми ($p>0,05$). Если доверительные интервалы перекрывались меньше чем на одну треть или не перекрывались вовсе – различия признавались статистически значимыми ($p<0,05$).

3.3.1. Динамика дерматологических индексов в группе 1

Пациенты получали в качестве первой линии терапии Дупилумаб, а в качестве поддерживающей терапии топический ГКС (метилпреднизолона ацепонат) и эмоленты в свободном режиме. Динамика индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) (табл. 38 и рис. 36) 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 стати-

стически 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; ($p\geq0,05$).

Таблица 38

Динамика комплексных показателей тяжести заболевания по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения (M±m)

Показатели	До лечения	Недели после лечения				
		16	28	52	64	104
EASI	28,8±3,3	14,2±1,7	7,6±0,7	5,8±0,3	4,9±0,2	4,8±0,1
SCORAD	46,0±3,6	22,5±1,7	17,0±1,2	17,6±1,0	15,6±0,9	14,0±0,7
DLQI	16,4±1,2	8,1±0,6	4,0±0,3	4,0±0,4	3,7±0,2	3,7±0,2
IGA	3,4±0,08	1,6±0,09	1,5±0,09	1,9±0,11	1,8±0,10	1,8±0,11
POEM	15,6±0,9	7,5±0,5	3,6±0,2	4,3±0,2	4,2±0,2	4,3±0,2
ЧРШ	7,2±0,29	3,5±0,16	2,1±0,11	2,9±0,12	2,8±0,12	2,7±0,14

*Примечание***.** Достоверность различий до и после лечения, ($p<0,05$).

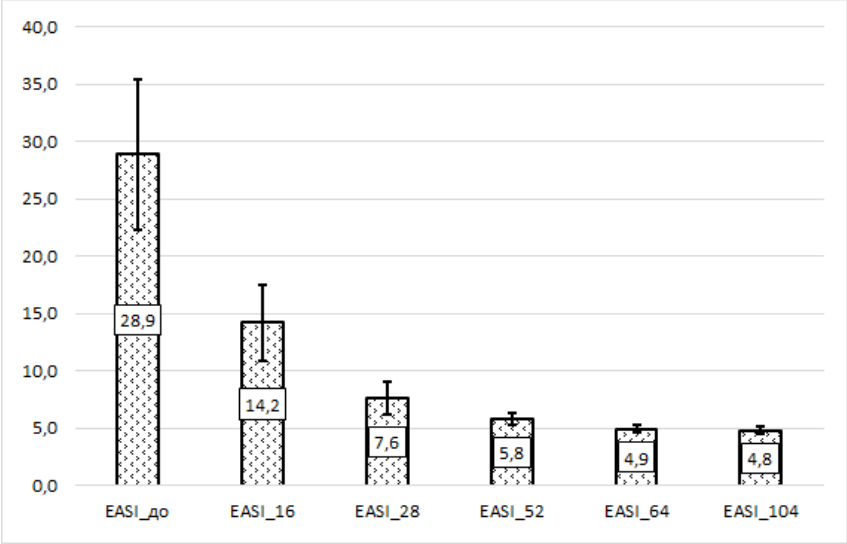


Рисунок 36 - Динамика индекса распространенности и тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, $p<0,05$.

Несколько другую динамику продемонстрировал индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD) (табл. 38, рис. 37). 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 динамика несколько замедлилась, составив 17,0±1,2, но сохранив ста-

тистическую 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.

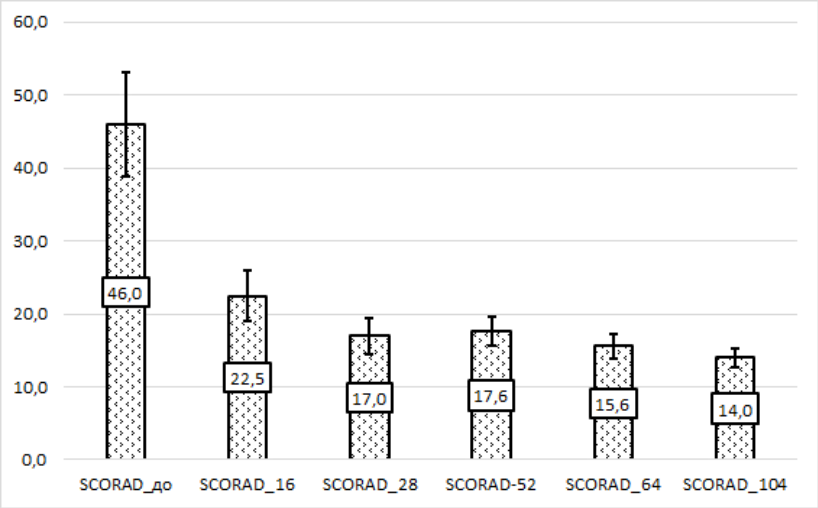


Рисунок 37 - Динамика индекса оценки степени тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Динамика оценки общей степени тяжести, приведенная в таблице 38 и на рисунке 37, 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) (табл. 38, рис. 38) практически повторилась по сравнению с индексом оценки степени тяжести экземы. Препарат 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±0,3и

оставаясь практически на этом уровне (3,7±0,2) до завершения срока катамнестического наблюдения.

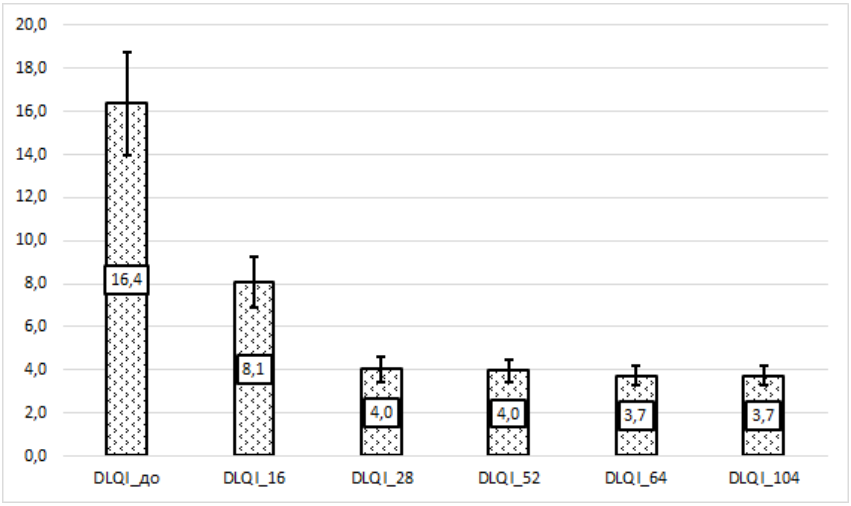


Рисунок 38 - Динамика дерматологического индекса качества жизни

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Результаты оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику IGA приведены в таблице 38 и на рисунке 39. Из этих данных следует, что оценка снижается 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 оценка приняла стационарный характер, и ее значение оказалось близким к 1,8±0,11.

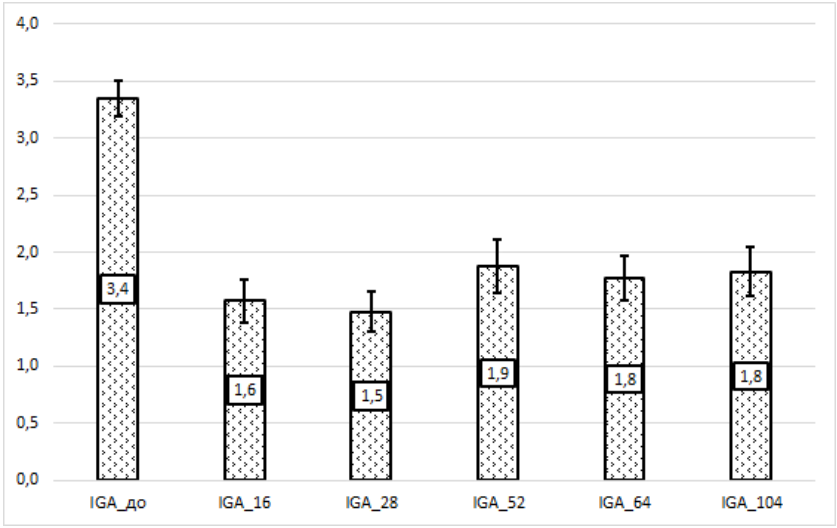


Рисунок 39 - Динамика оценки общей степени тяжести атопического дерматита

Примечание. Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Результаты оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM приведены в таблице 38 и на рисунке 40. Анализ полученных данных показывает, что уже к 16-й неделе наблюдается значительное снижение оценочного показателя более чем в два раза. Эта тенденция сохраняется и к 28-й неделе, когда происходит дополнительное существенное уменьшение 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.

Столь стремительное и устойчивое снижение свидетельствует о высокой эффективности применяемой методики и подтверждает статистическую значимость полученных результатов. В дальнейшем оценка приняла стационарный характер, и ее значение оказалось близким к 4,2.

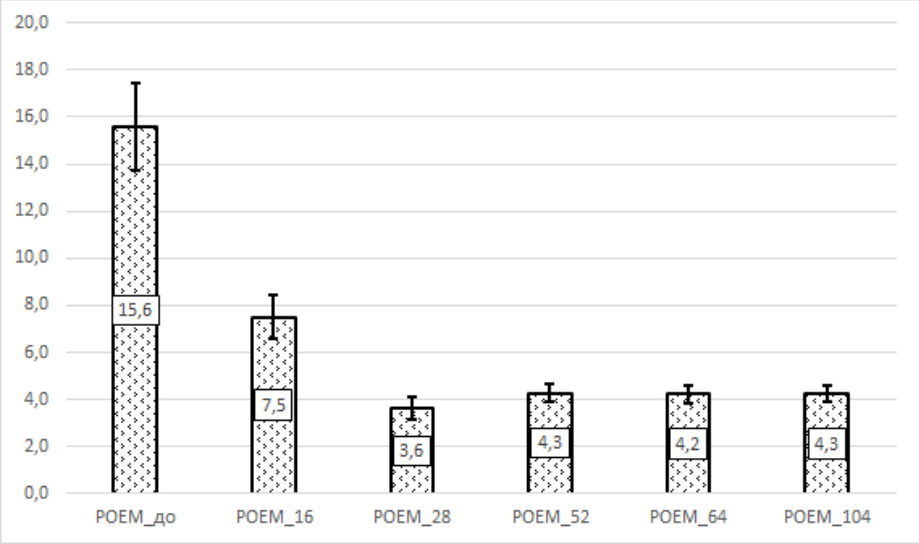


Рисунок 40 - Динамика оценки симптомов АД по опроснику POEM

Примечание. Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, $p<0,05$.

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) (рис. 41). К 52 неделе показатель значимо увеличился и в дальнейшем оставался на стационарном уровне от 2,9 до 2,7.

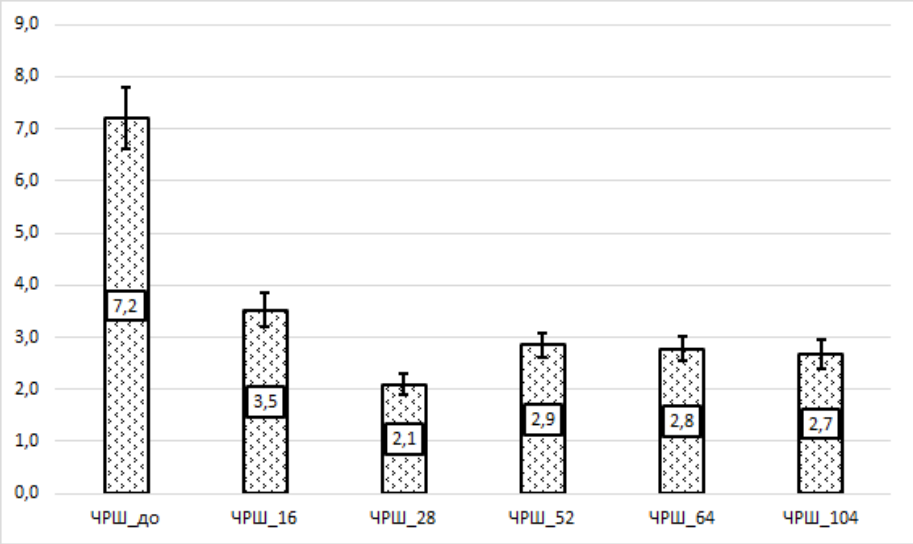


Рисунок 41 - Динамика оценки интенсивности зуда по числовой рейтинговой шкале ЧРШ

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, $p<0,05$.

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, IGAи 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 н одном уровне ($p>0,05$) до завершения периода наблюдения.

3.3.2. Динамика дерматологических индексов в группе 2

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

Динамика комплексных показателей тяжести симптомов и общей характеристика заболевания атопическим дерматитом приведена в таблице 39. Детальная и наглядная характеристика по каждому из приведенных в таблице показателей продемонстрирована на рисунках 42–47.

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) (табл. 39 и рис. 42) 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.

Таблица 39

Динамика комплексных показателей тяжести заболевания по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения (M±m)

Показатели	До лечения	Недели после лечения				
		16	28	52	64	104
EASI	29,2±3,0	13,3±1,4	6,8±0,8	3,4±0,3	2,6±0,2	2,3±0,2
SCORAD	48,1±3,3	22,8±1,7	14,4±0,8	11,0±0,5	9,6±0,2	9,4±0,2
DLQI	19,1±1,1	9,3±0,6	4,6±0,3	2,5±0,1	1,9±0,1	1,8±0,1
IGA	3,5±0,08	1,9±0,08	1,4±0,08	1,2±0,08	1,2±0,07	1,1±0,10
POEM	16,7±0,9	8,2±0,5	4,0±0,2	2,2±0,1	1,9±1,2	1,9±0,1
ЧРШ	6,3±0,29	3,1±0,16	1,8±0,11	1,2±0,12	1,5±0,12	1,5±0,14

Примечание. Достоверность различий до и после лечения, ($p<0,05$).

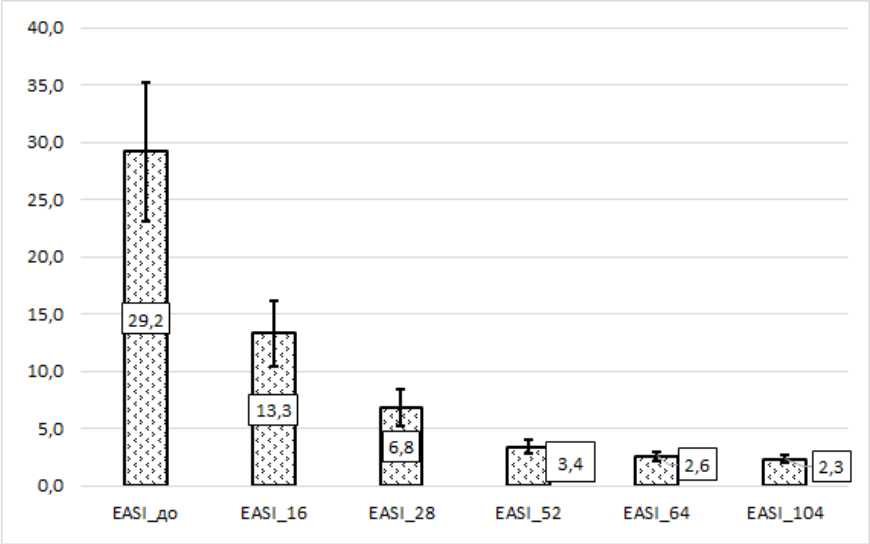


Рисунок 42 - Динамика индекса распространенности и тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD) (табл. 39, рис. 43) 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) (табл. 39, рис. 44) практически повторилась по сравнению с индексом оценки степени тяжести экземы. Препарат продемонстрировал 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 терапии. Статистическая значимость полученных результатов (p<0,001) указывает на достоверность достигнутых изменений. В последующем он продолжил снижение, достигнув значения 4,6±0,3к 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.

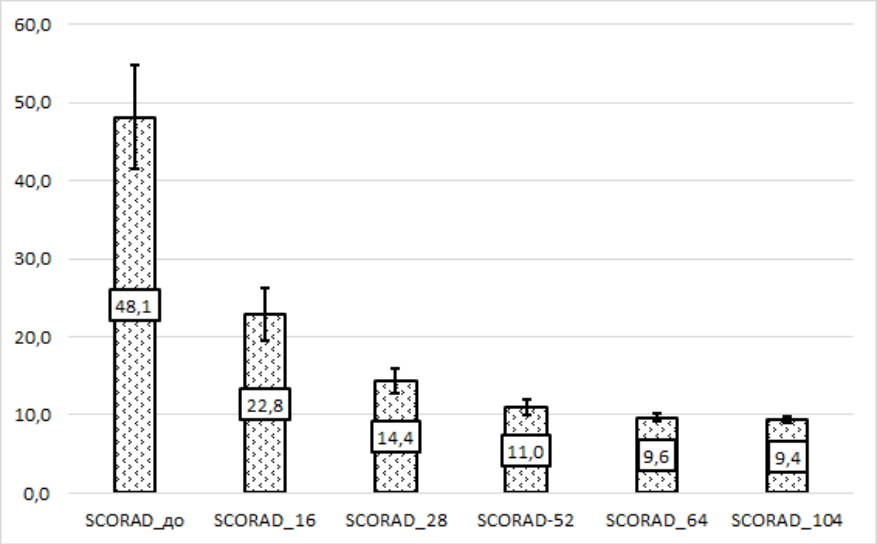


Рисунок 43 - Динамика индекса оценки степени тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

Примечание. Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

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.

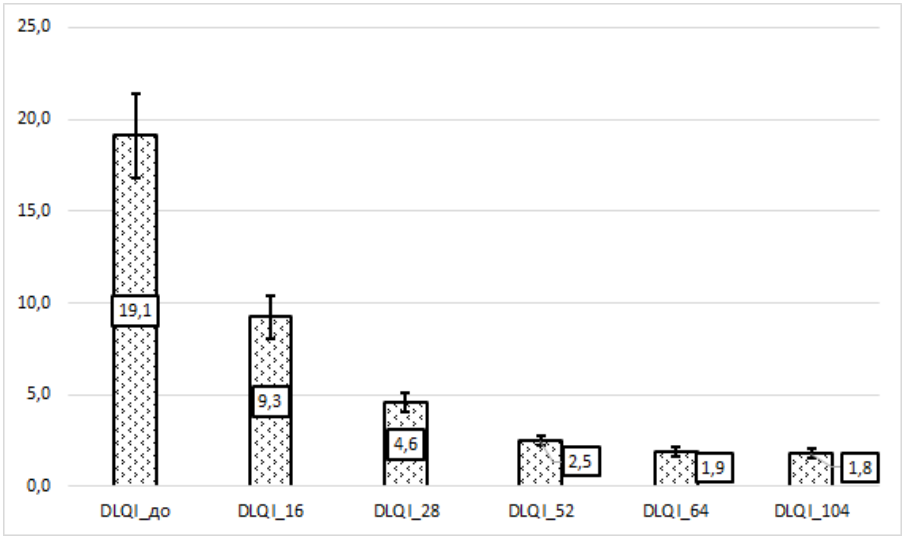


Рисунок 44 - Динамика дерматологического индекса качества жизни DLQI

Примечание. Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Оценка общей степени тяжести (IGA), приведенная в таблице 39 и на рисунке 45, 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).

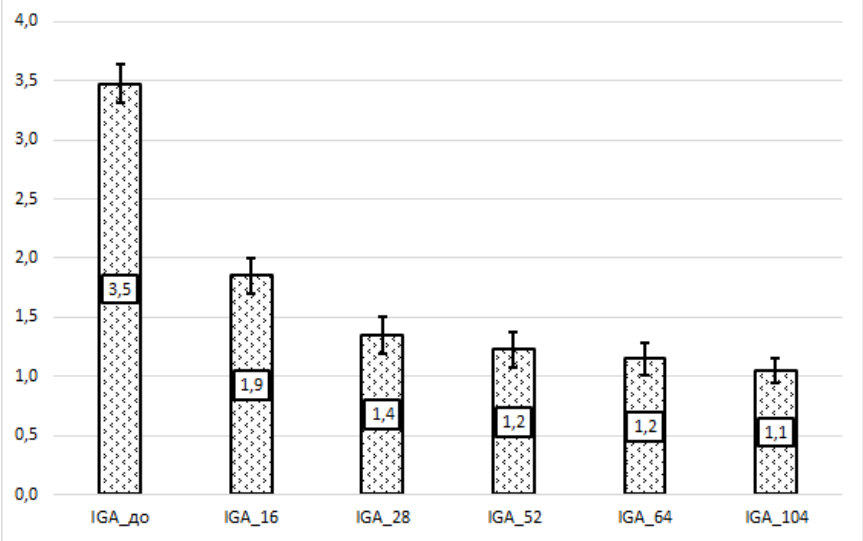


Рисунок 45 - Динамика оценки общей степени тяжести атопического дерматита

Примечание. Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Из результатов оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM, приведенных в таблице 39 и на рисунке 46, 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 оказа-лось в интервале 2,2±0,1 до 1,9±0,1.

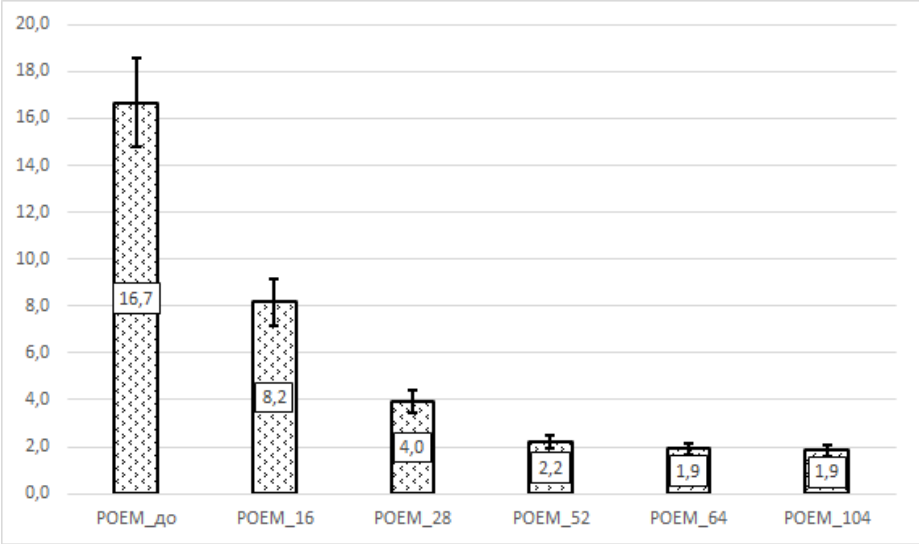


Рисунок 46 - Динамика оценки симптомов АД по опроснику POEM

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

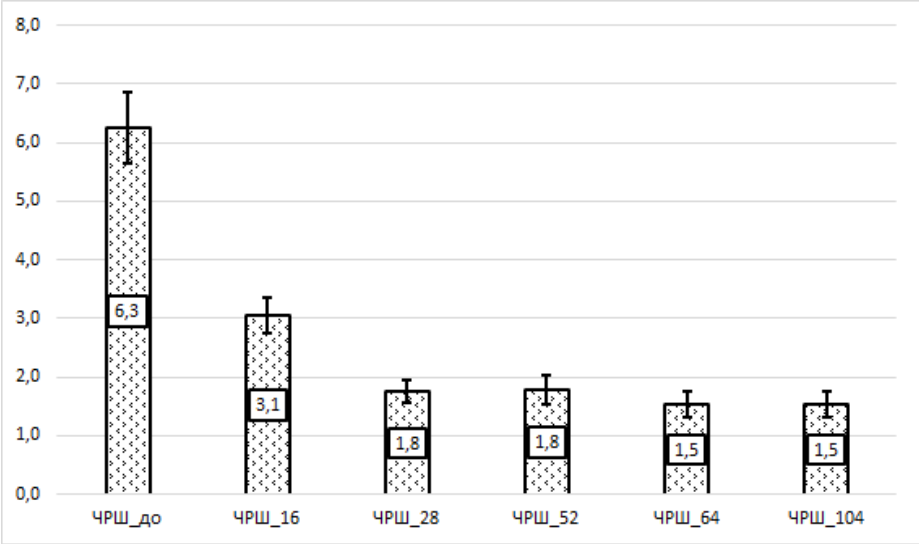


Рисунок 47 - Динамика оценки интенсивности зуда по числовой рейтинговой шкале ЧРШ

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

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) (рис. 47).

В дальнейшем и до конца наблюдения значение показателя не превышало уровня 1,5±0,1

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, топическим глюкокортикостероидом (метилпреднизолона ацепонат) (тГКС) и топическим ингибитором кальциневрина (пимекролимус) (ТИК) уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель, катамнестического наблюдения.

3.3.3. Динамика дерматологических индексов в группе 3

Пациенты получали в качестве первой линии терапии Дупилумаб, а в качестве поддерживающей терапии эмоленты.

Динамика комплексных показателей тяжести симптомов и общей характеристики заболевания атопическим дерматитом в группе больных детей, для лечения которых использовались Дупилумаб и эмоленты приведена в таблице 40. Детальная и наглядная характеристика по каждому из приведенных в таблице показателей продемонстрирована на рисунках 48–53.

Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) (табл. 40 и рис. 48) 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 ($p>0,05$).

Таблица 40

Динамика комплексных показателей тяжести заболевания по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения (M±m) в группе 3

Показатели	До лечения	Недели после лечения				
		16	28	52	64	104
EASI	24,1±2,7	12,7±1,4	6,8±0,7	5,1±0,2	4,8±0,1	4,9±0,1
SCORAD	43,6±3,0	30,8±2,1	25,9±1,7	21,3±1,3	18,2±0,9	16,5±0,7
DLQI	14,9±1,2	9,6±0,9	6,6±0,6	5,6±0,3	5,4±0,2	5,4±0,2
IGA	3,38±0,08	2,40±0,08	2,25±0,09	1,88±0,09	1,90±0,05	2,05±0,03
POEM	15,7±0,9	9,2±0,6	6,0±0,3	5,9±0,2	5,8±0,2	5,9±0,2
ЧРШ	6,4±0,25	3,9±0,21	2,8±0,15	3,4±0,12	3,4±0,12	3,4±0,12

Примечание. Достоверность различий до и после лечения, (p<0,05).

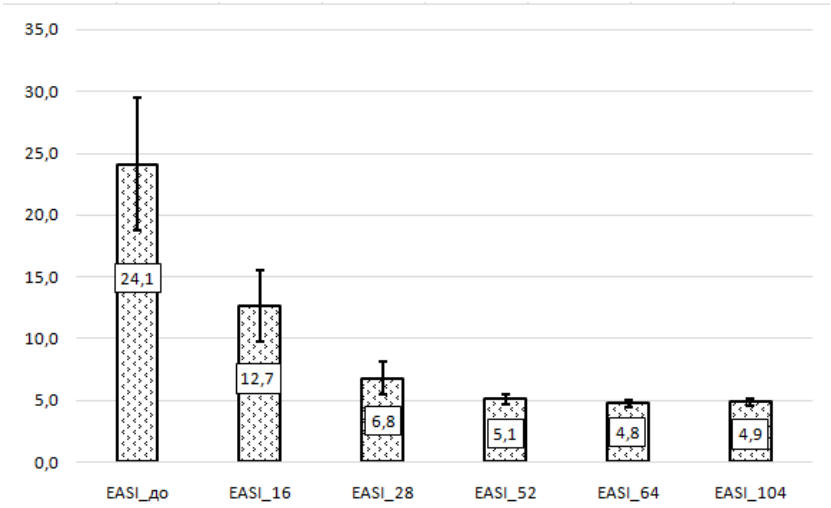


Рисунок 48 - Динамика индекса распространенности и тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Индекс оценки степени тяжести экземы (SCORAD) (табл. 40, рис. 49) 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.

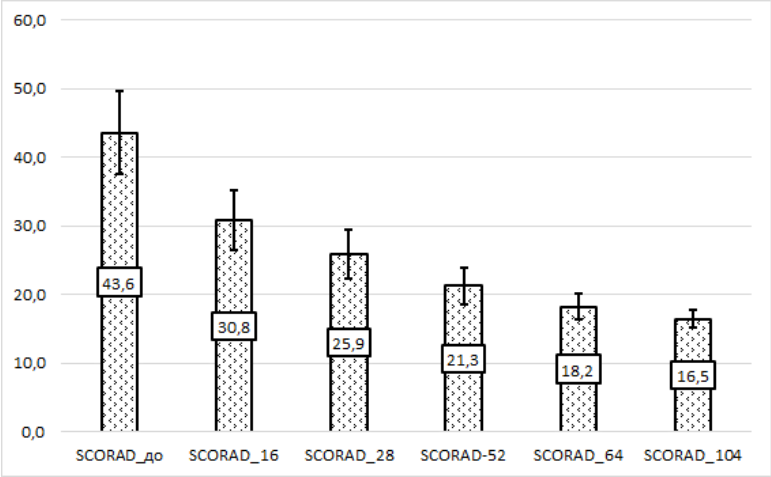


Рисунок 49 - Динамика индекса оценки степени тяжести экземы по данным 2-х летнего катамнестического наблюдения

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) (табл. 40, рис. 50) 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.

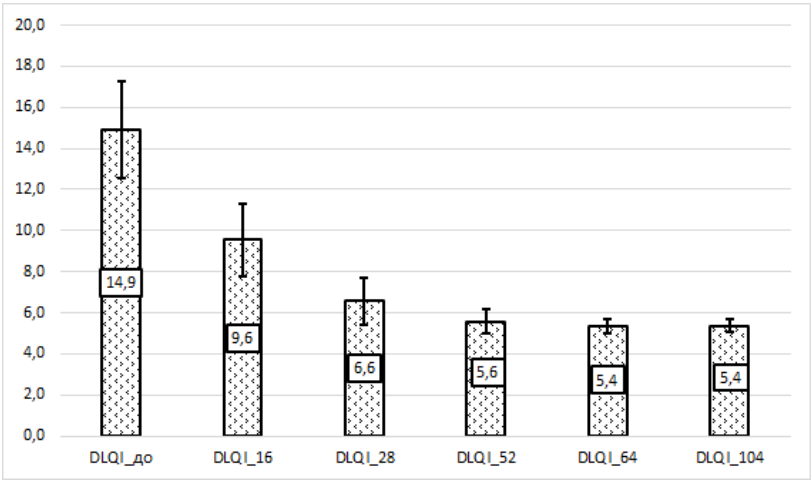


Рисунок 50 - Динамика дерматологического индекса качества жизни DLQI

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Оценка общей степени тяжести (IGA), приведенная в таблице 40 и на рисунке 51, 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.

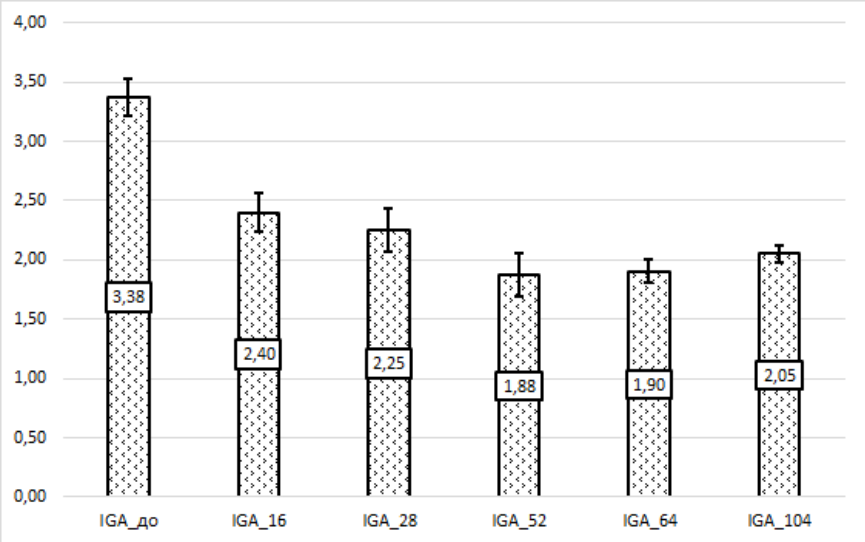


Рисунок 51 - Динамика оценки общей степени тяжести атопического дерматита

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

Из результатов оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM, приведенных в таблице 40 и на рисунке 52, следует, что оценка существенно (p<0,001) снизилась к 16 неделе, а за тем 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.

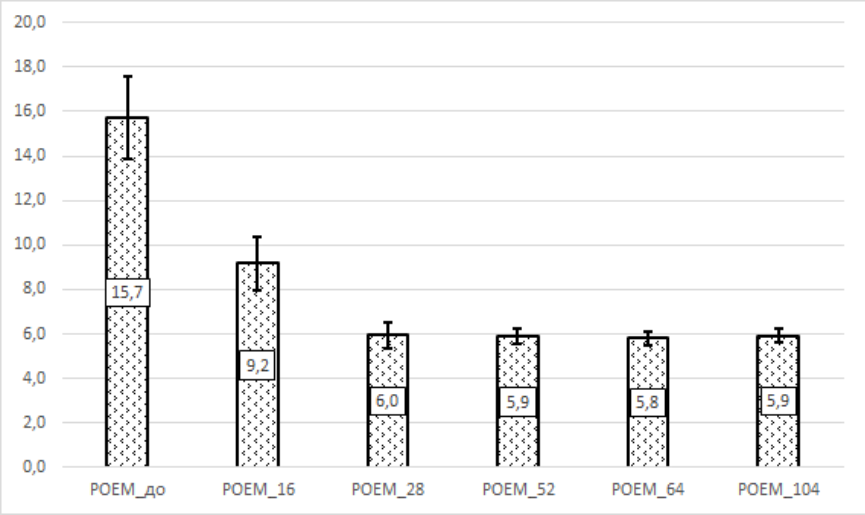


Рисунок 52 - Динамика оценки симптомов АД по опроснику POEM

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

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) (рис. 53). К 52 неделе произошло существенное повышение шкалы до 3,4±0,1, которое, в последующем, не изменялось до завершения срока наблюдения (p>0,05).

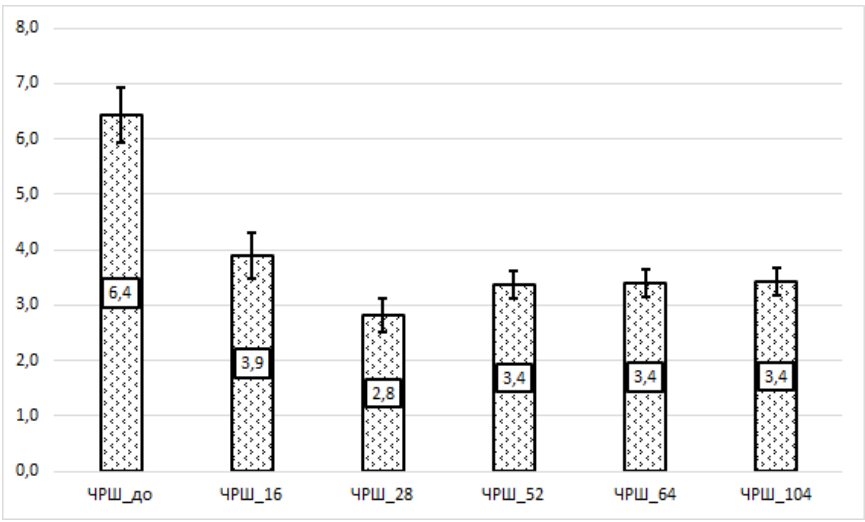


Рисунок 53 - Динамика оценки интенсивности зуда по ЧРШ

*Примечание***.** Среднее арифметическое значение и 95% доверительный интервал, p<0,05.

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 (которое дети получали в качестве первой линии терапии Дупилумаб, а в качестве поддерживающей терапии эмоленты), достигались уже к 16 неделе наблюдения. А с 28 недели обеспечивалась стабилизация состояния на весь последующий период, до 104 недели катамнестического наблюдения.

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

Решению одной из задач исследования, а именно сравнительной оценке эффективности лечебных программ, используемых для лечения АД, посвящен настоящий раздел. Распределение оцениваемых показателей оказалось нормальным или близким к нормальному. Это позволило нам применить комплексный подход к оценке статистической значимости различий между средними значениями.

Для повышения точности анализа мы использовали: 95% доверительный интервал, который обеспечивает надёжность статистических выводов; более мощный параметрический критерий t-критерий Стьюдента.

Такой подход позволил получить более достоверные результаты и с высокой точностью определить статистическую значимость различий между исследуемыми группами. Применение t-критерия Стьюдента обеспечило максимальную мощность статистического теста для оценки полученных данных. Результаты анализа приведены в форме таблиц и рисунков.

Из таблицы 41 и рисунка 54 следует, 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.

Таблица 41

Сравнительная характеристика динамики индекса распространения и тяжести экземы (EASI) в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС +ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ ТИК+ ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
EASI_до	28,9±3,3	29,2±3,0	24,1±2,7	>0,05	>0,05	>0,05
EASI_16	14,2±1,7	13,3±1,4	12,7±1,4	>0,05	>0,05	>0,05
EASI_28	7,6±0,7	6,8±0,8	6,8±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
EASI_52	5,8±0,3	3,4±0,3	5,1±0,2	<0,001	<0,01	<0,05
EASI_64	4,9±0,2	2,6±0,2	4,8±0,1	<0,001	<0,001	>0,05
EASI_104	4,8±0,1	2,3±0,2	4,9±0,1	<0,001	<0,001	>0,05

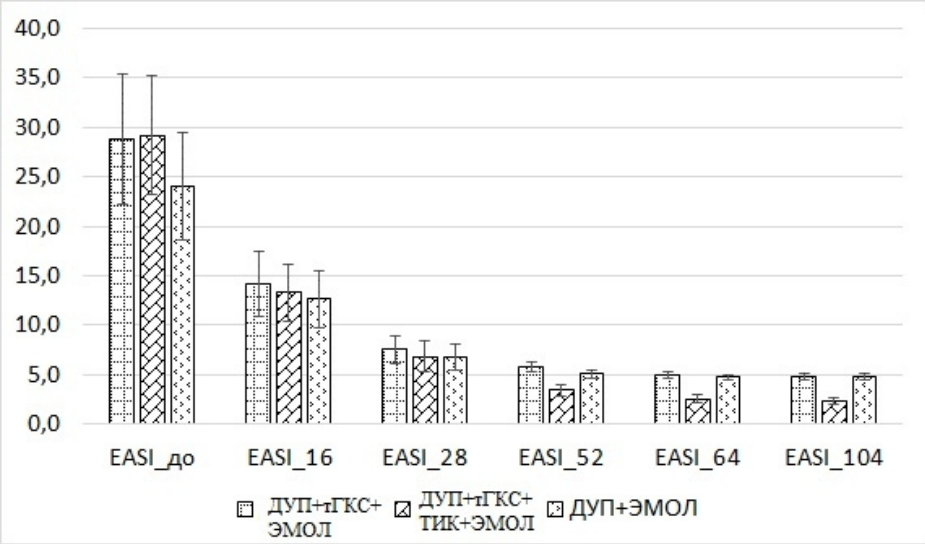


Рисунок 54 - Сравнительная оценка значений индекса распространения и тяжести экземы (EASI) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Значения индекса оценки степени тяжести АтД (SCORAD) (табл. 42, рис. 55) продемонстрировали однородность (>0,05) в интервале от 43,6±3,0 до 48,1±3,3 только при первичном осмотре больных детей. 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.

Таблица 42

Сравнительная характеристика динамики индекса оценки степени тяжести АД (SCORAD) в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
SCORAD_до	46,0±3,6	48,1±3,3	43,6±3,0	>0,05	>0,05	>0,05
SCORAD_16	22,5±1,7	22,8±1,7	30,8±2,1	>0,05	<0,05	<0,05
SCORAD_28	17,0±1,2	14,4±0,8	25,9±1,7	<0,05	<0,01	<0,001
SCORAD_52	17,6±1,0	11,0±0,5	21,3±1,3	<0,01	<0,001	<0,05
SCORAD_64	15,6±0,9	9,6±0,2	18,2±0,9	<0,01	<0,001	<0,05
SCORAD_104	14,0±0,7	9,4±0,2	16,5±0,7	<0,01	<0,001	<0,05

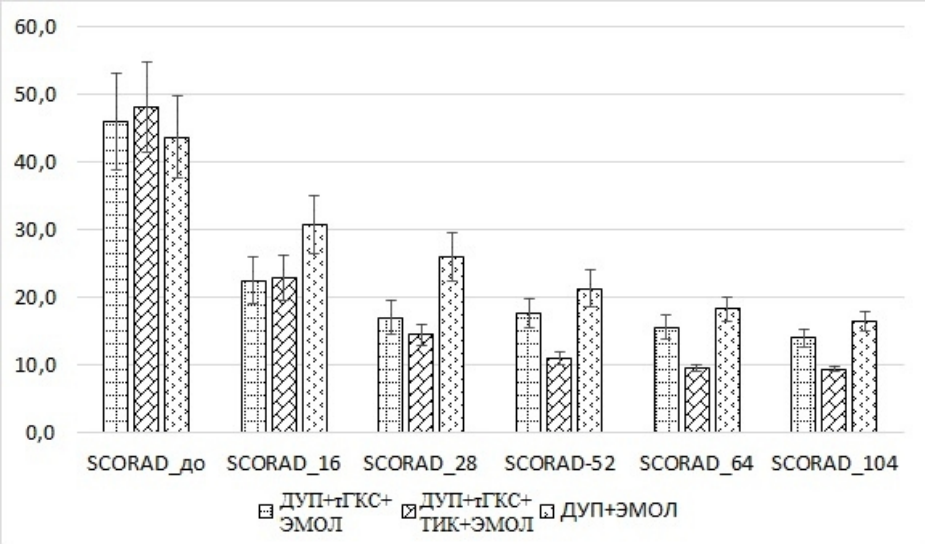


Рисунок 55 - Сравнительная оценка значений индекса оценки степени тяжести АД (SCORAD) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) значимо ($p<0,01$) снижался во всех группах до 28 недели (табл. 43, рис. 56), 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.

Таблица 43

Сравнительная характеристика динамики DLQI в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
DLQI_до	16,4±1,2	19,1±1,1	14,9±1,2	>0,05	<0,05	>0,05
DLQI_16	8,1±0,6	9,3±0,6	9,6±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
DLQI_28	4,0±0,3	4,6±0,3	6,6±0,6	<0,05	<0,05	<0,01
DLQI_52	4,0±0,4	2,5±0,1	5,6±0,3	<0,05	<0,001	<0,01
DLQI_64	3,7±0,2	1,9±0,1	5,4±0,2	<0,01	<0,001	<0,01
DLQI_104	3,7±0,2	1,8±0,1	5,4±0,2	<0,01	<0,001	<0,01

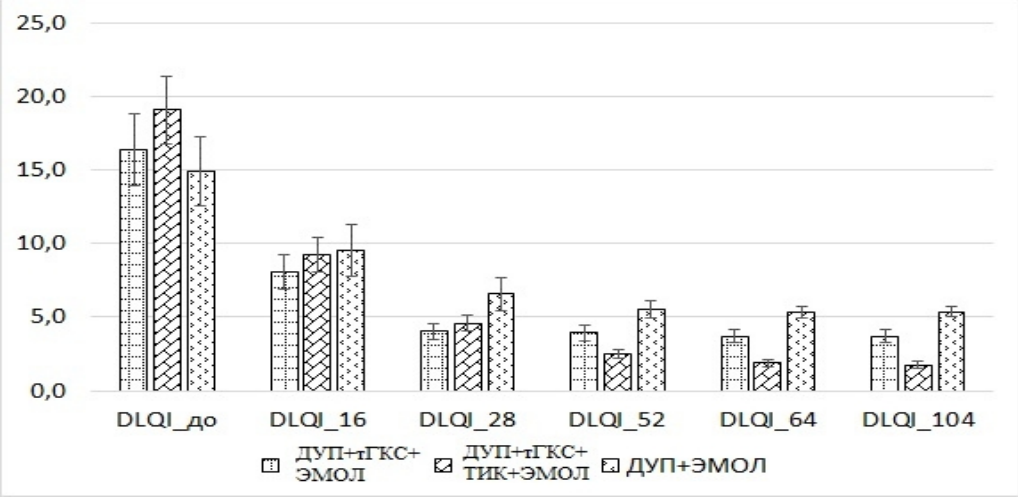


Рисунок 56 - Сравнительная оценка значений DLQI в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

Оценка общей степени тяжести атопического дерматита (IGA) к началу наблюдения показала полную статистическую однородность от 3,38 до 3,5 ($p>0,05$) (табл. 44, рис. 57). К 16 неделе от начала лечения оценка значимо ($p<0,001$) снизилась во всех лечебных группах и проявились существенные

различия между группами. 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).

Таблица 44

Сравнительная характеристика динамики оценки общей степени тяжести АД (IGA) в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
IGA_до	3,4±0,08	3,5±0,08	3,38±0,08	>0,05	>0,05	>0,05
IGA_16	1,6±0,09	1,9±0,08	2,40±0,08	<0,05	<0,01	<0,001
IGA_28	1,5±0,09	1,4±0,08	2,25±0,09	>0,05	<0,001	<0,001
IGA_52	1,9±0,11	1,2±0,08	1,88±0,09	<0,01	<0,01	>0,05
IGA_64	1,8±0,10	1,2±0,07	1,90±0,05	<0,01	<0,01	>0,05
IGA_104	1,8±0,11	1,1±0,10	2,05±0,03	<0,001	<0,001	>0,05

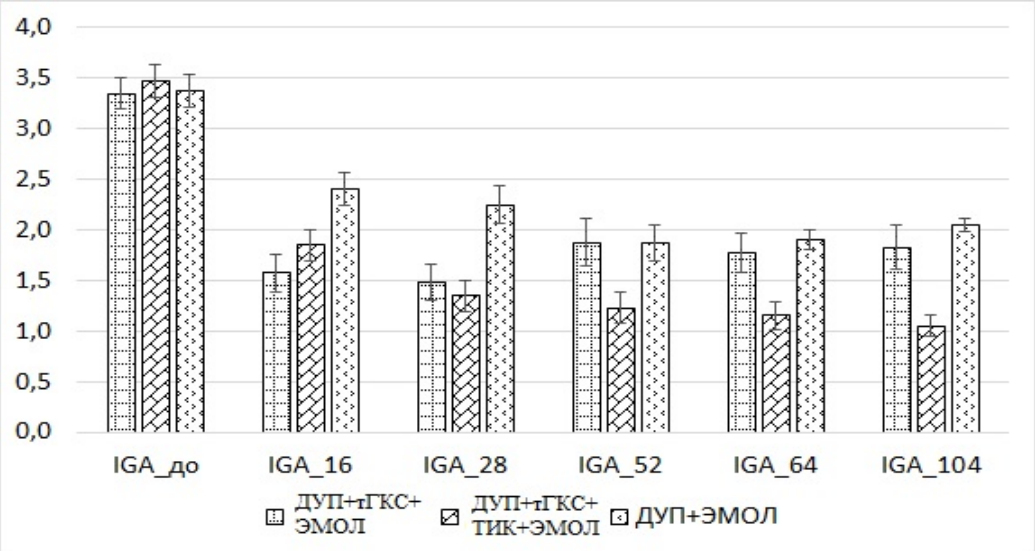


Рисунок 57 - Сравнительная оценка общей степени тяжести АД (IGA) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

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+эмоленты и 2,05±0,03 в группе дупилумаб+эмоленты.

Оценки симптоматики атопического дерматита по опроснику POEM (табл. 45, рис. 58), демонстрируя статистически значимую динамику (p<0,001) от начала лечения до 16 недели 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.

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.

Таблица 45

Сравнительная характеристика динамики оценки симптоматики АД (POEM) в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
POEM_до	15,6±0,9	16,7±0,9	15,7±0,9	>0,05	>0,05	>0,05
POEM_16	7,5±0,5	8,2±0,5	9,2±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
POEM_28	3,6±0,2	4,0±0,2	6,0±0,3	>0,05	<0,001	<0,001
POEM_52	4,3±0,2	2,2±0,1	5,9±0,2	<0,01	<0,001	<0,01
POEM_64	4,2±0,2	1,9±1,2	5,8±0,2	<0,01	<0,001	<0,01
POEM_104	4,3±0,2	1,9±0,1	5,9±0,2	<0,01	<0,001	<0,01

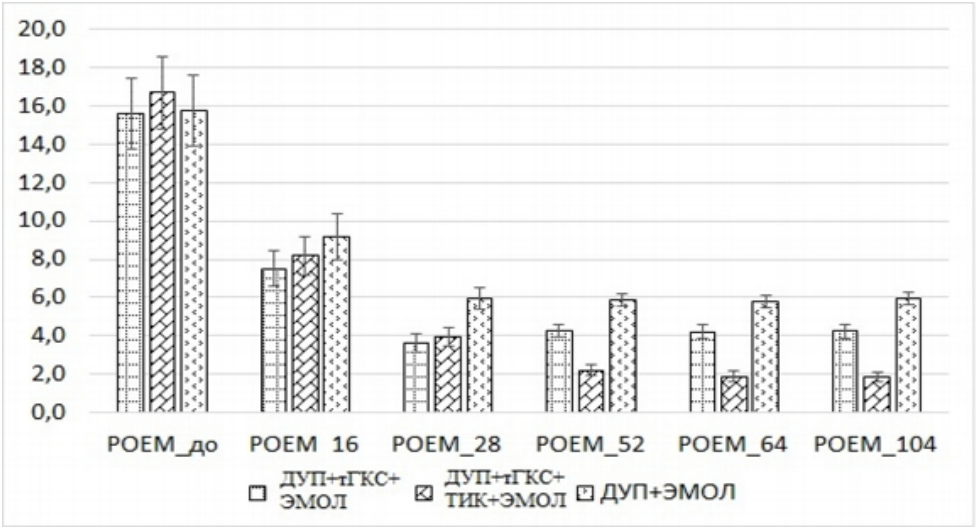


Рисунок 58 - Сравнительная оценка симптоматики АД (POEM) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

В таблице 46 и на рисунке 59 представлены результаты обследования пациентов числовой рейтинговой шкале интенсивности зуда (ЧРШ). К началу наблюдения различия результатов обследования оказались статистически не значимыми.

Таблица 46

Сравнительная характеристика динамики числовой рейтинговой шкалы интенсивности зуда (ЧРШ) в группах при применении различных лечебных программ

Показатель и период	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Уровень значимости, p		
	ДУП+тГКС+ЭМОЛ	ДУП+тГКС+ ТИК+ЭМОЛ	ДУП+ЭМОЛ	1/2	2/3	1/3
ЧРШ_до	7,2±0,29	6,3±0,29	6,4±0,25	<0,05	>0,05	>0,05
ЧРШ_16	3,5±0,16	3,1±0,16	3,9±0,21	<0,05	<0,05	<0,05
ЧРШ_28	2,1±0,11	1,8±0,11	2,8±0,15	<0,05	<0,01	<0,01
ЧРШ_52	2,9±0,12	1,2±0,12	3,4±0,12	<0,001	<0,01	<0,001
ЧРШ_64	2,8±0,12	1,5±0,12	3,4±0,12	<0,001	<0,01	<0,001
ЧРШ_104	2,7±0,14	1,5±0,14	3,4±0,12	<0,001	<0,01	<0,001

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.

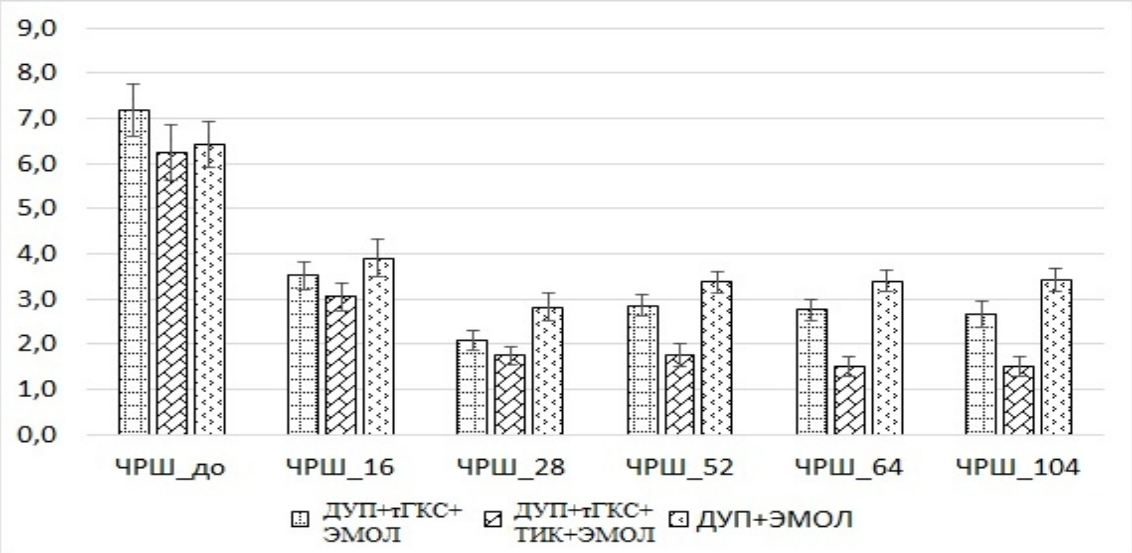


Рисунок 59 - Сравнительная оценка числовой рейтинговой шкалы интенсивности зуда (ЧРШ) в группах различных лечебных программ в различные периоды наблюдения

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.

3.4. Анализ профиля безопасности

Научные результаты этого раздела отражены в статье «Динамика лабораторных показателей крови у детей с атопическим дерматитом, получавших биологическую терапию ингибитором ИЛ-4, ИЛ-13 в сочетании с методами наружной терапии» [46].

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 (табл. 47).

Таблица 47

Наличие нежелательных реакции во всех исследуемых группах на терапию

Исследовательские группы		Побочные эффекты терапии		Всего
		да	нет	
Группа 1 ДУП+тГКС+ЭМОЛ	абс.	3	37	40
	%	7,50%	92,50%	
Группа 2 ДУП+тГКС+ТИК+ЭМОЛ	абс.	3	37	40
	%	7,50%	92,50%	
Группа 3 ДУП+ЭМОЛ	абс.	4	36	40
	%	10,00%	90,00%	
Всего		10	110	120

Примечание. χ^2 Пирсона = 0,22, p = 0,90 (p>0,05).

Таблица 48

Регистрация нежелательных явлений в исследуемых группах

Нежелательные явления	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Реакции в месте инъекции (включая покраснение, отек, зуд, боль и отечность)	1	1	2
Конъюнктивит	2	2	2

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД, нейродермит, атопическая экзема) является мультифакторным заболеванием, проявляющееся 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 фактор окружающей среды [2,29,36].

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 на качество жизни детей и лиц, осуществляющих уход, чем другие распространенные заболевания кожи [2, 72].

АтД 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 [2, 3, 29]. Распространенность АтД составляет примерно от 3% до 10% у взрослых и до 20% у детей во всем мире [83, 114].

Углубление знаний о патогенетических механизмах развития аллергических заболеваний у детей раннего возраста с атопическим дерматитом играет ключевую роль в формировании эффективных терапевтических и профилактических стратегий.

Особое внимание уделяется: детальному изучению факторов риска, способствующих развитию аллергических патологий; выявлению причин нарушения функции эпидермального барьера; пониманию механизмов, лежащих в основе формирования атопического дерматита [32, 34].

Полученные данные становятся фундаментом для разработки: современных алгоритмов лечения; эффективных профилактических мероприятий; комплексных

программ, направленных на предупреждение развития аллергических заболеваний у детей раннего возраста.

Такой мультидисциплинарный подход позволяет своевременно идентифицировать риски и минимизировать вероятность развития тяжёлых аллергических патологий в будущем.

Поскольку в настоящее время нет единого алгоритма с доказанной эффективностью и безопасностью комбинированных методов, направленных как на лечение атопического дерматита, так и на профилактику обострений АтД среднетяжелого или тяжелого течения у детей, а системная терапия биологическими агентами появилась сравнительно недавно, поэтому вопрос долгосрочного лечения и профилактики АтД у данных пациентов с использованием системных и наружных методов лечения является важнейшей задачей современной педиатрии и дерматологии.

В данной работе продемонстрированы результаты собственного исследования с разработкой комплексного алгоритма терапии и профилактики обострений атопического дерматита у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, изучена эффективность и безопасность ингибитора IL- 4, IL- 13 (Дупилумаб) в аспекте 2х-летнего его применения, показан вклад различных наружных терапевтических методов в системное лечение АтД у детей, представлен алгоритм длительного контроля над заболеванием с использованием наружных и системных методов лечения способствующих пролонгации ремиссии, повышению качества жизни пациентов. Так же проанализированы лабораторные показатели и отсутствие необходимости его мониторинга в процессе использования биологического агента в лечении атопического дерматита в детском возрасте старше 2х лет [46, 47,48, 193].

Для обеспечения статистической значимости полученных данных было проведено формирование трёх групп исследования, каждая из которых включала равное количество участников. Общее число исследуемых пациентов составило

120 человек, которые были случайным образом, распределены по трём группам наблюдения.

Такое распределение обеспечило: равномерность групп по количеству участников; минимизацию систематических ошибок; повышение достоверности полученных результатов; возможность проведения корректного сравнительного анализа между группами.

Случайное распределение пациентов позволило исключить влияние внешних факторов на формирование групп и обеспечило репрезентативность выборки для каждого из направлений исследования. Первая группа состояла из детей, страдающих АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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. Вторая группа с АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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. Третья группа детей с АтД среднетяжелого или тяжелого течения, которые получали 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 наблюдения [48].

Распределение пациентов по степени выраженности патологического процесса в зависимости от пола выявило значимую связь между этими показателями. Антропометрические данные в сравниваемых группах пациентов продемонстрировали статистическую однородность. Приведенные результаты изучения связи степени тяжести с анамнестическими показателями, показали отсутствие статистически значимой связи между степенью поражения и такими

предикторами как: фототерапия, применение системных ГКС и иммуносупрессоров ($p>0,05$). Статистически значимой оказалась связь тяжести заболевания с приемом ингибиторов янус-киназ, коморбидностью и наследственностью ($p<0,01$). Тяжесть заболевания у пациентов, ранее получавших таргетные препараты, была меньше, чем у пациентов ранее в анамнезе не получавшие нгибиторы янус-киназ. Пациентов было больше коморбидных, с тяжелой степенью тяжести АтД. Наследственность показала свою большую значимую связь у пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД.

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

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

Динамика биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза, щелочная фосфатаза) перед началом терапии, на 16, 28, 52, 64, 104 неделе наблюдения не проявила существенных девиаций, оставаясь стабильной в коридоре референсных значений. Во всех исследуемых группах, независимо от характера лечебной программы, наблюдалось устойчивое от периода к периоду наблюдения, статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровня IgE [46].

Таким образом, долгосрочная оценка динамики лабораторных показателей у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД у детей старше 2 лет, получавших

биологическую терапию ингибитором IL-4, IL-13 (Дупилумаб) в сочетании с комплексными методами наружной терапии, продемонстрировала отсутствие необходимости лабораторного мониторинга, и подтвердили безопасность и эффективность лечения и профилактики обострений, и указывает на целесообразность дополнения комплексного алгоритма терапии.

Оценка тяжести заболевания и динамика комплексных показателей при выборе лечения и мониторинге ответа на лечение 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. Приведенные данные в 1-й группе получавших дупилумаб и топический глюкокортикостероид (метилпреднизолона ацепонат) (тГКС) с эмолентами в свободном режиме показали значимые устойчивые изменения показателей шкал уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель, катамнестического наблюдения. Тем не менее, анализ показал следующую динамику исследуемых показателей: POEM, IGA и ЧРШ демонстрировали статистически значимое снижение ($p<0,001$) вплоть до 28-й недели наблюдения. В период с 28 по 52 неделю наблюдалось достоверное ($p<0,01$) повышение этих показателей. К 52-й неделе значения стабилизировались и оставались практически неизменными ($p>0,05$) до конца периода наблюдения.

Такая динамика свидетельствует о: начальном периоде снижения, характерного для первых 28 недель; последующей стабилизации и постепенном повышении показателей; достижении стабильного уровня к 52 неделе, который сохранялся в течение оставшегося периода наблюдения [47].

Полученные данные указывают на определённую закономерность в изменении исследуемых параметров и подтверждают отсутствие значимых колебаний после 52 недели наблюдения.

Данные пациентов во 2-й группе наблюдения получавших дупилумаб, а в качестве поддерживающей терапии топический глюкокортикостероид (метилпреднизолона ацепонат) (тГКС), с последующим переключением на

топический ингибитор кальциневрина (пимекролимус) (ТИК) в сочетании с эмолентами в свободном режиме, показали значимые и устойчивые изменения шкал уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель, катамнестического наблюдения.

Пациенты 3-й группы, получавшие в качестве первой линии терапии дупилумаб в сочетании с эмолентами, достигали устойчивых изменений шкал уже к 16 неделе наблюдения, а с 28 недели наблюдения обеспечивали стабилизацию состояния на весь период, до 104 недель, катамнестического наблюдения.

Обобщая оценку изученных комплексных показателей трех групп пациентов, можно сделать вывод о положительной статистически значимой ($p<0,001$) динамике патологического процесса к 16 и 28 неделе с последующей стабилизацией показателей в последующие периоды наблюдения. Начиная с 52-й недели наблюдения, анализ эффективности различных терапевтических программ показал следующие результаты:

Наибольшую эффективность продемонстрировала программа, включающая комбинацию дупилумаба с топическими глюкокортикостероидами (тГКС), топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК) и эмолентами. Этот комплексный подход показал наилучшие результаты в лечении.

На втором месте по эффективности оказалась программа, сочетающая дупилумаб с топическим глюкокортикостероидом (тГКС) и эмолентами. Данная схема также показала хорошие результаты, но несколько уступала лидирующей комбинации.

Наименьшую эффективность проявила программа, включающая только дупилумаб и эмоленты. Этот режим терапии оказался наименее результативным среди всех исследуемых вариантов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что добавление топического ингибитора кальциневрина к основной терапии значительно повышает её эффективность, а исключение тГКС из схемы лечения приводит к снижению общей результативности терапии.

Стоит отметить, что 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 в виде конъюнктивита и местной реакции в области иньекции, которые составили от 7,5% до 10% в каждой группе, протекали в легкой степени тяжести в начале лечения, которые в дальнейшем были купированы использованием антигистаминных препаратов, что не потребовало отмены комплексной терапии.

Данное исследование продемонстрировало эффективность сочетанного использования системного биологического агента совместно с топическим ГКС (метилпреднизолона ацепонат), топическим ингибитором кальциневрина (пимекролимус) и эмолентами с переключением их в разные периоды наблюдения. Что помогло сформировать практические рекомендации эффективной и безопасной проактивной терапии по ведению пациентов детского возраста среднетяжелого или тяжелого атопического дерматита с последующим внедрением в практику дерматовенерологических и педиатрических отделений, стационаров и поликлиник. Установлена безопасность длительного использования ингибитора IL- 4, IL- 13 (Дупилумаб) и отсутствие необходимости мониторинга лабораторных показателей в процессе использования биологического агента в лечении атопического дерматита в детском возрасте старше 2х лет.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.А., Буштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. – М.: Финансы и статистика, 1989. - 607 с.

2. Альбанова, В. И. Атопический дерматит: учебное пособие для врачей / В. И. Альбанова, С. Ю. Петрова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 168 с.

3. Березина А. С., Карачева Ю. В., Винник Ю. Ю., Тактаракова С. С. Атопический дерматит. Особенности патогенеза, клиники, диагностики // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. №2.

4. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: Инф. издат. дом «Филинъ», 1997. - 608 с.

5. Галлямова Ю. А., Чернышева М. П., Тихонова Ю. Б. Распространенность атопического дерматита среди детей Российской Федерации // ВСП. 2009. №2.

6. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС). - СПб.: Политехника, 1999. - 191 с.

7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. - М., Практика, 1998. – 459 с.

8. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.

9. Гуцуляк, С. А. Атопический дерматит у детей: учебное пособие / С. А. Гуцуляк; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра Педиатрии. – Иркутск: ИГМУ, 2019. – 72 с.

10. Делягин В. М., Аракчеева Е. Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы и атопии // МС. 2012. №5:33-38.

11. Джавахян М.А., Бобылева В.С., Грибкова Е.И., Зверева В.И., Дул В.Н., Джавахян Д.Р., Маркарян А.А. Атопический дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и перспективных направлениях фармакотерапии (обзор). Фарматека. 2024;31(5):16-21. doi: 10.18565/pharmateca.2024.5.16-21.

12. Жестков А.В., Побежимова О.В. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021. №4 (67):4-11.

13. Зайцев В.М., Савельев С.И. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие. – Тамбов: ООО «Цифра», 2013. – 580 с.

14. Знаменская Л.Ф., Текучева Л.В.Эффективность применения наружных средств косметической линии Эмолиум в комплексной терапии детей, больных атопическим дерматитом. Педиатрия/2011/Том 90/№ 3.

15. Иванова М.А., Вострикова С.А., Пенкина Н.И., Попова Н.М., Люц- ко В.В. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки в возрасте 15—17 лет в Удмуртской Республике. Клиническая дерматология и венерология. 2020; 19(4):459-464.

16. Иванова М.А., Одинец А.В. Общая и впервые выявленная заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки в Ставропольском крае // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. №4:434-437.

17. Иванова М.А., Вострикова С.А., Пенкина Н.И. Причины манифестации и особенности тяжелого течения атопического дерматита у детей в возрасте 13–17 лет. Клиническая дерматология и венерология. 2022;21(6):798-804.

18. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Аулова К.М. Оценка степени тяжести атопического дерматита - стандартизированные индексы тяжести SCORAD и EASI. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;(3):53-60.

19. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У. «Факторный анализ: статистические методы и практические вопросы» / сборник работ «Факторный, дискриминантный и кластерный анализ»: пер. с англ.; Под. ред. И.С.Енюкова.– М.: «Финансы и статистика», 1989 – 215 с.

20. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Кожевникова П.Е. Роль керамидов в сохранении эпидермального барьера. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(4):513-518.

21. Кочергин Н.Г. Медикаментозные возможности пролонгирования ремисси атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(5):61-67. doi: https://doi.org/10.25208/vdv16303.

22. Кошкин, С. В. Атопический дерматит / С. В. Кошкин, М. Б. Дрождина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 112 с.

23. Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., Бакулев А.Г., Гаджигороева А.Г. и соавт. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совета экспертов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 87–94.

24. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю "дерматовенерология" в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):8-23.

25. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010-2020 гг. в Российской Федерации // Национальное здравоохранение. 2022. №1:15-23.

26. Лакин Г.Ф. Биометрия. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 325 с.

27. Маланичева Т. Г., Денисова С. Н., Вахрамеева С. Н. Атопический дерматит у детей — современные особенности течения и диагностики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012:109-115.

28. Математико-статистические методы в клинической практике/ Под ред. В.И.Кувакина. – СПб: Б.и, 1993. – 199 с.

29. Матущевская, Е.В., Свирщевская, Е.В. Атопический дерматит: генетика, патогенез и терапия / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 144 с.

30. Мирзоян В. Л., Разнатовский К. И., Монахов К. Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения учебное пособие. - СПб. Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2018 - 64 с.

31. Миченко А.В., Львов А.Н., Кузьма Е.А., Романов Д.В. Атопический дерматит и кожные токсические реакции: сравнительная характеристика, психосоматические аспекты и тактика ведения больных. Клиническаядерматологияивенерология.2024;23(6):744-752.

32. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Нежведилова Р.Ю., Амбарчян Э.Т., Федоров Д.В., Русакова Л.Л. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при атопическом дерматите в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии.2022;21(5):352–361.https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449.

33. Мурашкин Н.Н., Нежведилова Р.Ю., Федоров Д.В., Епишев Р.В., Иванов Р.А., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Савелова А.А., Русакова Л.Л. Научно-практические инновации в технологии восстановления барьерных свойств кожи при атопическом дерматите у детей. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):378–382.https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2457.

34. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Савелова А.А., Нежведилова Р.Ю., Русакова Л.Л. Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции. Вопросы современной педиатрии.2022;21(5):347–351.https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452.

35. Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В. Лечение атопического дерматита с учетом оценки содержания нейромедиаторов в крови. Клиническая дерматология и венерология. 2024;23(4):368-376.

36. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Кубанова А., Макарова С. Г., Мурашкин Н. Н. и соавт. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии/2016/том №15/№3:279-294.

37. Ненашева Н.М., Черняка Б.А. Клиническая аллергология. Руководство для практикующих врачей - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022 -920с.

38. Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Левашова О.А., Костина Е.М. Динамика уровней субстанции Р и филаггрина на фоне лечения комбинацией эмолента и топического противозудного средства атопического дерматита у беременных. Клиническая дерматология и венерология. 2024;23(6):662-666.

39. Петрова С.Ю., Хлгатян С.В., Бержец В.М., Радикова О.В. Современная концепция патогенеза атопических заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019. № 1. С. 72–79.

40. Побежимова О.О., Жестков А.В. Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021. №3 (66):27-34.

41. Поляков Л.Е. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении. «Медицина», Ленингр. отд-ние, 1971.

42. Потекаев Н. Н., Терещенко Г. П., Ханферьян Р. А., Савастенко А. Л. Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии // МС. 2022. №3:130-136.

43. Потекаев Н.Н., Серов Д.Н., Михайлова И.А., Анохина Л.С., Федотова К.Ю., Георгадзе Н.Г. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита. Клиническая дерматология ивенерология. 2019;18(3):259-263.

44. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., Медиасфера, 2002. – 312 с.

45. Ревякина В.А., Смирнова Г.И. Научно-практическая программа «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика» // ВСП. 2004. №1:30-32.

46. 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. doi: 10.18565/pharmateca.2025.1-s1.40-49.

47. 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. doi: 10.18565/pharmateca.2024.10.69-75.

48. 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. doi: 10.18565/pharmateca.2024.10.90-96.

49. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1):32-37.

50. Смирнова Г.И. Современные технологии диагностики и лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей. М.; 2006. 132-156 с.

51. Смирнова Г.И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2014. №6:45-53.

52. Смолкин Ю. С., Мигачева Н. Б., Смолкина О. Ю. Поддержание ремиссии и профилактика обострений заболевания у детей с атопическим дерматитом. Позиционная статья Ассоциации детски аллергологов и иммунологов России // Педиатрия. Приложение к журналу ConsiliumMedicum. 2020. №2:38-45.

53. Соколова Т.В., Сафонова Л.А., Панкратова Е.В. Этиопатогенетические аспекты экзогенной и эндогенной форм атопического дерматита. Случаи из практики и диагностические ошибки. Клиническая дерматология и венерология. 2015;14(3):76-84.

54. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы//М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021 – 143 с.

55. Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н., Короткий В.Н. Современные эмоленты в лечении, профилактике и уходе за кожей у пациентов с атопическим дерматитом. Педиатрия/2012/Том 91/№ 2.

56. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.

57. УрбахВ.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / Акад. мед. наук СССР. - Москва: Медицина, 1975.

58. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям и взрослым с атопическим дерматитом, 2024.

59. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М. Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

60. Шабалов А.М., Иванова Н.А., Ильичева А.В., Кузьмина Г.А., Дудурич В.В. Микробиом кожи у детей с атопическим дерматитом: возможности пребиотической и пробиотической коррекции. Клиническая дерматология и венерология. 2024;23(4):429-436.

61. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. ВМедА. 2000.

62. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПБ.: ВМедА, 2011. – 318 с.

63. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, Chivato T et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Allergy. 2021 Apr; 76(4):988-1009.

64. Amon U, Memmel U, Stoll R, Amon S. Comparison of severity scoring of atopic dermatitis values and serum levels of eosinophil cationic protein and mast cell tryptase for routine evaluation of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 2000 Jul-Aug; 80(4):284-6.

65. Ann Allergy Asthma Immunol 2024 Mar; 132 (3):274-312, https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009.

66. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol. 2005 Aug; 116(2):377-83.

67. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. Clin Exp Allergy. 1998 Nov; 28 Suppl 5:52-66; discussion 90-1.

68. Augustin M, Kirsten N, Korber A, Wilsmann-Theis D, Itschert G, Staubach-Renz P, et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. J EurAcad Dermatol Venereol. 2019; 33(1):147-50.

69. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(1):1-10.

70. Bansal A, Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Blauvelt A, et al. Conjunctivitis in Dupilumab Clinical Trials for Adolescents with Atopic Dermatitis or Asthma. Am J Clin Dermatol. 2021 Jan; 22(1):101-115.

71. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis.JAKSTAT.2013; 2(3):e24137.

72. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr; 9(4):1488-1500.

73. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I. et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. JCI Insight. 2018 Feb 22; 3(4):e98006.

74. Bhatia N, Lynde CW, Fonacier L, Shao L, Korotzer A, Bosman K. Complete/Near-Complete Itch Response Observed in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Initiating Dupilumab: 3-Year, Real-World, Interim Data from the PROSE Registry.Dermatol Ther (Heidelb).2025 Jun;15(6):1523-1531. doi: 10.1007/s13555-025-01395-1.

75. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016 Oct 19; 12:52.

76. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial.Lancet. 2017 Jun 10; 389(10086):2287-2303.

77. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe

Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). Am J Clin Dermatol. 2022 May; 23(3):365-383.

78. Bradshaw LE, Wyatt LA, Brown SJ, Haines RH, and Montgomery AA et al. Emollients for prevention of atopic dermatitis: 5-year findings from the BEEP randomized trial. Allergy. 2023 Apr; 78(4):995-1006.

79. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Jan; 74(1):14-27.

80. Brough HA, Simpson A, Makinson K, et al. Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-offunction mutations. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(4):867-875.

81. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr; 139(4S):S65-S76.

82. Brunner PM, Israel A, Zhang N, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by $T_H2/T_H17/T_H22$-centered inflammation and lipid alterations. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jun; 141(6):2094-2106.

83. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2020 Jun 9; 100(12):adv00160.

84. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S; NISC Comparative Sequencing Program; Belkaid Y, Segre JA, Kong HH.Staphylococcus aureusandStaphylococcus epidermidisstrain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017 Jul 5;9(397):eaal4651.

85. Calzavara-Pinton P, Chu CY, Lapeere H, Rossi M, Ferrucci SM, Chung WH, Fougerousse AC, Fomina DS, Holzer G, Čelakovská J, Al-Ahmad M, Tzellos T, Wu J, Ardeleanu M, Bosman K. One-Year Insights into the GLOBOSTAD Multinational Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupilumab for Atopic Dermatitis.Adv Ther. 2025 Feb; 42(2):720-733. doi: 10.1007/s12325-024-03049-8.

86. Cather J, Young M, DiRuggiero DC, Tofte S, Williams L, Gonzalez T. A Review of Phase 3 Trials of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adults, Adolescents, and Children Aged 6 and Up. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Sep; 12(9):2013-2038.

87. Chalmers DA, Todd G, Saxe N, Milne JT, Tolosana S, Ngcelwane PN et al. Validation of the U.K. Working Party diagnostic criteria for atopic eczema in a Xhosa-speaking African population. Br J Dermatol. 2007 Jan; 156(1):111-6.

88. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. Br J Dermatol. 2000 May; 142(5):931-6.

89. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol. 2004 Dec; 140(12):1513-9.

90. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2017 Nov; 177(5):1316-1321.

91. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Sun X, Chen Z, Akinlade B et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Br J Dermatol. 2021 May; 184(5):857-870.

92. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan; 143(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.

93. DevaM, Netting MJ, Weidinge rJ, Brand R, Loh RK, Vale SL. A systematicreview of guidelines for the management of atopic dermatitis in children. World Allergy Organ J. 2024 Nov 14; 17(12):100989. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100989. PMID: 39634513; PMCID: PMC11613179.

94. Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. J Clin Epidemiol. 1996 Sep; 49(9):1031-8.

95. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. Curr Pediatr Rev. 2020; 16(2):115-122.

96. Donald Y. M. Leunget al. The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype.Sci. Transl. Med.11, eaav2685 (2019).

97. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: international Eczema council consensus statement. Br J Dermatol.2018; 178:768–775. Doi:10.1111/bjd.15928.

98. Dutta A, De A, Das S, Banerjee S, Kar C, Dhar S. A Cross-Sectional Evaluation of the Usefulness of the Minor Features of Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for the Diagnosis of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. Indian J Dermatol. 2021 Nov-Dec; 66(6):583-590.

99. Eberting CL, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. Arch Dermatol. 2004 Sep; 140(9):1119-25.

100. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Oct 1; 157(10):1165-1173.

101. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. Paediatr Drugs. 2022 Jul; 24(4):293-305.

102. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb; 70(2):338-51.

103. Elias P, Hatano W. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008; 121:1337–43.

104. Elias PM, Sugarman J. Does moisturizing the skin equate with barrier repair therapy? Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Dec; 121(6):653-656.e2.

105. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is T_H2 but also T_H17 polarized in skin. J Allergy Clin Immunol. 2016 Dec; 138(6):1639-1651.

106. Euroguiderm guideline on atopic eczemaVersion 3.0, March 2025, https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html.

107. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May; 19(3):210-6.

108. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan; 8(1):91-101.

109. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep; 132(3):774-774.e6.

110. Flohr C.Perkin M.Logan K.et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. J Invest Dermatol. 2014 Feb; 134(2):345-350.

111. Front.Pediatr. 17 January 2025, Sec. Obstetric and Pediatric Pharmacology, Volume 12 - 2024 | Safety of dupilumab in Chinese pediatric patients aged 6 months and older: a prospective real-world study. https://doi.org/10.3389/fped.2024.1524962

112. Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. Immunology. 2019 Dec; 158(4):281-286.

113. Garrett JP, Hoffstad O, Apter AJ, Margolis DJ. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(5): 1232-1234.

114. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet2018;392:1789-1858

115. Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, Musser B. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. J Allergy Clin Immunol. 2023 Mar; 151(3):756-766.

116. Gonzalez-Uribe V, Vidaurri-de la Cruz H, Gomez-Nuñez A, Leyva-Calderon JA, Mojica-Gonzalez ZS. Comorbidities & burden of disease in atopic dermatitis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2023 Jun; 41(2):97-105.

117. Graaf M, Janmohamed SR, Schuttelaar MLA, Agner T et al. Systemic treatment of children and adolescents with atopic dermatitis aged ≥2 years: a Delphi consensus project mapping expert opinion in Northern Europe. J EurAcad Dermatol Venereol. 2022 Nov; 36(11):2153-2165.

118. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct; 31(5):392-7.

119. Grice K, Sattar H, Baker H, Sharratt M. The relationship of transepidermal water loss to skin temperature in psoriasis and eczema. J Invest Dermatol. 1975 May; 64(5):313-5.

120. Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, Shao CG, Ye GY. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. Br J Dermatol. 2001 Sep;145(3):428-33.

121. Haileamlak A, Lewis SA, Britton J, Venn AJ, Woldemariam D, Hubbard R, et al. Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. Br J Dermatol. 2005 Apr; 152(4):735-41.

122. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001 Feb; 10(1):11-8.

123. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Feb;120(2):131-137.

124. https://grls.rosminzdrav.ru/. ИМПДупилумаб 1.pdf.

125. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=03c6682d-9dd0-44e6-afe4-bc5d24691fe2.

126. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c889a45d-d17a-4445-9191-4cc28b2d5e5f.

127. Hua T, Silverberg JI. Atopic dermatitis in US adults: Epidemiology, association with marital status, and atopy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Nov;121(5):622-624.

128. Imahara SD, O'Keefe GE. Genetic determinants of the inflammatory response. Curr Opin Crit Care. 2004 Oct; 10(5):318-24.

129. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. J Dermatol Sci. 2003 Oct; 33(1):23-9.

130. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. Pharmaceutics. 2023 Jan 23;15(2):385.

131. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. J Dermatol Sci. 2013 Apr;70(1):3-11.

132. Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, Srinivasan K, Zhang Y et al. The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis. Clin Pharmacol Ther. 2021 Nov; 110(5):1318-1328.

133. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2008 Jan; 58(1):68-73.

134. Kawada T. Prevalence of atopic dermatitis in the pediatric population. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Nov; 127(5):601.

135. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, and McLean WH, and Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1year. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan; 139(1):166-172.

136. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. 2019 Mar 1; 40(2):84-92.

137. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. J Clin Med. 2019 Apr 2; 8(4):444.

138. Kleinman E, Laborada J, Metterle L, Eichenfield LF. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? Am J Clin Dermatol. 2022 Sep; 23(5):595-603.

139. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012 May; 22(5):850-9.

140. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. Dermatol Ther. 2006 Mar-Apr; 19(2):73-82.

141. Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, Forsten Y. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. Int J Dermatol. 1991 Aug; 30(8):563-8.

142. Lan CC, Lee CH, Lu YW, Lin CL, Chiu HH, Chou TC et al. Prevalence of adult atopic dermatitis among nursing staff in a Taiwanese medical center: a pilot study on validation of diagnostic questionnaires. J Am Acad Dermatol. 2009 Nov; 61(5):806-12.

143. Lebwohl M, Alexis AF, Beck LA, Block JK, Eichenfield LF, Fonacier L et al. Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Expert Perspectives in Practice. J Drugs Dermatol. 2019 Feb 1; 18(2):122-129.

144. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015; 172(5):1353-7.

145. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. Allergol Int. 2013 Jun; 62(2):151-61.

146. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The number of diagnostic features in patients with atopic dermatitis correlates with dryness severity. Acta Derm Venereol. 1998 Sep; 78(5):387-8.

147. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. J Clin Med. 2015 Apr 29; 4(5):858-73.

148. Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B., et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2019 Nov 1; 155(11):1269-1276.

149. Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. Dermatologica. 1988; 177(6):360-4.

150. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. Exp Dermatol. 2019 Jul; 28(7):756-768.

151. Murat-Susić S, Lipozencić J, Zizić V, Husar K, Marinović B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2006 Oct; 45(10):1156-60.

152. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, Genco L, Noto M, Patruno C. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. Dermatol Ther. 2022 Dec; 35(12):e15901.

153. Napolitano M, Fabbrocini G, Neri I, Stingeni L, Boccaletti V et al. Dupilumab Treatment in Children Aged 6-11 Years With Atopic Dermatitis: A Multicentre, Real-Life Study. Paediatr Drugs. 2022 Nov; 24(6):671-678.

154. Napolitano M, Fabbrocini G, Potestio L, Fontanella G, Picone V, Bennardo L, Scalvenzi M, Patruno C. A 24-weeks real-world experience of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. Dermatol Ther. 2022 Aug; 35(8):e15588.

155. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2022 Mar; 86(3):628-636. Doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017. Epub 2021 Jun 11.

156. Navarro-Ljpez V, Ramirez-Boscf A, Ramjn-Vidal D et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients with Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018 Jan 1; 154(1):37-43.

157. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. J EurAcad Dermatol Venereol. 2015 May; 29(5):854-7.

158. Niemeier V, Kupfer J, Schill WB, Gieler U. Atopic dermatitis -- topical therapy: do patients apply much too little? J Dermatolog Treat. 2005 Apr; 16(2):95-101.

159. Novak N, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003 Dec;112(6 Suppl):S128-39

160. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. J Clin Invest. 1999 Oct; 104(7):829-35.

161. Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Dec; 51(3):329-337.

162. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2013 Apr; 72 Suppl 2(0 2):ii111-5.

163. Ott H, Weißmantel S, Kennes LN, Merk HF, Baron JM, Fölster-Holst R. Molecular microarray analysis reveals allergen- and exotoxin-specific IgE repertoires in children with atopic dermatitis. J EurAcad Dermatol Venereol. 2014 Jan; 28(1):100-7.

164. Pagan AD, David E, Ungar B, Ghalili S, He H, Guttman-Yassky E. Dupilumab Improves Clinical Scores in Children and Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Real-World, Single-Center Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Sep; 10(9):2378-2385.

165. Paller AS, Beck LA, Blauvelt A, Siegfried EC, Cork MJ et al. Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis-A pooled analysis of trial data. Pediatr Dermatol. 2022 Mar; 39(2):187-196.

166. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan; 143(1):26-35.

167. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD et al. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Paediatr Drugs. 2023 Jan; 25(1):67-77.

168. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Lockshin B et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6months to <6years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. J EurAcad Dermatol Venereol. 2021 Feb; 35(2):464-475.

169. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD et al; participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022 Sep 17; 400(10356):908-919.

170. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. J Allergy Clin Immunol. 2019 Jan; 143(1):46-55.

171. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults.J Am Acad Dermatol.2016; 75(3):494–503.e6.

172. Park H.Y., Kim C.R., Huh I.S., Jung M.Y., Seo E.Y., Park J.H. et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. Ann. Dermatol. 2013; 25(4): 410–6.

173. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar; 9(3):1053-1065.

174. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen HC. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jan 4; 4:17098.

175. RoduitC, Frei R, Depner M, Karvonen AM., et alPhenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr. 2017 Jul 1; 171(7):655-662.

176. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałecki W, Raczka A, Szmurło A. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. Dermatology. 1994; 189(1):41-6.

177. Salava A, Perala M, Pelkonen A, Makela M, Remitz A. Safety of tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments in young children with atopic dermatitis: a 36-month follow-up study. Clin Exp Dermatol. 2022 May;47(5):889-902

178. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2021 Sep 26; 22(19):10381.

179. Samochocki Z, Dejewska J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. World J Pediatr. 2012 Nov; 8(4):355-8.

180. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. J Med. 2000; 31(3-4):177-82.

181. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA et al. Food allergy across the globe. J Allergy Clin Immunol. 2021 Dec; 148(6):1347-1364.

182. Schafer T, Kramer U, Vieluf D, Abeck D, Behrendt H, Ring J. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type. Br J Dermatol. 2000 Nov; 143(5):992-8.

183. Schulte-Herbruggen O, Fjlster-Holst R, von Elstermann M, Augustin M, Hellweg R. Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis. Int Arch Allergy Immunol. 2007; 144(3):211-6.

184. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993; 186(1):23-31.

185. Shetty NS, Lunge S, Sardesai VR, Dalal AB. A Cross-Sectional Study Comparing Application of Hanifin and Rajka Criteria in Indian Pediatric Atopic Dermatitis Patients to that of Other Countries. Indian Dermatol Online J. 2022 Dec 29; 14(1):32-37.

186. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K et al; European Academy of Allergy, Clinical Immunology Atopic Dermatitis Guideline group. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy. 2021 Apr; 76(4):1053-1076.

187. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics. 2015 Apr; 135(4):597-606.

188. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, et al. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. Br J Dermatol. 2020 Jan; 182(1):104-111.

189. Silverberg JI, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. Dermatitis. 2014 May-Jun; 25(3):107-14.

190. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Aug; 123(2):144-151.

191. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2017 Jul-Aug; 35(4):354-359.

192. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al.SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15; 375(24):2335-2348.

193. Simpson EL, Lockshin B, Lee LW, Chen Z, Daoud M, Korotzer A. Real-World Effectiveness of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Atopic Dermatitis: 2-Year Interim Data from the PROSE Registry. DermatolTher (Heidelb). 2024 Jan; 14(1):261-270. doi: 10.1007/s13555-023-01061-4.

194. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1; 156(1):44-56.

195. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? J Allergy Clin Immunol. 2023 May; 151(5):1155-1162.

196. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Oct; 134(4):792-9.

197. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2010 Apr; 58(1):1-7.

198. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. Acta Med Port. 2019 Sep 2; 32(9):606-613.

199. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb; 76(2):281-285.

200. Trendelenburg V, Tschirner S, Niggemann B, Beyer K. Hen's egg allergen in house and bed dust is significantly increased after hen's egg consumption-A pilot study. Allergy. 2018 Jan; 73(1):261-264.

201. Tsai TF, Rajagopalan M, Chu CY, Encarnacion L, Gerber RA, Santos-Estrella P, Llamado LJQ, Tallman AM. Burden of atopic dermatitis in Asia. J Dermatol. 2019 Oct; 46(10):825-834.

202. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr; 137(4):1071-1078.

203. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2007 Sep; 120(3):565-9.

204. Volz A, Korge BP, Compton JG, Ziegler A, Steinert PM, Mischke D. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21. Genomics. 1993 Oct; 18(1):92-9.

205. Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG, et al. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. Arch Dis Child. 2004 Oct; 89(10):917-21.

206. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 Jan; 126(1):3-12.

207. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Nov; 21(7):1028-35.

208. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? J Allergy Clin Immunol. 2008 Apr; 121(4):947-54.e15.

209. Williams HC, Chalmers J. Prevention of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2020 Jun 9; 100(12):adv00166.

210. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J EurAcad Dermatol Venereol. 2018 Jun; 32(6):850-878.

211. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G et al.European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J EurAcad Dermatol Venereol. 2022 Sep; 36(9):1409-1431.

212. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2023 Mar 31; 120(13):224-234.

213. Yamamoto S.Analysis of prevalence and identification of causative and exacerbation factors of atopic dermatitis and studies for improvement of living environment to prevent the development and exacerbation of symptoms.Reports of Research on Allergic Disease and Immunology by Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.2003;1:71–77.

214. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2020 Apr 20; 21(8):2867.

215. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. MicrobiolImmunol. 2011 Sep; 55(9):625-32.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Анкета для оценки индекса DLQI.

1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

6. На прошлой неделе состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

7. Пропускали ли Вы учебу, отсуствовали на работе из-за состояния Вашей кожи?

а) да б) нет

8. Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе?

а) сильно б) незначителельно в) не беспокоило

9. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

10. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

11. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы?

а) очень сильно б) достаточно сильно в) незначительным образом г) нет

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

Анкета для оценки индекса POEM.

1. Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

2. Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

3.Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

4.Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие кожи (выделялась прозрачная жидкость) из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

5.Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

6.Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла
- Каждый день - 4 балла

7.Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?

- Ни одного - 0 баллов
- 1-2 дня - 1 балл
- 3-4 дня - 2 балла
- 5-6 дней - 3 балла

Каждый день - 4 балла